

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ

www.recipe.recipe.by

2018, том 21, № 1

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:
74929 – единый индекс в электронных каталогах
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;
Украина: ГП «Пресса»;
Молдова: ГП «Пошта Молдовой»;
Литва: АО «Летувос паштас»;
Германия: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна
на сайте recipe.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 02.03.2018.
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100^{1/16}. Печать офсетная

Отпечатано в типографии ОДО «Дивимакс»
г. Минск, пр. Независимости, 58, корпус № 17.
Тел.: +375 (017) 233 92 06.
Лиц. № 02330/53 от 03.04.2009
продлена 14.02.2014 № 22 до 03.04.2019

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2018

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

Беларусь

Украина

Главный редактор Годовальников Г.В.,
к.ф.н.

Редакционная коллегия:

Алексеев Н.А., к.ф.н.,
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,
Гавриленко Л.Н., к.м.н., доц.,
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,
Доста Н.И., к.м.н., доц.,
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,
Покачайло Л.И., к.ф.н.,
Сосонкина В.Ф.,
Повелица Э.А., к. м. н.,
Шеряков А.А., к.ф.н.

Редакционный совет:

Богущ Л.С., к.м.н.,
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,
Валуевич В.В., к.м.н., доц.,
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,
Горгун Ю.В., д.м.н., проф.,
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,
Карпов И.А., д.м.н., проф.,
Козловский В.И., д.б. н., доц.,
Лукиянов А.М., д.м.н.,
Макарина-Кибак Л.Э., к.м.н., доц.,
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Сытый В.П., д.м.н., проф.,
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.,
Хишова О.М., д.ф.н., проф.

Главный редактор Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.
Председатель редакционной коллегии Гудзенко А.П.,
д.ф.н., проф.

Редакционная коллегия:

Альрахави Х., д.ф.н., проф. (Йемен),
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),
Искра Н.И., д.м.н., проф.,
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),
Нартов П.В., д.м.н., проф.,
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,
Новиков В.П., д.х.н., проф.,
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,
Попович В.П., д.ф.н., доц.,
Посылкина О.В., д.ф.н., проф.,
Романенко И.В., д.м.н., проф.,
Тихонов А.И., д.ф.н., проф.,
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,
Шаламай А.С., к.х.н.,
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели

International scientific journal for pharmacists and doctors

RECIPE

RECEPT

www.recipe.recipe.by

2018, volume 21, № 1

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:
UE "Professional Editions",
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18183-6983P

Founder:
UE "Professional Editions"

Representative Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

Subscription:

Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 74929,
departmental index – 749292.
Index **74929** in the electronic catalogs
Russian Federation: Informnauka LLC,
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;
Ukraine: Pressa SE;
Moldova: Posta Moldovei SE;
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;
Bulgaria: INDEX

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine"

The electronic version of the journal
is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed

Sent for the press 02.03.2018.
Circulation is 1500 copies
Order №

Format 70x100 $\frac{1}{16}$, Litho

Printed in printing house ALC "Divimax"
Minsk, Nezavisimosti ave., 58, building № 17.
Phone: +375 (017) 233 92 06.
License № 02330/53 from 03.04.2009
was extended 14.02.2014 № 22 to 03.04.2019

© "Recipe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

Belarus

Editor-in-chief Godovalnikov G.,
PhD (pharm.)

Editorial council:

Alekseev N., PhD (pharm.),
Gavrilenko L., PhD (med.), M.D.,
Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.,
Dosta N., PhD (med.), M.D.,
Mushkina O., PhD (pharm.), M.D.,
Pokachaylo L., PhD (pharm.),
Povelitsa E., PhD (med.),
Sosonkina V.,
Sheryakov A., PhD (pharm.),
Voronov G., PhD (med.), M.D.

Editorial board:

Bohush L., PhD (med.),
Buzuk G., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Gorenkov V., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,
Gorgun J., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Davidovskaya E., PhD (med.), M.D.,
Karpov I., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Kozlovski V., Dr.Sci. (biol.), M.D.,
Khapaliuk A., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Khishova O., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,
Lukiyarov A., Dr.Sci. (med.),
Makaryna-Kibak L., PhD (med.), M.D.,
Mrochek A., akkad. of NAS of Belarus,
Dr.Sci. (med.), Prof.,
Sytyi V., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Rummo O., fellow of NAS of Belarus,
Dr.Sci. (med.), Prof.,
Valuyevich V. PhD (med.), M.D.,
Zakharenko A., PhD (med.), M.D.

Ukraine

Editor in chief Davtyan L., Prof., Dr.Sci. (pharm.)
Chairman of the Editorial Council Gudzenko A.,
Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Editorial council:

Alrahawi K., Prof., PhD (Yemen),
Biloklytska H., Prof., Full Doctor,
Bokhua Z., Prof., M.D., PhD (Georgia),
Borys O., Prof., Full Doctor,
Chernykh V., Dr.Sci. (pharm., chem.), Akkad. NAS
of Ukraine,
Dashevskiy A., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Germany),
Gladishev V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gladukh I., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gromovik B., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Groshoviy T., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Iskra N., Prof., Full Doctor,
Kechin I., Prof., Full Doctor,
Korytniuk R., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Musoev S., Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Tajikistan),
Nartov P., Prof., Full Doctor,
Nemchenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Novikov V., Prof., Dr.Sci. (chem.),
Petyunin O., Assoc. Prof., M.D.,
Ponomarenko M., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Popovich V., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Posylkina O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Romanenko I., Prof., Full Doctor,
Shalamay A., PhD (chem.),
Shmatenko O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Tihonov A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Trokhymchuk V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Voitenko G., Prof., Full Doctor,
Yarnikh T., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ 20 лет



Журнал «Рецепт» для меня – это наглядное доказательство того, что любая идея может быть реализована, если есть команда единомышленников, верящих в ее осуществление. Так было с моей идеей и командой, возглавляемой Людмилой Евтушенко. Несмотря на злословие и недоверие скептиков, мы сделали это. А потому журнал для меня – это часть моей жизни, пусть трудной, но крайне интересной, и которой я могу гордиться.

Журнал отстаивает современный взгляд на лекарственные средства и является полезным для практиков. Поэтому я надеюсь, что появится раздел «Практическое лекарствоведение» – как для врача, так и для фармацевта.

Геннадий Васильевич Годовальников,
главный редактор в Беларуси



«Рецепт» – рецензируемый журнал, входящий в наукометрические базы данных, он нашел свое достойное место среди других научных изданий. Рассуждая о дальнейшем конкурентоспособном развитии журнала, хотелось бы очертить круг задач, необходимых для решения. С каждым годом увеличивается число защищенных кандидатских и докторских диссертаций. Понятна и стратегическая цель Президиума ВАК. Поэтому хотелось бы в дальнейшем увидеть не только аспирантские научные публикации для защиты диссертаций, но и аналитические работы по конкретной проблематике ведущих профессоров. Это позволит не только повысить рейтинг издания, но и вызвать серьезную дискуссию на его страницах. Создать открытый рейтинг рецензируемого журнала, составляемый ведущими учеными, – вот путь дальнейшего развития «Рецепта».

Лена Леоновна Давтян,
главный редактор в Украине



Уважаемые читатели!
Приглашаем вас посетить обновленный сайт издательства
«Профессиональные издания» и страницу журнала
«Рецепт»

recipe.by
recipe.recipe.by

На сайте вы сможете ознакомиться со всеми выпусками журнала.

Вы можете приобрести электронные версии журналов
за 2015–2017 гг. на сайте
посредством электронных платежей.
Статьи, опубликованные в 2014 г. и ранее,
находятся в открытом доступе.

Уважаемые коллеги!

Проблема аллергических заболеваний остается актуальной для населения и врачей. Широкое их распространение и рост числа сенсibilизированных к различным аллергенам заставляют искать новые возможности для диагностики и лечения.

Согласно статистическим данным, сегодня в Республике Беларусь около 1% населения страдает аллергическими заболеваниями, и мы отмечаем постоянный рост числа выявленных заболеваний.

Наибольшее значение в клинической практике имеют респираторные аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, составляющие около 85% среди всех аллергических заболеваний. Их легче диагностировать, и мы неплохо научились лечить их.

Особого внимания, на мой взгляд, заслуживает проблема аллергического ринита, который в ряде стран встречается у 20–25% населения. В Беларуси официальная распространенность составляет 0,8%, но при этом непомерно велика доля вазомоторного ринита (в 3 раза чаще, чем аллергический ринит). Это говорит о недостаточном диагностическом поиске и требует обследования у аллерголога. Более 60% страдающих аллергическим ринитом демонстрируют гиперреактивность бронхов, что свидетельствует о формирующейся бронхиальной астме.

Профилактика астмы – это и своевременно поставленный диагноз ринита, и адекватное его лечение (специфическая иммунотерапия). Сегодня в стране появляется возможность использовать депонированные и сублингвальные формы лечебных аллергенов.

Много трудностей представляют кожные аллергические проявления, с которыми мы боремся сообща с коллегами-дерматологами и успех не всегда быстрый и полный.

Наконец, самыми драматическими симптомами является анафилаксия. В этих случаях исход в основном зависит от своевременной помощи любого врача, оказавшегося рядом.

В этом номере представлены материалы практически по всем перечисленным проблемам. Желаю вам успехов в борьбе за здоровье и жизнь пациентов!

Главный внештатный аллерголог
и иммунолог Министерства
здравоохранения Республики Беларусь
Татьяна Васильевна Барановская



Оригинальные исследования

Факторы, влияющие
на водно-спиртовую экстракцию
флавоноидов из травы
золотарника канадского
Лукашов Р.И. 10

Научное обоснование технологии
производства лекарственного средства
Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F
Качанюк В.В., Трохимчук В.В. 26

Военно-фармацевтическая логистика
в Украине: современное определение
термина
*Белоус М.В., Шматенко А.П.,
Рыжов А.А., Дроздов Д.В.* 33

Исследование токсичности
высокодисперсного кремнезема,
полигексаметиленгуанидина
гидрохлорида и их композита
при однократном пероральном
введении самцам мышей
Дорошенко А.И. 42

Изучение реологических свойств
антимикотических композиционных
мягких лекарственных форм
для наружного применения
*Луць В.В., Гладышев В.В.,
Лисянская А.П., Нагорный В.В.* 49

Стандартизация листьев
ежевика сизой
Касянюк Е.Ю., Мушкина О.В. 57

Аллергическая бронхиальная астма
легкого течения и эффективность
сублингвальной иммунотерапии
*Доценко Э.А., Маслова Л.В.,
Новикова Т.П.* 67

Исследование влияния производного
1,3-оксазол-4-ил-фосфоновой кислоты
на артериальное давление и сердечный
ритм у кроликов
*Ниженковская И.В., Зайченко А.В.,
Седько Е.В., Головченко А.В.,
Головченко О.И.* 75

Применение лекарственных средств

Современная стратегия применения
иммунотерапевтических препаратов
в педиатрической практике
Титова Н.Д., Новикова В.И. 84

Современная аптека

Научно-практические подходы
к управлению конкурентоспособностью
аптечных сетей
*Посылкина О.В., Малая Ж.В.,
Бондарева И.В.* 91

Обзоры и лекции

Ингаляционные глюкокортикостероиды
в клинической практике
Артишевский С.Н. 102

Терапия атопического дерматита у детей:
реалии и перспективы
Ненартович И.А., Почкайло А.С. 108

Атопический дерматит:
настоящее и будущее фармакотерапии
Маслова Л.В. 119

Практическая фармация

Приготовление простых и сложных
дозированных порошков 128

**История медицины и фармации:
лица и события**

Наша задача – связать воедино
врача, фармацевта и пациента 139

Музей фармации имени
Антонины Лесневской в Варшаве
Чернышова А.В., Сосонкина В.Ф. 142

Юбилей

Юбилей Александра Александровича
Шерякова 145

Original researches

Factors with influence on the hydroalcoholic extraction of flavonoids from the Canadian goldenrod herb

Lukashou R. 10

Scientific substantiation of the production technology of the medicinal product Fludeoxyglucose (¹⁸F)

Kachaniuk V., Trokhymchuk V. 26

Military and pharmaceutical logistics in Ukraine: modern definition of the term

Bilous M., Shmatenko O., Ryzhov O., Drozdov D. 33

Toxicological study of the microatomized silica polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its composite in single oral supplementation for male mice

Doroshenko A. 42

Study of rheologic properties of antimycotic composite semisolid dosage forms for external use

Luc V., Gladyshev V., Lisyanskaya A., Nagornii V. 49

Standardization of the *Rubus caesius* leaves

Kasianiuk A., Mushkina O. 57

Allergic asthma of mild course and efficiency of sublingual immunotherapy

Dotsenko E., Maslova L., Novikova T. 67

Research of the influence of derivative of 1,3-oxazole-4-yl-phosphonic acid on arterial pressure and heart rate of rabbits

Nizhenkovska I., Zaichenko H., Sedko K., Golovchenko A., Golovchenko O. 75

Drugs applying

Modern strategy of immunotherapeutic drugs use in pediatric practice

Titova N., Novikova V. 84

Modern drugstore

Scientific and practical approaches to managing pharmacy's networks competitiveness

Posylkina O., Mala Zh., Bondarieva I. 91

Reviews and lectures

Inhaled glucocorticosteroids in clinical practice

Artichevski S. 102

Therapy of atopic dermatitis in children: realias and perspectives

Nenartovich I., Pachkaila A. 108

Atopic dermatitis: the present and the future of pharmacotherapy

Maslova L. 119

Practical pharmacy

Simple and complicated pre-dosed pulvis compounding..... 128

Medicine and pharmacy history: persons and events

Our goal is to bring together a doctor, a pharmacist and a patient 139

The Pharmacy museum named after Antonina Lesnevskaya in Warsaw

Chernyshova A., Sosonkina V. 142

Anniversaries

Alexander Sheryakov Anniversary 145

Дорошенко А.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Doroshenko A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Исследование токсичности высокодисперсного кремнезема, полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и их композита при однократном пероральном введении самцам мышей

Toxicological study of the microatomized silica
polyhexamethylene guanidine hydrochloride
and its composite in single oral supplementation for male mice

Резюме

На сегодняшний день разработка новых лекарственных средств, обладающих противомикробными свойствами, является одним из приоритетных направлений системы здравоохранения. Композит высокодисперсного кремнезема (ВДК) и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (ПГМГ-ГХ) – представителя группы катионных поверхностно-активных веществ – обладает выраженными противомикробными и сорбционными свойствами. В данной статье представлены результаты исследования острой токсичности данного композита ВДК и ПГМГ-ГХ на самцах мышей при внутрижелудочном введении. Установлено, что после однократного введения композита ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг массы тела не наблюдалось токсических эффектов и случаев смерти. Это позволяет характеризовать изученный композит как малотоксичный согласно классификации веществ по токсичности.

Ключевые слова: композит высокодисперсного кремнезема, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, острая токсичность, исследование *in vivo*.

Abstract

Nowadays, the development of new medicines with antimicrobial properties is one of the priorities of the health systems. A composite of highly disperse silica (HDS) and polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PGMG-HC), a representative of a group of cationic surfactants, has pronounced antimicrobial and sorption properties. This article provides the results of a single-dose intragastric toxicity study of HDS and PGMG-HC composite in male mice. No toxic effects and deaths were observed after single intragastric administration of HDS and PGMG-HC composite at a dose of 2000 mg/kg body weight. Therefore, the composite may be considered as low-toxic according to the classification of substances by toxicity.

Keywords: highly-dispersed silica composite, polyhexamethylene guanidine hydrochloride, acute toxicity, *in vivo* study.

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно информации, предоставленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в 2014 году в Европейском регионе в 60% случаев инфицирования *Staphylococcus aureus* наблюдалась устойчивость к пенициллину [1], а инфекции, вызванные мультирезистентными штаммами бактерий, в Европейском союзе являются причиной смерти 25 000 человек ежегодно [2].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов ставит под угрозу эффективную профилактику и лечение растущего числа инфекционных заболеваний. С течением времени, как правило, путем генетических изменений микроорганизмы приобретают устойчивость к антимикробным средствам. Однако антибиотикорезистентность усиливается вследствие злоупотребления и некорректного применения антибиотиков, а также отсутствия контроля над рациональным применением противомикробных препаратов [3, 4]. Так, очень часто антибиотики назначаются без должного надзора, а также не по показаниям, в том числе применяются людьми с вирусными инфекциями, такими как грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции [2].

Возникновение и постоянный рост количества устойчивых к противомикробным препаратам микроорганизмов стали глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая ставит под угрозу эффективное лечение инфекционных заболеваний. Борьба с этой проблемой является высоким приоритетом для ВОЗ, а также строгих регуляторных агентств (EMA, FDA).

Поверхностно-активные вещества являются предметом заинтересованности для системы здравоохранения в связи с тем, что лекарственная устойчивость к ним развивается достаточно медленно, а токсичность их относительно низкая. Перспективными для применения в фармации и медицине являются катионные детергенты, которые в результате сочетания поверхностной активности и бактерицидных свойств имеют значительное губительное влияние на микроорганизмы.

Одним из представителей группы катионных поверхностно-активных веществ является полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (ПГМГ-ГХ). ПГМГ-ГХ – хорошо растворимый в воде полимер без запаха и цвета, значительно менее токсичный, чем другие дезинфектанты, применяющиеся в концентрации $\leq 1\%$ [5].

В рамках исследования фармакологических свойств композита высокодисперсного кремнезема (ВДК) и ПГМГ-ГХ как перспективной субстанции, обладающей сорбционными и противомикробными свойствами, было проведено исследование противомикробной активности композита на стандартных тест-штаммах, результаты которого еще не опубликованы. В данной статье представлены результаты исследования острой токсичности на мышах-самцах при пероральном пути введения, что является одним из важнейших этапов доклинической оценки.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить параметры острой токсичности композита ВДК и ПГМГ-ГХ на лабораторных животных (мышах-самцах) при внутрижелудочном введении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был композит ВДК и ПГМГ-ГХ, разработанный сотрудниками кафедры фармакологии Национального медицинского университета (НМУ) имени А.А. Богомольца и Института химии поверхности имени А.А. Чуйка НАН Украины. Исследование проведено на 24 самцах белых мышей линии BALB/c массой 18–22 г в возрасте 2–2,5 месяца с соблюдением положений Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях от 18.03.1986 г., Директивы ЕС № 609 от 24.11.1986 г. и Приказа МЗ Украины «Об утверждении Порядка проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний и Типового положения про комиссии по вопросам этики» № 690 от 23.09.2009 г. План исследований рассмотрен и одобрен Этическим комитетом по биоэтике НМУ имени А.А. Богомольца, все процедуры, связанные с гуманным обращением с животными, были соблюдены.

Всех использовавшихся в эксперименте животных содержали в стандартных условиях вивария НМУ имени А.А. Богомольца при температуре 22–24 °С и относительной влажности 30–70% со свободным доступом к воде и корму. После 14-дневного карантина методом рандомизации были сформированы 4 группы, 3 опытные и 1 контрольная, по 6 животных в каждой.

В первой группе самцам внутрижелудочно вводили композит ВДК и ПГМГ-ГХ – гомогенную суспензию белого цвета – в дозе 2000 мг/кг (содержание ПГМГ-ГХ в композите – 20%). Второй группе вводили суспензию ВДК в дозе 2000 мг/кг. Вышеупомянутые дозы композита ВДК и ПГМГ-ГХ и суспензии ВДК были максимально технически возможными для введения. Третьей группе вводили раствор ПГМГ-ГХ в дозе 400 мг/кг. Мышам контрольной группы вводили через зонд растворитель – воду для инъекций.

Во всех группах в течение 3–4 ч. перед введением животных содержали без корма со свободным доступом к воде. Указанные вещества вводили животным однократно утром натощак внутрижелудочно в объеме 0,8 мл.

Наблюдение за состоянием животных проводили в течение 14 суток после введения веществ. В 1-й день эксперимента животные находились под непрерывным наблюдением. В течение наблюдения учитывали внешнее состояние животных, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, оценивали потребление корма и воды, определяли массу животных, регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных.

Массу животных определяли перед введением композита и на 3-и, 7-е и 14-е сутки восстановительного периода. На 14-е сутки всех животных выводили из эксперимента и при аутопсии изымали головной мозг, тимус, сердце, легкие с бронхами, печень, селезенку, почки, желудок. После отделения жировой (соединительной) ткани органы промывали в физиологическом растворе, убирали излишек влаги с помощью фильтровальной бумаги и взвешивали на электронных весах. На основе абсолютных значений массы органов были рассчитаны относительные массы путем определения соотношения массы органа к массе тела данного животного.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ BioStat 2009 for Windows v5.8.4 (производитель Analyst Soft) и Microsoft Office Excel 2007 [6]. На основе числовых значений показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). После проверки нормальности распределения осуществляли определение значимости различий между средними величинами в группах и в динамике с применением непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона и параметрического t -критерия Стьюдента. Тест Фишера применяли для проверки значимости различий между величинами дисперсий для серий данных. Разницу между показателями считали значимой при уровне статистической значимости более 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии гибели мышей в результате однократного внутрижелудочного введения композита ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг (содержание ПГМГ-ГХ 20%) и суспензии ВДК в дозе 2000 мг/кг (табл. 1). Установлено, что композит ВДК и ПГМГ-ГХ и суспензия ВДК в примененных дозах вызвали у животных незначительные нарушения общего состояния обратимого характера: вялость, снижение двигательной активности и временный отказ от пищи в течение 6–12 ч, что, вероятно, связано с дискомфортом, вызванным значительным объемом введенного вещества. Состояние животных вернулось к норме в течение нескольких часов без каких-либо остаточных явлений. В течение наблюдения за животными суммарно на протяжении 4 суток видимых признаков влияния на общее состояние, поведение, аппетит, состояние кожи и слизистых оболочек зарегистрировано не было.

При введении раствора ПГМГ-ГХ в дозе 400 мг/кг (без ВДК) через 2 часа наблюдали 2 случая смерти, которым предшествовало угнетение двигательной активности, чередующееся с периодами моторного возбуждения и быстрого, неупорядоченного движения конечностей. Животные, выжившие в первые дни после введения, были менее активны, отмечались незначительная слабость и вялость, которые затем исчезали. Состояние выживших животных нормализовалось, и на 14-е сутки по большинству признаков было таким же, как и в группе контроля, что свидетельствует об обратимости токсического воздействия ПГМГ-ГХ.

Таблица 1

Количество погибших в течение 14 суток самцов мышей в результате однократного внутрижелудочного введения суспензии ВДК, раствора ПГМГ-ГХ или композита ВДК и ПГМГ-ГХ

Группы животных	Количество погибших животных / количество животных в группе
Композит ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг (содержание ПГМГ-ГХ 20%)	0/6
Суспензия ВДК в дозе 2000 мг/кг	0/6
Раствор ПГМГ-ГХ в дозе 400 мг/кг	4/6
Вода для инъекций (контроль)	0/6

Таблица 2

Масса тела мышей после однократного внутрижелудочного введения суспензии ВДК, раствора ПГМГ-ГХ или композита ВДК и ПГМГ-ГХ ($M \pm m$)

Группы животных	Масса животных, г ($M \pm m$)				
	Перед введением	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Композит ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг (содержание ПГМГ-ГХ в композите – 20%)	21,0±0,2	21,0±0,2	19,5±0,3	19,3±0,7	21,9±0,7
Количество животных в группе, n	6	6	6	6	6
Суспензия ВДК в дозе 2000 мг/кг	20,7±0,3	20,7±0,3	20,4±0,3*, ##	21,5±0,3**	23,1±0,4
Количество животных в группе, n	6	6	6	6	6
Раствор ПГМГ-ГХ в дозе 400 мг/кг	21,1±0,2	21,2±0,2	19,3±0,5*, #	20,5±0,4**, #	23,2±0,3#
Количество животных в группе, n	6	4	4	4	4
Вода для инъекций (контроль)	21,0±0,3	21,0±0,3	20,6±0,3	22,4±0,5#	24,4±0,9#
Количество животных в группе, n	6	6	6	6	6

Примечания:

* различие статистически значимо по сравнению с контролем (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$);

различие статистически значимо по сравнению с исходным уровнем (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

После однократного введения суспензии ВДК динамика массы тела мышей не отличалась от контроля. В обеих указанных группах (ВДК и контроль) на 7-е и 14-е сутки наблюдения зарегистрирован значимый рост массы тела в сравнении с исходным уровнем показателя (табл. 2). В отличие от этого, в группах ПГМГ-ГХ и ВДК + ПГМГ-ГХ на 3-и и 7-е сутки после введения субстанций наблюдалось значимое снижение массы тела по сравнению с контролем, что скорее всего связано с влиянием ПГМГ-ГХ. Однако на 14-е сутки масса тела животных нормализовалась, поскольку статистически значимого различия выявлено не было. Это свидетельствует об обратимости токсического воздействия ПГМГ-ГХ.

При макроскопическом осмотре внутренних органов животных не выявлено патологических изменений. По размеру, цвету, консистенции и расположению внутренние органы животных были в пределах нормы и не отличались от внутренних органов в группе контроля. Значимых различий между показателями относительной массы органов опытных и контрольной групп не выявлено (табл. 3).

В состав композита ВДК и ПГМГ-ГХ входит 20%-й ПГМГ-ГХ. Соответственно, при внутрижелудочном введении композита (2000 мг/кг) доза ПГМГ-ГХ составляла 400 мг/кг массы тела (как в группе введения ПГМГ-ГХ), однако не вызвала токсических эффектов у подопытных животных.

Для сравнения, LD_{50} ПГМГ-ГХ по разным данным составляет от 370 мг/кг (мыши-самки) и 620 мг/кг (мыши-самцы) [7] до 900 мг/кг (для обоих полов) [8].

Согласно литературным данным, ПГМГ-ГХ свойственна политропность действия, в том числе нейротоксичность, о чем свидетельствуют клонико-тонические судороги, изменение характера дыхания, сосудисто-циркуляторные нарушения. Также могут наблюдаться отек легких, некротические изменения в паренхиме почек и печени, наряду с выраженными гемодинамическими нарушениями. Гибель животных может

Таблица 3

Относительная масса органов мышей после однократного внутрижелудочного введения суспензии ВДК, раствора ПГМГ-ГХ или композита ВДК и ПГМГ-ГХ ($M \pm m$)

Группы животных	Количество животных в группе, n	Показатель	Средняя масса тела, г	Относительная масса органов, %					
				Головной мозг	Печень	Почки (правая/левая)	Сердце	Легкие	Селезенка
Композит ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг (содержание ПГМГ-ГХ 20%)	6	M	21,9	1,96	0,29	0,60/0,62	0,45	1,06	0,88
		m	0,7	0,06	0,32	0,05/0,02	0,02	0,09	0,29
Суспензия ВДК в дозе 2000 мг/кг	6	M	23,1	1,91	6,04	0,52/0,54	0,48	0,82	0,7
		m	04	0,04	0,10	0,03/0,02	0,02	0,01	0,04
Раствор ПГМГ-ГХ в дозе 400 мг/кг	4	M	23,2	1,97	5,70	0,62/0,55	0,44	1,53	0,54
		m	0,3	0,04	0,10	0,03/0,02	0,04	0,16	0,03
Вода для инъекций (контроль)	6	M	24,4	1,80	6,06	0,55/0,57	0,50	1,16	0,73
		m	0,9	0,09	0,24	0,03/0,03	0,06	0,10	0,07

наступать вследствие выраженной гипоксии, обусловленной нарушениями гемодинамики, а также повреждением аэрогематического барьера в легких, с последующим недостаточным поступлением кислорода в кровь. Не исключена также возможность непосредственного токсического воздействия ПГМГ-ГХ на структуру вышеупомянутых органов [7].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что в составе композита токсическое действие ПГМГ-ГХ снижается. Кроме того, отсутствие случаев гибели самцов мышей после однократного внутрижелудочного введения композита ВДК и ПГМГ-ГХ в дозе 2000 мг/кг массы тела позволяет характеризовать изученный композит как малотоксичный согласно классификации веществ по токсичности (по Сидорову К.К.).

■ ВЫВОДЫ

1. При однократном внутрижелудочном введении мышам-самцам исследуемого композита ВДК и ПГМГ-ГХ не наблюдали дозозависимого острого отравления животных, а значение LD_{50} превышает 2000 мг/кг массы тела.
2. По экспериментально определенным параметрам острой токсичности композит ВДК и ПГМГ-ГХ, согласно классификации веществ по токсичности, относится к IV классу – малотоксичные вещества.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>

2. Antimicrobial resistance. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp
3. Antimicrobial resistance. Fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> (Updated September 2016)
4. World Antibiotic Awareness Week 2016: Encouraging health care workers and the public to become "Antibiotic Guardians". Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2016/11/world-antibiotic-awareness-week-2016-encouraging-health-care-workers-and-the-public-to-become-antibiotic-guardians>
5. Salmanov A., Marievskii V., Hobzei M. (2010) Reziŝtentnost' bakterii k antisepŝtikam i dezinfitsiruyuschim sredstvam [Resistance of bacteria to antiseptics and disinfectants]// *Ukrainskii meditsinskii chasopis*, no 6 (80), pp. 51–56.
6. Tavintsev V. (1999) *Obrabotka rezul'tatov mediko-biologicheskogo eksperimenta* [Processing of the results of medical and biological experiments]. Ryazan': MROU "Registr natsional'nogo intellekta". (in Russian)
7. Muratova N. (1994) *Toksikologo-gigienicheskie aspekty deistviya poligeksametilen Guanidin gidrokhlorida – novogo preparata poliguanidinovogo ryada* [Toxicological and hygienic aspects of the action of polyhexamethylene guanidine hydrochloride, a new preparation of polyguanidine family] (PhD Thesis). Irkutsk.
8. Lifentsova M., Gorpinchenko E. (2016) Opredelenie ostroi toksichnosti preparata roksatsin [Study of acute toxicity of roxacin]. *Politematicheskii setevoi elektronnyi nauchnyi zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* (electronic journal), no 121. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-ostroy-toksichnosti-preparata-roksatsin>

Поступила/Received: 24.12.2017

Контакты/Contacts: annadoroshenko2015@gmail.com