

ГРИППОМИКС: доклиническое изучение токсикологической безопасности препарата

Б.В. Дубовик¹, А.М. Неровня¹, В.М. Насек², И.А. Жукова²,
Л.И. Покачайло Л.И.³

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»

³СООО «Лекфарм»

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают одно из ведущих мест в этиологии и патогенезе самых разнообразных видов респираторных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения ОРВИ составляет 90% всех случаев инфекционных болезней [1-4]. На долю данной патологии приходится до 40% от общей временной нетрудоспособности населения. Экономический ущерб исчисляется миллиардами рублей.

подавляющее большинство случаев острых респираторных заболеваний вызываются вирусами. Описано более чем 200 вирусов восьми различных генераций, способных вызывать ОРВИ. Среди вирусов наибольшее значение имеют вирусы гриппа типов А, В и С, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, риновирусы, хламидии, микоплазмы и др. [3, 4]. Встречаются также микст-инфекции гриппа А и В, а также гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа и аденовирусных заболеваний и микст-инфекции, вызванные различными возбудителями. Большинство таких вирусных агентов поражают верхние дыхательные пути, но могут вызывать и поражение нижних дыхательных путей, особенно в детской возрастной группе, у взрослых в период эпидемий.

На грипп приходится 10-15% от всех случаев ОРВИ, а основную часть составляют заболевания другой этиологии [5, 6].

Клинические проявления ОРВИ разнообразны и для их купирования применяется ряд лекарственных средств из разных фармакологических групп. Столь широкий перечень препаратов, необходимых пациенту, является неудобным, а порой приводит к нарушению терапевтического режима, бесконтрольному применению лекарственных средств и повышению риска развития различных нежелательных явлений [2,3]. Решением данной проблемы явилось создание комбинированных средств, позволяющих воздействовать на основные симптомы вирусной инфекции [4].

Лечение больных ОРВИ зависит от выраженности проявлений инфекции. Наиболее выраженные симптомы острой респираторной инфекции или гриппа бывают, в среднем, в течение 3-4-х дней от начала заражения, а максимальная продолжительность болезни при неосложненном течении обычно не превышает 6-7 дней. В первые дни заболевания преобладают общие симптомы болезни - головная боль, лихорадка, насморк, общая слабость.

Поскольку за возникновение ОРВИ ответственны значительное число различных вирусов, а в основе заболевания лежат многообразные патогенетические механизмы, это делает невозможным создание какого-либо универсального ЛС, эффективного в отношении данной патологии. Поэтому главной проблемой терапии ОРВИ является, как правило, отсутствие возможности назначения этиотропной терапии. К недостаткам вирус-специфических препаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных штаммов вирусов, снижающие их эффективность. При назначении противовирусных препаратов всегда следует помнить об эпидемиологической ситуации. В случае отсутствия эпидемии гриппа использование данных противовирусных препаратов неэффективно, учитывая незначительный % гриппа в структуре ОРВИ (до 10%).

Стандартная терапия, назначаемая пациенту, обычно включает симптоматические средства, подбирается на основании личного опыта врача, что не позволяет добиться значительных результатов в снижении частоты тяжелых и осложненных форм, уменьшении летальности [8]. Амбулаторная помощь населению, во внеэпидемический период, ориентирована на решение вопроса о временной изоляции пациента (назначение домашнего режима, в особо тяжелых случаях госпитализация) и наиболее быстрое восстановление его работоспособности, но не на длительное проведение различных исследований, направленных на установление причины развития острого респираторного заболевания. Процесс диагностики возбудителя ОРВИ, анализ его природы в условиях неспециализированного стационара или поликлиники может занимать столько же времени, сколько длится простудное заболевание. Следовательно, вопрос об этиотропной терапии инфекции решается уже тогда, когда симптомы ОРВИ практически исчезают.

Подбор этиотропных средств лечения ограничен и тем, что не всегда возможно установить чувствительность возбудителя к данному препарату - требуются дополнительные исследования, мало доступные врачам практического здравоохранения. Кроме того, различные вирусологические и иммунологические исследования достаточно дороги для основной части населения, особенно людей пенсионного возраста, и оправданы в случае развития эпидемий и пандемий, при возникновении осложнений или длительно текущих субъективных и объективных симптомов болезни у конкретного пациента.

«ГРИППОМИКС» - первое отечественное комбинированное лекарственное средство в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь в пакетиках, предназначенное для этиотропного и симптоматического лечения гриппа, ОРВИ, лихорадочных состояний вследствие вирусного поражения дыхательных путей у взрослых и детей.

Фармакологическая активность препарата «Гриппомикс» обусловлена комплексным действием его компонентов – парацетамола, римантадина гидрохлорида, аскорбиновой кислоты, цетиризина дигидрохлорида и кальция карбоната. Препарат обладает противовирусным, интерферогенным, жаропонижающим, противовоспалительным, обезболивающим, антигистаминным и ангиопротекторным

Существенным преимуществом препарата является наличие практически всех необходимых активных ингредиентов для комплексной терапии заболеваний в одной форме. Парацетамол обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием [5,6]. Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, активизирует иммунные реакции. Кальция карбонат-сорбитол предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ. Римантадина гидрохлорид обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа типа А, уменьшает токсические проявления, вызванные вирусами гриппа других типов и вирусами, вызывающими ОРВИ. Обладает выраженными интерферогенными свойствами, повышая общее содержание интерферонов, усиливает защитные свойства препарата от вирусной инфекции, повреждающей дыхательные пути [7]. Цетиризина дигидрохлорид обладает выраженным антигистаминным действием, предупреждает развитие отека тканей верхних дыхательных путей, связанного с высвобождением гистамина [8].

Ароматизаторы «лесная ягода», «апельсин», «лимон» предназначены для придания лекарственному средству вкуса и аромата.

Целью настоящей работы явилось доклиническое изучение токсикологической безопасности Гриппомикса в качестве средства для лечения простуды на базе ГУ «научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии национальной академии наук Беларуси».

Программа исследований включала:

1. Изучение острой токсичности и переносимости Гриппомикса в опытах на мышах и крысах при однократном энтеральном введении.

2. Изучение субхронической токсичности Гриппомикса при энтеральном ежедневном введении в течение 1 месяца в опытах на крысах в объеме требований, предъявляемых к лекарственным средствам для краткосрочного применения.

3. Изучение местного действия, ulcerогенной опасности Гриппомикса (по данным аутопсии и гистоморфологического исследования).

При проведении исследований использовали фармакологические, токсикологические, биохимические и патоморфологические методы исследования, применяемые для изучения лекарственных средств, получившие апробацию в научно-исследовательской практике.

Экспериментальные животные

Исследования выполнены на половозрелых аутбредных мышах ICR, DBA/2 и крысах линии Wistar обоего пола проведено, которые поставлялись Отделом биологических моделей ИФБ НАН Беларуси.

В эксперименты включали здоровые особи обоего пола с чистым и гладким шерстным покровом, с нормальной двигательной активностью, прошедшие 2-х недельный карантин.

Методы введения препарата

Гриппомикс вводили животным внутрь в виде 20% водного раствора с помощью жесткого атравматичного зонда. Препарат дозировали в г/кг в расчете на суммарную массу лекарственной формы. Объем вводимых растворов не превышал 0,25 мл/10 г массы тела для мышей и 1,5 мл/100 г для крыс, точность дозирования 0,02 мл.

В качестве плацебо использовали растворитель - дистиллированную воду.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических программы Statistica, аналитического пакета программ Excell. Определяли среднее значение выборок (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку (m), 95% доверительные интервалы. В необходимых случаях использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического и непараметрического анализа по критериям t-Стьюдента, Фишера, U Уилкоксона-Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовали критерий Тьюки. Уровень статистической значимости различий принимали равным 5% ($p=0,05$)/

Экспериментальная часть.

1. Острая токсичность при введении внутрь

Острая токсичность Гриппомикса в готовой лекарственной форме проведена на мышах линии ICR и крысах Wistar обоего пола.

Препарат вводили внутрь (способом, рекомендованным для терапевтического применения) в виде водных растворов в дозе 5,5 г/кг, что соответствует 40 кратному превышению терапевтической дозы (ТД) для человека в расчете на единицу массы тела (125 - 150 мг/кг) и от 3 до 7 раз а в расчете на единицу поверхности тела при экстраполяции с мышей и крыс на человека.

Оценивались показатели общего действия и токсичности:

1. 14-суточная летальность,
2. клиническая картина: общее состояние и поведения, возбудимость, спонтанная двигательная активность животных,
3. динамика массы тела при взвешивании 2 раза в неделю,
4. мышечный тонус, нарушения позы и координации движений,
5. реакция на звуковой стимул, роговичный рефлекс,

6. состояние вегетативных функций (наличие пилоэрекции, птоза, экзофтальмии, нарушений дефекации и диуреза),

7. пробы на нейротоксичность,

8. гематологический анализ крови на 15-сутки (содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов),

Патоморфологические проявления токсичности оценивали макроскопически на аутопсии в конце эксперимента после эвтаназии мышей мгновенной декапитацией.

Результаты: В первые часы после введения препарата отмечалась незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма, которые, по-видимому, обусловлены стрессом, связанным с процедурой введения препарата в больших объемах в желудок.

В течение последующих двух недель ежедневного наблюдения у подопытных мышей не отмечалось существенных изменений спонтанной двигательной активности, вегетативных расстройств и признаков нейротоксичности. Случаев гибели не было отмечено.

На аутопсии животных, забитых мгновенной декапитацией на 15 суток, установлено следующее. Животные имели сплошной волосяной покров, гладкую блестящую шерсть, сохраненные зубы, видимые слизистые оболочки и кожные покровы нормальной окраски. Молочные железы самок без уплотнений на ощупь, выделения из сосков отсутствовали. Половые органы самцов развиты правильно, деформации или отека конечностей нет.

Грудная и брюшная полости выпота не содержат. Положение внутренних органов грудной и брюшной полостей без нарушений. Серозная оболочка, выстилающая грудную полость, на всем протяжении гладкая, блестящая. Ее окраска сохранила розовый цвет, кроме задних отделов, окрашенных в темно-красный цвет. Спайки отсутствуют. В плевральной полости жидкости нет. Париегальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие.

Подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы овальной формы, бледно-желтого или розоватого цвета, с гладкой поверхностью, тонкой капсулой, не спаяны между собой и подлежащими тканями. Поверхность разреза однородной окраски.

Тимус треугольной формы, беловатого цвета, умеренно плотной консистенции, обычных размеров.

Интима аорты гладкая, блестящая, беловатого цвета. Диаметр аорты не изменен. Листки перикарда тонкие, прозрачные, гладкие. Величина и форма сердца без изменений. Левый желудочек сокращен, в правом содержится незначительное количество темной жидкой крови. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Мышца сердца на разрезе однородного темно-красного цвета, умеренно плотная.

Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледного цвета. Легкие воздушные, без уплотнений на ощупь, бледно-розовой окраски.

Слизистая пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета. Желудок обычной величины и формы, заполнен пищевым содержимым. Слизистая оболочка безжелезистой части желудка складчатая, розоватая, блестящая. Слизистая тела желудка складчатая, розоватая, блестящая. Слизистая оболочка тонкого кишечника бледно-розового цвета, блестящая, гладкая. Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящая, гладкая.

Форма и величина печени без изменений. Поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Поджелудочная железа плоской формы, бледно-розового цвета, дольчатая, умеренно плотной консистенции.

Селезенка обычной формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. На разрезе, на темно-красном фоне селезенки видны мелкие сероватого цвета фолликулы.

Форма и размеры почек не изменены. Их поверхность коричневатого цвета, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая. На разрезе хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

Надпочечники округлой формы, бледно-желтого цвета, с гладкой поверхностью, умеренно плотные. На разрезе четко выделяется темно окрашенное мозговое вещество.

Мочевой пузырь заполнен прозрачной мочой. Слизистая оболочка пузыря гладкая, блестящая, бледной окраски.

Тело матки самок обычной плотности, величины и формы. Рога матки тонкие, слизистая - блестящая, бледная. Яичники темно-красного цвета, с неровной поверхностью, умеренно плотные. Семенники самцов беловатого цвета, обычных размеров и плотности.

Оболочки головного мозга тонкие, прозрачные. Вещество мозга обычной плотности, поверхность мозга гладкая. На фронтальных разрезах мозга отчетливо выделяются серое и белое вещество. Желудочки мозга обычной величины, расширений нет.

Испытания на мышах и крысах показали, что ГРИППОМИКС при однократном интрагастральном введении в дозе 5500 мг/кг, превосходящей в 3 раза рекомендуемую терапевтическую дозу для человека в расчете на единицу поверхности тела, и на крысах в дозе 5,5 г/кг, превосходящей терапевтическую для человека в 7 раз в расчете на единицу поверхности тела, не вызывает обнаружимых токсических эффектов и гибели животных при 14-суточном наблюдении.

Данные опытов на мышах и крысах позволяют отнести Гриппомикс к веществам VI классу опасности по модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (ОЭСД) [34], а именно к «относительно безвредным веществам» при однократном внутрижелудочном введении.

Таблица. Классы токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития [9-11].

Класс	Степень токсичности	DL ₅₀ . мг/кг					CL ₅₀ . ppm
		Внутри-желудочно	Накожно	Подкожно	Внутри-брюшинно	Внутри-венно	
I	Чрезвычайно токсично	<5	<50	<2	<1	<0,7	<100
II	Высокотоксично	5-50	51-200	2-20	1-10	0,7 - 7	100-500
III	Умеренно токсично	51-300	201-1000	21-150	11 - 75	7,1 - 40	501 - 2500
IV	Малотоксично	301-2000	1001-2000	151-1000	76-500	41 - 300	2501-5000
V	Практически нетоксично	2001-5000	>2000	1001-2500	501-1250	301 - 700	>5000
VI	Относительно безвредно	>5000	-	>2500	>1250	>700	-

2. Токсичность Гриппомикса для крыс при 28-суточном введении

Исследование токсичности Гриппомикса при субхроническом введении проведено в экспериментах на крысах Вистар при ежедневном назначении внутрь в дозах 1, 2 и 3 г/кг в течение 28 дней. Указанный срок введения препарата избран в связи с рекомендуемым 7 суточным курсом применения препарата. Изученный диапазон доз соответствует 1-, 2-, и 3-кратному превышению рекомендуемой терапевтической дозы для человека в расчете на единицу поверхности тела [35]. Таким образом, в данном опыте доза 1 г/кг соответствует

категории 1 «терапевтической дозы» (ТД), 3 г/кг - категории 3 ТД или «высокой дозы». Доза 3 г/кг являлась предельной для введения крысам за один прием.

Клинические симптомы регистрировали регулярно при исследовании животных перед введением препарата и в течение 2 часов после каждого введения. При этом оценивали:

1. общее состояние и поведение, возбудимость, спонтанную двигательную активность животных,
2. общий неврологический статус (по Irvin-Marpurgo): состояние простых и сложных моторных рефлексов, абдоминальный тонус, состояние мышечной силы (хватательный рефлекс), мышечный тонус, нарушения позы, координации движений, реакции на хендлинг, звуковой и болевой стимулы, роговичный рефлекс,
3. состояние вегетативных функций: наличие пилоэрекции, птоза, экзофтальмии, мочеиспускания и дефекации при манипуляциях с животными, характер экскрементов, наличие саливации, окраска видимых слизистых и кожных покровов, наличие гипотермии (на ощупь), состояние дыхания.

Результаты

Установлено, что ежедневное введение Гриппомикса на протяжении 28 дней в дозах 1-, 2 и 3 г/кг не вызывало случаев гибели и видимых изменений вегетативных функций, поведения, двигательной активности, нервно-мышечной координации, болевой чувствительности и эмоциональной реактивности подопытных животных.

Подопытные животные потребляли обычное количество корма и воды, соответствующее весовой категории, на протяжении 28-дневного введения испытуемого препарата. Существенных различий с контролем по этому параметру не было выявлено.

Еженедельные определения массы тела не выявили статистически достоверных отклонений весового прироста в сравнении с контролем у подопытных животных, получавших ППП в дозах 1, 2 и 3 г/кг.

При оценке структуры поведения в тесте открытое поле не наблюдалось отличий между контрольными и подопытными группами животными при испытанных дозах препарата.

Длительное ежедневное введение Гриппомикса не вызывало нарушений моторно-координационных функций у крыс линии Wistar обоего пола. Моторно-координационные функции тестировали по удержанию крыс на вращающемся стержне Rota-Rod for rats (Ugo Basile, Италия), при скорости 18 об/мин. Критерием нормы служило время удержания в течение 3 минут.

При термометрии крыс (с погрешностью $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) статистически значимых различий между контролем и опытом не было выявлено.

Анализ ЭКГ показал, что отклонений в частоте сердечных сокращений у подопытных групп животных обоего пола по сравнению с контрольными животными нет. Предсердно-желудочковая проводимость у подопытных животных обоего пола не изменялась при всех изученных дозах после 28 дневного ежедневного введения Гриппомикса. Внутривенная проводимость не выходила за пределы контрольных значений.

При сравнении вольтажа зубцов ЭКГ у подопытных животных во всем диапазоне исследованных доз наблюдаются аналогичные колебания высоты зубцов и в контрольной группе животных, как самцов, так и самок.

Обобщая результаты ЭКГ исследований, можно заключить, что ежедневное введение Гриппомикса в дозах 1, 2 и 3 г/кг в течение 28 дней на частоту сердечных сокращений не влияет. Не наблюдается также расстройства выработки и проведения электрических импульсов при продолжительном введении препарата. Таким образом, по данным ЭКГ Гриппомикс не обладает кардиотоксическим действием.

При офтальмологическом исследовании установлено, что в течение 28-дневного наблюдения у животных контрольной и опытных групп отечности или гиперемии слизистых не отмечалось.

Результаты исследования функционального состояния почек показали, что спонтанный диурез у крыс обоего пола, получавших Гриппомикс ежедневно в течение 28 суток, существенно не отличался от такового у контрольных животных, которым вводили равные по объему количества дистиллированной воды. Удельный вес мочи подопытных крыс достоверно не отличался от контрольных значений. Не было выявлено также существенных отклонений показателей рН и окраски мочи у подопытных крыс обоего пола по сравнению с контрольными животными. Случаев протеинурии и бактериурии, характерных для почечной патологии, не наблюдалось. В пробах мочи крыс-самцов, взятых через 14 и 28 суток после ежедневного введения Гриппомикса в дозах 1 - 3 г/кг, количество эритроцитов не превышало контрольных показателей. При анализе осадка мочи у крыс обоего пола количество лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток колебалось в пределах физиологической нормы. Оксалаты, ураты, трипельфосфаты обнаруживались в небольшом количестве в моче подопытных и контрольных крыс. По окончании эксперимента не выявлено достоверных изменений массовых коэффициентов почек у опытных крыс обоего пола относительно контрольных значений. При оценке функциональной активности почек крыс по выведению с мочой фенолового красного в исходном состоянии, через 14 и 28 дней от начала ежедневного введения Гриппомикса эффекта препарата на секреторную функцию почек не было выявлено.

Результаты исследования влияния Гриппомикса на гематологические показатели периферической крови крыс обоего пола при изучении субхронической токсичности препарата значимо не различались. У контрольных крыс-самцов, получавших ежедневно плацебо, через 28 суток концентрация гемоглобина и эритроцитов в крови составила $115,1 \pm 1,0$ г/л и $6,41 \pm 0,07 \times 10^{12}$ /л соответственно, а у самцов крыс, получавших препарат в дозах 1, 2 и 3 г/кг, аналогичные показатели мало находились в пределах 114,2 - 115,6 г/л и $6,33 - 6,44 \times 10^{12}$ /л, что в обоих случаях является физиологической нормой для крыс линии Вистар. У контрольных крыс-самок, через 28 суток концентрация гемоглобина и эритроцитов в крови составила $119,3 \pm 1,0$ г/л и $6,41 \pm 0,06 \times 10$ /л соответственно, у самок крыс, которым вводили препарат эти показатели находились в пределах 115,2 - 118,3 г/л и $6,15 - 6,24 \times 10^{12}$ /л и достоверно не отличались от контрольных. Дисперсионным анализом достоверных различий в сравнении с группой плацебо (по фактору дозы) не выявлено.

Количество лейкоцитов крови и лейкограмма на 28-е сутки после ежедневного введения Гриппомикса в испытуемом диапазоне доз существенно не изменилось у крыс обоего пола, СОЭ колебалась в пределах контрольных величин, что может свидетельствовать об отсутствии признаков повреждения миелоидного кроветворения и воспалительных явлений. Статистически значимых изменений в количестве тромбоцитов по отношению к контролю не отмечалось у животных всех подопытных групп.

Таким образом, Гриппомикс при субхроническом введении не оказывает существенного влияния на гематологические показатели периферической крови, систему кроветворения, содержание гемоглобина и СОЭ.

На 28-е сутки эксперимента сыворотке крови крыс определяли, содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, мочевой кислоты, глюкозы, общего холестерина, активность ферментов (АЛТ, АСТ и ЩФ), используя унифицированные методы биохимических исследований и стандартные наборы реагентов. Установлено, что средние значения изученных биохимических показателей в контрольной группе животных укладываются в пределы физиологической нормы. Следовательно, контрольная группа соответствует требованиям токсикологического эксперимента.

У подопытных крыс обоего пола после субхронического интрагастрального введения Гриппомикса в дозах 1, 2 и 3 мг/кг значения всех изученных показателей также не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида животных. Небольшие колебания показателей являются спорадическими и, вероятно, не связаны с действием препарата.

Проведенные исследования показывают, что Гриппомикс при субхроническом введении в дозах 1, 2 и 3 г/кг не вызывает существенных изменений в состоянии углеводного, белкового и липидного метаболизма у крыс и не влияет на биохимические и микроскопические показатели мочи. По совокупности биохимических тестов препарат не оказывает токсического влияния на паренхиматозные и эндокринные органы. Зависимая от пола чувствительность к Гриппомиксу у данного вида экспериментальных животных также отсутствует.

Результаты аутопсии. На 28-сутки эксперимента животные были забиты мгновенной декапитацией и вскрыты для патологоанатомического изучения и определения весовых коэффициентов внутренних органов. Результаты осмотра показали, что все животные контрольной и подопытных группах имели сплошной волосяной покров, опрятный вид, гладкую блестящую шерсть, сохраненные зубы, видимые слизистые оболочки и кожные покровы нормальной окраски. Половые органы самцов развиты правильно, деформации или отека конечностей нет. Молочные железы самок без уплотнений на ощупь, выделения из сосков отсутствовали.

При макроскопическом исследовании видовых и половых отличий, а также влияния пути введения на состояние внутренних органов не установлено.

Подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы имели овальную или округлую форму, однородный розоватый или желтоватый цвет и умеренную плотность.

Щитовидная железа плотно прилежала к гортани, имела обычные размеры и плотность, розовато-красноватый цвет. Тимус имел треугольную форму, беловатый цвет и умеренно плотную консистенцию.

Величина и форма сердца без изменений. Мышца сердца темно-красная, плотная.

Поверхность легких бледно-розовой окраски; легкие спадались при вскрытии грудной клетки. Ткань легких на разрезе имела однородную бледно-розовую окраску. Слизистая оболочка бронхов гладкая, блестящая, бледно-розовой окраски.

Желудок имел обычную форму и размеры, просвет был заполнен кашицеобразным пищевым содержимым. Слизистая тела желудка бледно-розовая, блестящая, складчатая, без признаков повреждения. Слизистая тонкой и толстой кишки блестящая, гладкая.

Величина и форма печени без изменений. Капсула печени тонкая, прозрачная. Ткань печени обычного цвет, умеренно плотной консистенции.

Поджелудочная железа бледно-розовая, дольчатая.

Величина и форма почек нормальны, капсула легко снимается. Поверхность органа гладкая, однородная красно-серооливковой окраски. На разрезе почек отчетливо различается корковое и мозговое вещество.

Форма, размеры и плотность надпочечников, яичников или семенников не отличались от таковых у контроля.

Селезенка имела темно-вишневый цвет, гладкую поверхность и плотноватую консистенцию.

Оболочки головного мозга тонкие, прозрачные. Вещество головного мозга умеренной плотности. Желудочки мозга не расширены.

Заключение.

Лекарственное средство Гриппомикс не токсично для организма животных в дозах до 5,5 г/кг при однократном введении внутрь (VI класс опасности), не обладает отрицательными нейротропными, кардиотропными, гематропными и органотропными эффектами при ежедневном 28-суточном введении в дозах до 3 г/кг, не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта в дозах, 7-кратно превосходящих рекомендуемую для применения у человека в расчете на единицу поверхности тела.

Литература.

1. Крюков А.И., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при острых респираторных заболеваниях. - Справочник поликлинического врача. – 2005. - №4 (Т.4).
2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова МБ. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. <http://www.gripp.rLi/articles/article.aspx?id=1252>
3. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. Под ред. О.И.Киселева и др. - СПб., Боргес – 2003. - 245 с.
4. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. - СПб, Гиппократ. – 2000. - 180 с.
5. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ // CONSILIUM MEDICUM «Инфекции и антимикробная терапия». 2003, т. 5, № 6, с. 66-59.
8. Липатова М.Г.Ж. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // Русский медицинский журнал. - 2006. - т. 14, № 24. - с. 1569-1574.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832с.
10. Руководящий нормативный документ РД-126-91. «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» – М., 1992. – 80 с.
11. Технический кодекс установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», 34 с.

Резюме

ГРИППОМИКС: доклиническое изучение токсикологической безопасности препарата

Б.В. Дубовик¹, А.М. Неровня¹, В.М. Насек², И.А. Жукова²,
Л.И. Покачайло Л.И.³

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»

³СООО «Лекфарм»

Проведено доклиническое изучение токсикологической безопасности Гриппомикса в качестве средства для лечения простуды на базе ГУ «научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии национальной академии наук Беларуси».

Показано, что лекарственное средство Гриппомикс не токсично для организма животных в дозах до 5,5 г/кг при однократном введении внутрь (VI класс опасности), не обладает отрицательными нейротропными, кардиотропными, гематропными и органотропными эффектами при ежедневном 28-суточном введении в дозах до 3 г/кг, не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта в дозах, 7-кратно превосходящих рекомендуемую для применения у человека в расчете на единицу поверхности тела.

Ключевые слова: токсикологическая безопасность, Гриппомикс, класс опасности.