



FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



2
2016

СОДЕРЖАНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 2, 2016 г

Организация фармацевтического дела

Д.Т.Саипова. Основные тенденции развития инфраструктуры фармацевтического рынка Республики Узбекистан.....	3
--	---

Лекарственные растения

М.Ш.Икрамова, Х.М.Комилов. Изучение липофильной фракции надземной части карелинии каспийской	8
А.А. Абзалов, М.М. Курбонова, А.А. Нурмухамедов .Влияние минерального питания на водный обмен в тканях <i>Synara Scolymus L.</i> в условиях оптимального водного режима.....	11
С.Г.Маматова (Холмурзаева), Ф.С.Жалилов, С.Н.Аминов. Физико-химическая оценка и определение количества эфирных масел у фруктов и листьев <i>Thuja Orientalis L.</i>	15

Фармацевтическая химия

Н.А.Абдурахманова, А.К.Ганиев, Г.Т.Мавлонов, А.Я.Ибрагимов. Состав экстрактивных фенольных соединений трехкомпонентного желчегонного сбора	19
Х.Г.Ганиева, А.Н.Юнусходжаев. Анализ рисков технологического процесса производства инфузионного раствора «Левифлоксацин»	25
З.У.Усманиева, М.А.Таджиев. Разработка условий анализа альбендазола методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии.....	29
Ш.А.Йулдошов, А.А.Сарымсаков, С.Ш.Рашидова. Получение очищенной карбоксиметилцеллюлозы и стандартизация	32
Т.А.Миррахимова, А.Н.Юнусходжаев, Г.М.Исмоилова. Стандартизация сухого экстракта на основе листьев артишока	36
С.З. Нишанбаев, Х.М. Бобакулов, И.Д. Шамьянов, Н.Д. Абдуллаев, Х.К. Олимов. Неполарные компоненты <i>Hypericum scabrum L.</i> и <i>Hypericum perforatum L.</i>	39
Н.А.Бобокамбарова, В.Н.Абдуллабекова. Валидация УФ-спектрофотометрического метода определения остаточного количества новокаина гидрохлорида.....	43

Фармацевтическая технология

Д.И.Бегимова, Т.Ф.Ибрагимов, М.Г.Исмаилова. Разработка технологии таблеток на основе сухого экстракта зверобоя шероховатого (<i>Hypericum Scabrum L.</i>).....	48
З.Д. Бобоев, А.Т. Шарипов, С.Н.Аминов, С.А.Фазлиев. Технология получения и контроль качества геля серы	53
Н.Б.Илхамова, Х.К.Джалилов, З.Х.Зуфарова.Изучение стабильности и установление сроков годности таблеток “Ибупрофен-S”	57
Ш.Н.Мадрахимов, О.Р. Рахимова, Р.М. Халилов, Ш.Ш Сагдуллаев. Технология получения таблеток фланорина.....	62
Н.К.Олимов, З.Э. Сидаметова. Разработка технологии получения сухого экстракта из сбора «Флегмен»	66
И.А.Ходжаева, З.А.Назарова, Х.К.Бекчанов, Ш.Ф.Искандарова. Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «Пирацин-RG» методом математического планирования эксперимента.....	70

Н.Б.Шодиева, Х.М.Юнусова. Разработка технологии таблеток «Стигер-S» методом влажной грануляции	74
С.Т.Шарипова, Х.М.Юнусова. Разработка технологии получения сухого экстракта «Мелифлос».....	77

Фармакология

К.М.Толипова, Ё.С.Кариева, Н.Л.Выпова. Изучение противовоспалительной активности и безвредности геля на основе настойки календулы	83
Ш.Ф.Пулатов, М.Т.Муллажонова, А.А.Батырбеков, Р.К.Шомуротова. Изучение иммуномодулирующего действия надземной части эхинацеи пурпурной	87
К.И.Нурматова, Н.Л.Выпова, З.А.Назарова. Доклиническое изучение некоторых фармако-токсикологических свойств 10% трехкомпонентного противовоспалительного геля	90
Р.Т.Туляганов Х.Р.Тухтаев, Н.У. Юсупов, Э.М. Султанова, Ю.И. Ощепкова, М.К. Халмуратов. Определение биоэквивалентности препарата «Диклофенак натрия- RG» в составе 1 % мази....	96
М.Х. Турсунова, И.Ш.Шарипова, Ш.Р. Абзалов. Фармакологические свойства комбинированных драже с мумиё и геранью холмовой	99
Х.Г. Юнусходжаева, М.Г. Исмаилова, Б.А. Имамалиев. Изучение гепатопротекторной активности препарата «Зеротокс» и его влияния на гематологические показатели	104
В.Ш.Алиева, Р.Т.Туляганов, К.Ф.Низомов. Региональные особенности пыльцевых аллергенов в Узбекистане.....	108
Ш.М. Миралимова, Д.К. Огай, Н.А. Элова, Х.А. Сохибназарова, Г.Д. Кутлиева, Д.Н. Шакирова. Пробиотические свойства бактериоциногенного штамма <i>Lactobacillus Plantarum</i>	111
А.А. Суяров, М.Т. Алимова, Р.М. Халилов, Т.А. Хажибаев. Влияние на гуморальный иммунитет образцов субстанций полисахаридов череды трехраздельной, полученных в полупромышленных установках	116
У.К. Уринов, О.С. Максумова, Б.С. Туляганов. Изучение токсичности препарата «Морэпи» на основе морфолина	120
М.Х.Турсунова, Ш.Р.Абзалов, А.Я. Ибрагимов, А.К.Ганиев, Н.А.Абдурахманова. Фармакологические свойства желчегонного сбора и его сухого экстракта.....	1239
Ч.Т. Тоштемирова, Д.К. Пулатова, Б.А. Имамалиев. Исследование острой токсичности и противовоспалительной активности жидкого экстракта базилика обыкновенного	126
Новости	131
Рецепты народной медицины	134
Юбилей	
Профессору Каримову А.К. 70 лет.....	136

ФАРМАЦЕВТИК ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 615.451

Д.И.Бегимова, Т.Ф.Ибрагимов, М.Г.Исмаилова

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЗВЕРОБОЯ ШЕРОХОВАТОГО (*HYPERICUM SCABRUM L.*)

Изучены основные технологические свойства сухого экстракта зверобоя шероховатого. Подобран состав и разработана оптимальная технология получения таблетированной лекарственной формы антидепрессантного и иммуностимулирующего препарата на основе сухого экстракта зверобоя. Определены технологические показатели таблетированной массы по таким показателям как: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, коэффициент уплотнения и остаточная влажность.

Ключевые слова: *Hypericum perforatum L.*, *Hypericum scabrum L.*, сумма гиперизинов, гиперизин, псевдогиперизин, прямое прессование, влажная грануляция, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, коэффициент уплотнения и остаточная влажность.

Введение. Одним из широко используемых лекарственных растений, как в традиционной, так и в нетрадиционной медицине при различных заболеваниях является зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum L.*) и зверобой шероховатый (*Hypericum scabrum L.*) – многолетние травянистые растения семейства зверобойные (*Hypericaceae*). Зверобой – уникальное лекарственное растение, которое применялось еще древними римлянами. Повязки из листьев зверобоя продырявленного рекомендовались Абу Али Ибн Синою (Авиценной) при лечении язв, ран и ожогов. В настоящее время отвар зверобоя используется как вяжущее и антисептическое средство при воспалениях кишечника, для полоскания при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки рта, а также при стоматитах [1]. За рубежом трава зверобоя используется для получения антидепрессантных и иммуностимулирующих препаратов действующим веществом которых, является сумма гиперизинов. В литературных источниках описываются седативные, антидепрессантные, иммуностимулирующие, противовирусные и даже противоопухолевые свойства травы зверобоя [2]. Наиболее популярным отечественным препаратом травы зверобоя в Узбекистане является «Настойка Зверобоя». В то же время зарубежные препараты зверобоя продырявленного, такие как «Гелариум Гиперикум», «Деприм» и «Негрустин» успешно используют в качестве антидепрессантов. Причем содержание основной субстанции, сухого экстракта зверобоя, в данных лекарственных формах существенно колеблется от 60 мг (Деприм) в 1 таблетке до 285 мг (Гелариум Гиперикум) в 1 драже и 425 мг

(Негрустин) в 1 капсуле [3]. Известно, что в нашей стране не производятся антидепрессанты и иммуностимуляторы на основе лекарственного растительного сырья, в то время как существует объективная потребность в препаратах данного спектра действия, что явилось предпосылкой для исследования разработки технологии таблетированной формы на основе местного сырья.

Как известно, на территории Республики Узбекистан преимущественно произрастает зверобой шероховатый, в то время как, аналоги антидепрессантных препаратов производятся на основе зверобоя продырявленного. По результатам исследований было доказано, что зверобой шероховатый также содержит сумму гиперизинов, необходимую для создания антидепрессантного препарата, количество которого в препарате составляет 0,9 мг. Дозировка действующих веществ (гиперизинов) выше указанных импортных аналогов взята 0,3% суммы гиперизинов (в пересчете на гиперизин). Поэтому была взята такая же дозировка для создания местного препарата – генерика «Зверобой» 300.

Материалы и методы. Для получения таблетированной лекарственной формы на основе сухого экстракта зверобоя использовали методы: таблетирование, влажная грануляция, используя сита размером пор 0,5 - 2,0 мм. Также были использованы технологические показатели таблетированной массы по таким показателям как: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, коэффициент уплотнения и остаточная влажность.

Экспериментальная часть. Объектом исследования являлся сухой экстракт, полученный из травы зверобоя шероховатого (*Hypericum scabrum*). Технология препаратов растительно-

го происхождения имеет свои особенности, связанные с физико-химическими свойствами исходных материалов, которые необходимо учитывать при выборе вспомогательных веществ и при установлении режима проведения производственных стадий технологического процесса. На первом этапе исследования были изучены технологические характеристики субстанции (сухого экстракта зверобоя), в зависимости от которых прессуемый материал может вести себя разнообразно. По показателям технологических свойств субстанции можно прогнозировать подбор вспомогательных материалов: наполнители, разрыхлители, скользящие вещества и др.

Исследуемая нами субстанция сухого экстракта травы зверобоя очень гигроскопична в виду содержания в ней различных полисахаридов. Это оказывает прямое влияние на технологические свойства массы, такие как: сыпучесть, прессуемость, насыпная плотность - определяющие ряд технологических параметров, как скорость образования гранул, давление и скорость прессования.

При подборе вспомогательных веществ были использованы: МКЦ, аэросил, магния стеарат, в различных соотношениях - относящиеся к группам наполнителей, разрыхлителей и опудривателей. В таблице 1 представлены три состава на одну таблетку.

С учетом гигроскопичности субстанции и улучшения технологических свойств массы, в ее состав добавили МКЦ, которая является од-

Таблица 1

Состав для таблеток «Зверобой» 300, покрытых оболочкой

Наименование вещества	Содержание, мг		
	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Сухой экстракт зверобоя	300	300	300
МКЦ	165,5	219,4	165,5
Аэросил	4,75	5,3	4,75
Магния стеарат	4,75	5,3	4,75
Этиловый спирт (50%) *	-	0,3	0,3
Оболочка: Вещество для фильмокрытия - Opadry №16	25	25	25
Вода очищенная *	0,5	0,5	0,5
Общий вес:	500	555	500

* Не учитываются ввиду испарения в процессе производства.

ним из наиболее широко применяемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ в качестве наполнителя. Кроме того МКЦ улучшает сыпучесть прессуемой массы, распадемости таблеток, что обеспечивает быстрое растворение их в желудочно-кишечном тракте. В качестве разрыхляющего вещества был использован аэросил, и смазывающего (или скользящего агента) – магния стеарат, наиболее часто используемый в фармацевтической промышленности [4].

1. Метод прямого прессования – экономичный метод, т.е. не требуется дополнительного оборудования, сокращаются энергозатраты, повышается производительность. Поэтому для приготовления первого состава таблеток использовали метод прямого прессования, в результате чего получали неудовлетворительные результаты, поскольку не удалось значительно улучшить сыпучесть таблеточной массы (состав 1).

2. Второй состав был основан на влажной грануляции. Сыпучесть готовой таблеточной массы улучшили, но в результате получили таблетки с высокой степенью высоты, что напрямую влияло на распадемость готовой лекарственной формы (состав 2).

3. Третий состав был разработан таким способом, чтобы внести коррекцию по однородности по массе, включая этап влажной грануляции (состав 3).

По полученным результатам таблетки состава 3 имели качественный внешний вид и по физико-химическим параметрам отвечали требованиям ГФ XI [5]. Для дальнейших исследований были выбраны таблетки данного состава. Были определены их технологические параметры для оценки качества субстанции и приготовленной таблеточной массы «Зверобой» 300, результаты представлены в таблице 2.

Разработка технологии таблеток на основе сухого экстракта зверобоя. На основе исследований технологические параметры субстанции и таблеточной массы разработан технологический процесс (ТП) таблеточной формы на основе сухого экстракта зверобоя шероховатого:

ТП.1.1. Приготовление увлажняющего раствора. 50% раствор этанола был приготовлен в соответствии ГФ XI.

ТП.1.2. Просеивание. Сухой экстракт травы зверобоя, МКЦ и аэросил просеивали через сито определенного диаметра пор. Далее, смесь гомогенизировали 15 мин до получения однородной массы.

Технологические параметры субстанции и таблеточной массы «Зверобой» 300 (состав 3)

Наименование показателей	Единица измерения	Полученные результаты	
		Субстанция	Таблеточная масса
Фракционный состав +1000 -1000 +850 -850 +500 -500 +250 -250 +75	мкм, %	0	10,7
		1,5	37,6
		8,4	26,1
		74,2	22,8
		15,9	2,8
Сыпучесть	кг/с•10 ⁻³	1,9	4,5
Насыпная плотность	кг/м ³	542,3	612,7
Прессуемость	Н (Ньютон)	88	76
Коэффициент уплотнения		2,2	2,74
Остаточная влажность (при температуре 70°C)	%	2,45	2,86

ТП.1.3. Увлажнение. Увлажнение массы проводили предварительно приготовленным увлажняющим раствором небольшими порциями, чтобы исключить процесс образования «комков». После увлажнения массу перемешивали до получения гомогенной массы.

ТП.1.4. Влажная грануляция. Влажную массу гранулировали через сито с определенным диаметром пор.

ТП.2.1. Сушка. Гранулированную массу сушили в сушильном шкафу при определенной температуре до остаточной влажности 3%.

ТП.3.1. Сухая грануляция. Сухие гранулы пропускали через сито.

ТП.3.2. Сухое смешивание. Магния стеарат просеивая через сито и добавляли к гранулированной массе, затем перемешивали до достижения гомогенности. Готовая таблеточная масса была отобрана на анализ количественного определения и остаточной влаги.

ТП.4.1. Прямое прессование. Данный процесс проводили на таблеточной машине ударного типа с получением таблеток со средней массой 475 мг. Масса прессовалась удовлетворительно без залепаний к пресс-форме и средняя масса таблеток на протяжении всего периода таблетирования оставалась в пределах допустимых норм.

ТП.4.2. Обеспыливание таблеток.

ТП.5.1. Приготовление раствора для покрытия таблеток. В чистую емкость наливали расчетное количество воды и засыпали расчетным количеством материала для покрытия Opadry №16. Перемешивали до получения однородного раствора.

ТП.5.2. Покрытие таблеток оболочкой. Покрытие таблеток пленочной оболочкой проводили в дражировочном котле.

Целью покрытия таблеток, являлось улучшение внешнего вида таблеток, скрывание запаха и вкуса, защита от света и влаги и удобства при применении.

УМО.1. Упаковка и маркировка. Фасовку таблеток «Зверобой» 300 проводилась по 30 штук во флаконы.

Технологическая схема получения таблеток «Зверобой» 300 представлена на рис. 1.

Полученные результаты анализа качества таблеток на основе сухого экстракта зверобоя приведены в таблице 3.

Выводы.

1. Впервые изучены технологические характеристики субстанции, также разработан состав таблеток на основе сухого экстракта зверобоя шероховатого. Установлено, что сыпучесть таблетированной массы обладает положительным показателем, за счет увлажнения 50% этиловым спиртом.

2. Разработана оптимальная технология с использованием влажной грануляции массы для получения таблетированной лекарственной формы иммуностимулирующего и антидепрессантного препарата «Зверобой» 300.

3. Полученные таблетки по физико-химическим показателям отклонению от средней массы, распадаемости, растворения, количественное содержание суммы гиперцидинов вполне удовлетворяют требованиям ГФ XI.

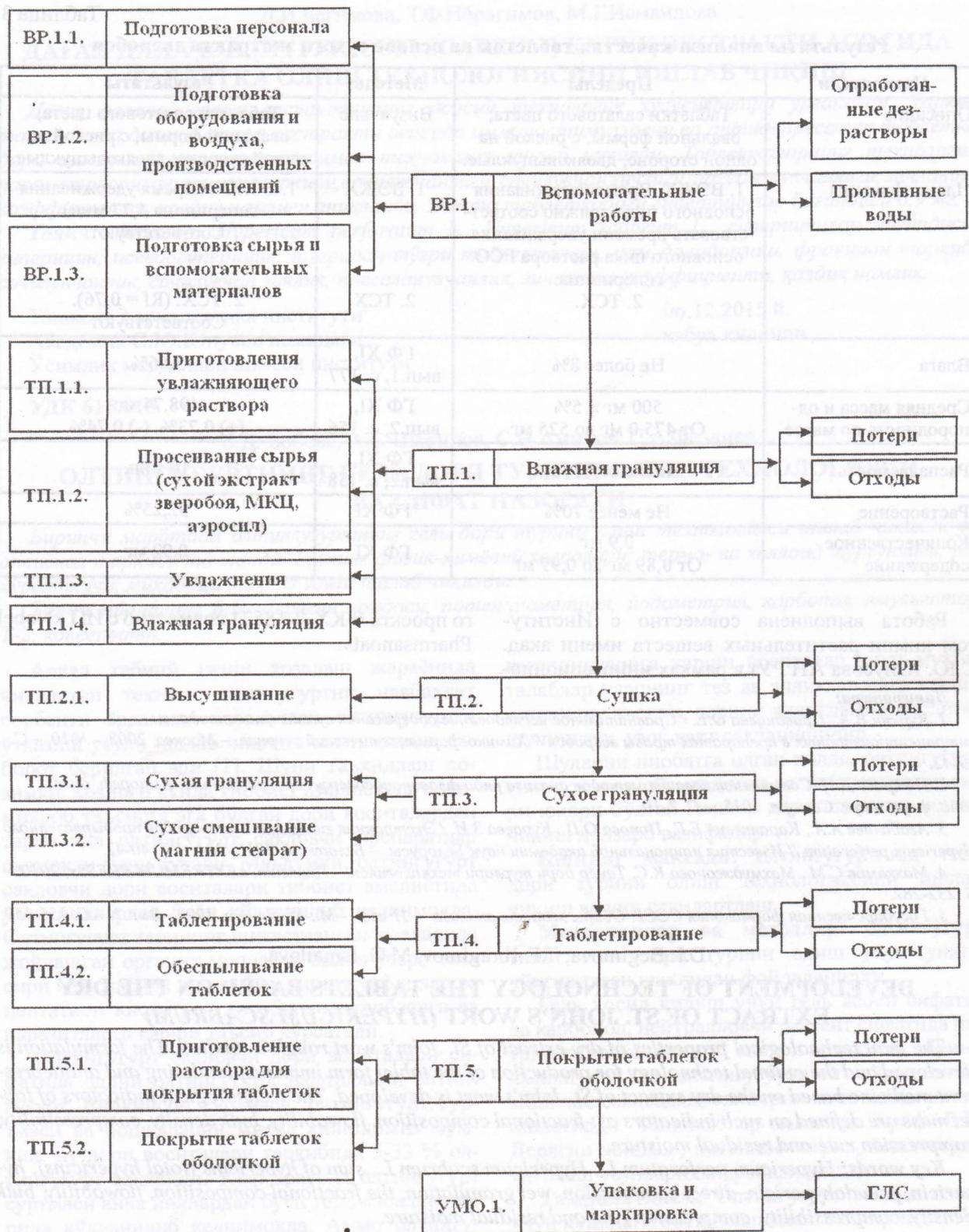


Рис. 1. Технологическая схема таблетированной формы «Зверобой» 300

Результаты анализа качества таблеток на основе сухого экстракта зверобоя

Показатели	Пределы	Методы	Результаты
Описание	Таблетки салатого цвета, овальной формы, с риской на одной стороне, двояковыпуклые.	Визуально	Таблетки салатого цвета, овальной формы, с риской на одной стороне, двояковыпуклые.
Идентификация	1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора РСО гиперидина. 2. ТСХ.	1. ВЭЖХ 2. ТСХ	1. ВЭЖХ. (Время удерживания гиперидина 4,77 мин). Соответствуют. 2. ТСХ. (Rf = 0,76). Соответствуют
Влага	Не более 8%	ГФ XI, вып.1, с. 177	3,86%
Средняя масса и однородность по массе	500 мг ± 5% От 475,0 мг до 525 мг	ГФ XI, вып.2, с. 156	498,74 мг (+) 0,73%, (-) 0,74%
Распадаемость	Не более 30 мин	ГФ XI, вып.2, с. 158	10 мин.
Растворение	Не менее 70%	ГФ XI	92,25%
Количественное содержание	0,9 мг От 0,89 мг до 0,99 мг	ГФ XI	0,92 мг

Работа выполнена совместно с Институтом химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова АН РУз в рамках инновационно-

го проекта 6-КХ-0-18571 совместно с ИП «Nobel Pharmsanoat».

Литература:

1. Куркин В.А., Правдицева О.Е. / Сравнительное исследование содержания суммы флавоноидов и антраценпроизводных в препаратах травы зверобоя // Химико-фармацевтический журнал. – Москва, 2008, - №10. – С. 39-42.
2. Петрова Д.Н. Совершенствование методов анализа ряда флавоноидсодержащих растений.: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. Самара, 2015, – С. 7-10.
3. Агабалаев А.А., Каранкевич Е.Г., Попова О.П., Кураева З.И. / Экстракция гиперидина из зверобоя продырявленного *Hypericum perforatum* // Известия национальной академии наук Беларуси. – Беларусь, 2011, - №4, – С. 40-42.
4. Маххамов С.М., Махмуджонов К.С. Тайёр дори турлари технологияси, - Тошкент, «EXTREMUM PRESS», 2010. – Б. 232-282.
5. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. – 11 изд., - М.: Медицина, 1990 - Вып.2. – С. 156-159.

D.I. Begimova, T.F. Ibragimov, M.G. Ismailova

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY THE TABLETS BASED ON THE DRY EXTRACT OF ST. JOHN'S WORT (*HYPERICUM SCABRUM*)

The mail technological properties of dry extract of St. John's wort rough is studied. The formulation is developed and the optimal technology for production of the tablet form immunostimulating and antidepressant medicine based on the dry extract of St. John's wort is developed. The technological indicators of tablet mass are defined on such indicators as: fractional composition, flowability, bulk density, compressibility, compression rate and residual moisture.

Key words: *Hypericum perforatum* L., *Hypericum scabrum* L., sum of hypericins (total hypericins), hypericin, pseudohypericin, direct compression, wet granulation, the fractional composition, flowability, bulk density, compressibility, compression rate and residual moisture.

дори воситаси кучли ялигланишга қарши ва ошқозон яра касаллигига таъсири бор эканлигини кўрсатди.

Таянч иборалар: мумиё, анжабор ўсимлиги, ўтқир захарлилик, ялигланишга қарши таъсир, ошқозон ярасига таъсир.

Тошкент фармацевтика
институтини

24.03.2016 й
қабул қилинди

УДК 615.014

Х.Г. Юнусходжаева, М.Г. Исмаилова, Б.А. Имамалиев

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЗЕРОТОКС» И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Проведены исследования по изучению гепатопротекторной активности препарата «Зеротокс» и его влияния на гематологические показатели крови в опытах «in vivo» в сравнении с препаратом аналогом «Фильтрум». В результате исследований выявлена идентичная специфическая активность исследуемых препаратов.

Ключевые слова: токсические вещества, энтеросорбция, детоксикация, энтеросорбенты, лигниновый энтеросорбент, гепатопротекторная активность, гематологические показатели.

Проблема влияния токсических веществ на организм человека приобрела особую актуальность в результате бурного развития химической индустрии и ее отраслей. Токсическими веществами являются неоднородные по структуре и природе неорганические и органические соединения, которые при попадании в организм вызывают нарушения гомеостаза. Острые отравления токсическими веществами занимают четвертое место среди всех несчастных случаев, повлекших за собой нарушение жизнедеятельности организма или смерть.

При анализе литературы был отмечен тот факт, что основным методом профилактики и лечения интоксикационных процессов остается метод энтеросорбции. В отличие от инвазивных методов, он является наименее затратным и в то же время эффективным и безопасным методом детоксикации организма. По данным ВОЗ 78% интоксикационных процессов могут лечиться методом энтеросорбции. Для расширения сферы применения этого метода необходимо создание новых эффективных энтеросорбентов.

В связи с этим, нами разработан новый отечественный энтеросорбент - «Зеротокс» на основе гидролизного лигнина шелухи семян хлопчатника. Ранее были проведены доклинические фармакологические исследования – острой токсичности и специфической активности энтеросорбента «Зеротокс», которые показали, что препарат по токсичности относится к 5 классу веществ – практически не токсичным, а также имеет противодиарейную активность на модели диареи, вызванной диетой с содержанием лакто-

зы, устраняет синдром «водянистого стула» [1].

Целью исследования явилось изучение гепатопротекторной активности лигнинового энтеросорбента «Зеротокс», а также его влияние на гематологические показатели в сравнении с его российским аналогом - «Фильтрум».

Экспериментальная часть. Исследованию подвергался препарат «Зеротокс» в саше пакетиках по 5 г, СП ООО «Remedy Group» Республика Узбекистан, в сравнении с препаратом «Фильтрум» таблетки, 400 мг, «ОАО «АВВА Рус», Россия.

Изучение гепатопротекторной активности препаратов проводили на модели токсического (тетрахлорметанового) гепатита [2-4]. Эксперименты были проведены на белых крысах (обоего пола) массой тела 180-220 г, по 12 животных в каждой группе (6 животных для забора желчи, 6 животных для лабораторных исследований крови), всего было использовано 48 животных.

Животные на протяжении 4 дней внутрибрюшинно однократно получали тетрахлорметан в виде 50% эмульсии, в дозе 0,4 мл/кг, в объеме 0,08 мл/200 г. При этом за час до введения тетрахлорметана животные опытных групп перорально получали препараты в виде 4% суспензии, в дозе 400 мг/кг, в объеме 1 мл/100 г:

1. Интактная группа (интакт) – животные без моделирования патологии и без лечения;
2. Контрольная группа (контроль) – животные перорально получали изотонический раствор (0,9% - раствор хлорида натрия), в объеме 1 мл/100 г;
3. Испытуемая группа – животные перо-

рально получали препарат «Зеротокс», в дозе 400 мг/кг, в объёме 1 мл/100 г;

4. Группа сравнения – животные перорально получали препарат «Фильтрум» в дозе 400 мг/кг, в объёме 1 мл/100 г.

На третьи сутки у животных проводились исследования по изменению желчевыделения, при этом за 24 часа до этого животных лишали пищи. Далее животных на фоне нембуталового наркоза (40 мг/кг – внутривенно, в виде 1% раствора для инъекций) фиксировали на операционном столе, и от нижнего края грудины вниз производили срединный разрез длиной 2-3 см. Выделяли желчный проток, накладывали лигатуру на нижнюю часть желчного протока. Далее производили разрез желчного протока и вводили тонкостенную полиэтиленовую трубку диаметром 1 мм, фиксировали её лигатурой и в течение 6 часов через неё производили сбор желчи. Для поддержания общей анестезии в период сбора желчи, исходя из изменения общего состояния животных, производили капельное орошение брюшной полости, 1% раствором нембуталом, в объёме 0,2 мл.

Для определения степени отёка печени, у животных после забора желчи, извлекали печень, взвешивали, на электронных весах с точностью до 0,01 г. Взвешенные печени помещали в термостат, при температуре 60 °С, и сушили в течение 24 ч. Затем, по разнице печени до и после сушки, определяли степень отёка печени.

Для изучения гематологических показателей производили забор крови с сердечной области, под нембуталовым наркозом (40 мг/кг – внутривенно, в виде 1% раствора для инъекций), в объёме 3 мл.

Исследование гематологических показателей проводили на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5000, (Германия), с метрологической характеристикой: WBC 4.0/20.0; RBC 4.0/20.0; HGB 9.0/16.0.

Результаты обработаны методом вариационной статистики по критерию Стьюдента при $P=0,05$ [5]. В таблицах приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверит. граница ÷ верхняя доверит. граница).

Результаты и обсуждение. Результатами исследований гепатопротекторной активности было установлено, что препарат «Зеротокс» статистически достоверно повышает выделение

общего количества желчи и скорость секреции желчи у опытных животных. При этом исследуемый препарат не уступает препарату сравнения (табл. 1).

Установлено, что исследуемые препараты уменьшают степень отёка печени, однако этот эффект статистически не существен (табл. 2). Но если сравнить доверительные границы опытных групп с интактной, то видно, что они пересекаются, этот факт говорит о потенциальной противоотёчной активности, которая может быть проявлена при определённых условиях, и быть полезной в клинике.

Таблица 1
Результаты изучения гепатопротекторной активности препаратов, по изменению желчевыделения ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=6$)

Наименов. группы	Общее кол-во желчи (г)	Скорость секреции желчи (мг/мин/100 г массы животного)
Интакт	1,93 (1,73÷2,14)	2,67 (2,36÷2,97)
Контроль	0,88 (0,78÷0,99)	1,22 (1,02÷1,42)
«Зеротокс»	1,71 (1,67÷1,75)	2,39 (2,20÷2,58)
«Фильтрум»	1,65 (1,57÷1,73)	2,29 (2,16÷2,46)

Таблица 2
Результаты изучения гепатопротекторной активности препаратов, по изменению степени отёка печени ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=6$)

Наименов. группы	Разность массы печени до и после высушивания	% эффекта
Интакт	4,3 (3,7÷4,8)	-
Контроль	6,5 (5,5÷7,5)	-
«Зеротокс»	4,9 (4,1÷5,8)	23,4%
«Фильтрум»	4,9 (3,9÷5,8)	24,8%

Результаты исследований влияния лигнинного энтеросорбента «Зеротокс» на гематологические показатели крови при моделировании гепатита представлены в таблице 3.

По показателям, представленным в таблице, выявлено, что при моделировании гепатита не происходят существенных изменений в эритроцитарной формуле крови, но статистически достоверно наблюдаются снижение общего количества лейкоцитов. На фоне приема исследуемого

дуремых препаратов также не происходят существенных изменений в эритроцитарной формуле, но

наблюдается повышение уровня лейкоцитов (таблица 3).

Таблица 3

Результаты изучения гепатопротекторной активности препаратов по нормализации гематологических показателей (M±tm; p=0,05; n=6)

Показатели	Интакт	Контроль	«Зеротокс»	«Фильтрум»	
Лейкоцитарная формула	Лейкоциты, 10 ⁹ /л (WBC)	9,58 (9,02±10,89)	5,41 (4,54±6,29)	7,17 (6,10±8,23)	6,83 (5,75±7,91)
	Палочкоядерные нейтрофилы, % (Neu)	3,43 (1,41±5,45)	1,57 (1,55±1,98)	2,44 (1,71±3,16)	2,12 (1,05±3,19)
	Сегментоядерные нейтрофилы, % (Neu)	317 (14,64±48,69)	27,89 (19,77±36,0)	39,92 (30,25±49,59)	41,30 (34,01±48,58)
	Лимфоциты, % (Lym)	62,75 (43,58±81,92)	68,53 (58,77±278,9)	56,17 (45,35±66,99)	61,42 (45,76±77,07)
	Моноциты, % (Mon)	0,85 (0,76±0,94)	0,82 (0,00±2,12)	0,80 (0,27±1,33)	0,983 (0,35±1,65)
	Эозинофилы, % (Eos)	0,50 (0,26±0,74)	0,38 (0,12±0,64)	0,27 (0,16±0,37)	0,25 (0,03±0,47)
	Базофилы, % (Bas)	0,80 (0,50±1,09)	0,80 (0,59±1,01)	0,40 (0,15±0,65)	0,67 (0,44±0,89)
Эритроцитарная формула	Эритроциты, 10 ¹² /л (RBC)	8,01 (7,33±8,69)	7,13 (6,81±7,44)	7,49 (6,36±8,64)	7,23 (6,28±8,17)
	Гемоглобин, г/л (HGB)	137,17 (123,59±150,75)	140,16 (132,88±147,45)	137,50 (123,25±151,75)	135,17 (121,93±148,40)
	Гематокрит, % (HCT)	38,50 (32,93±44,07)	41,48 (38,43±44,54)	41,42 (35,36±45,47)	37,73 (34,45±41,02)
	Средний объем эритроцитов, фл (MCV)	47,88 (44,05±51,71)	58,18 (56,01±60,35)	54,17 (49,63±58,71)	52,58 (47,74±57,42)
	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, п/г (MCH)	17,13 (16,15±18,12)	19,68 (18,77±20,59)	18,47 (17,24±19,69)	18,90 (15,74±22,06)
	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л (MCHC)	358,67 (331,12±386,21)	338,33 (316,89±359,78)	341,50 (321,24±361,76)	360,17 (311,14±409,20)
	Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов, % (RDW-CV)	13,32 (11,89±14,74)	12,57 (11,98±13,15)	13,87 (11,98±15,75)	14,85 (13,43±16,27)
	Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов, фл (RDV-SD)	25,33 (24,35±26,32)	28,95 (28,42±29,47)	29,25 (27,16±31,34)	30,03 (28,41±31,66)
Тромбоцитарная формула	Тромбоциты, 10 ⁹ /л (PLT)	726,83 (655,56±798,11)	901,66 (760,28±1043,05)	624,17 (422,20±826,14)	685,83 (571,71±799,96)
	Средний объем тромбоцита, фл (MPV)	6,27 (5,84±6,69)	5,87 (5,54±6,19)	5,92 (5,65±6,18)	6,07 (5,75±6,38)
	Ширина распределения тромбоцитов, (PDW)	15,05 (14,80±15,27)	14,98 (14,84±15,12)	14,95 (14,71±15,18)	14,83 (14,76±15,01)
	Тромбокрит, % (PCT)	0,46 (0,42±0,49)	0,53 (0,45±0,61)	0,396 (0,25±0,49)	0,411 (0,35±0,48)

При рассмотрении в процентном соотношении изменений нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов видно, что после моделирования гепатита уровень нейтрофилов падает, а лимфоцитов повышается, показатели моноцитов, эозинофилов базофилов, остаются без особого изменения. На фоне введения препаратов видно, что % количество палочкоядерных нейтрофилов близок к норме, сегментоядерных нейтрофилов - выше нормы, количество лимфоцитов нормализовалось, а показатели моноцитов, эозинофилов и базофилов остались без изменения.

При изучении тромбоцитарной формулы установлено, что после моделирования гепатита уровень тромбоцитов и тромбоцитр сильно повысился. При приёме исследуемых препаратов эти показатели, значительно нормализовались. Результаты всех изучаемых параметров гематологических показателей статистически не достоверны.

Однако следует подчеркнуть, что они говорят о потенциальном влиянии лигнинового энтеросорбента «Зеротокс» на защиту печени в условиях тетрахлорметанового гепатита. Это может быть весьма полезно при клиническом применении препарата, так как в условиях клиники многие препараты применяются в комбинации с гепатопротекторами, а такое применение может привести к усилению гепатопротекторной активности препарата, и многие полезные эффекты могут носить статистически значимый характер.

Выводы. Проведенные доклинические фармакологические исследования показали, что препарат «Зеротокс» статистически достоверно повышает общее количество выделяемой желчи, а также скорость секреции желчи у опытных животных, при этом уменьшает степень отёка печени, однако этот эффект статистически не существен. Исследованиями доказано, что препараты имеют идентичную специфическую активность по изучаемым показателям.

Литература:

1. M.G. Ismailova, Kh.G. Yunuskhodjaeva, P.L. Ismailova, I.B. Boyko. *Physical-chemical and pharmacological research on new lignin enterosorbent*// – Pharmacy and pharmacology-New York, 2014.-№11.- P.642-652.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
4. Набиев А.Н. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной активностью / А.Н. Набиев, Р.Т. Тулаганов, А.А. Вахобов. – Ташкент: ГУККЛС и МТ, 2007. – 27 с.
5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. - 2007. - Т. 7. - № 3-4. - С. 2090-2120.

K.G. Yunuskhodjaeva, M.G. Ismailova, B.A. Imamaliyev

RESEARCH ON HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF MEDICATION ZEROTOX AND ITS INFLUENCE ON HAEMATOLOGY TEST PANEL

Hepatoprotective activity and influence on haematology test panel of new lignin enterosorbent Zerotox have been studied in comparison with its analogue Filtrum. Results of researches showed, that medications Zerotox and Filtrum have identic activity.

Key words: toxic substances, enterosorption, detoxication, enterosorbents, lignin enterosorbent, hepatoprotective activity, haematology test panel.

Х.Г. Юнусходжаева, М.Г. Исмаилова, Б.А. Имамалиев

«ЗЕРОТОКС» ПРЕПАРАТИНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОР ФАОЛЛИГИНИ ВА ГЕМАТОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

«Зеротокс» препаратининг гепатопротекторлик фаоллиги ва унинг қондаги гематологик кўрсаткичларга таъсири «in vivo» тажрибаларида ўрганилди. Тадқиқотлар «Зеротокс» препаратининг аналоги «Филтрум» билан солиштирилган ҳолда ўтказилди. Натижаларга кўра, «Зеротокс» ва «Филтрум» препаратлари бир хил таъсирга эга эканлиги аниқланди.

Таянч иборалар: токсик моддалар, энтеросорбция, детоксикация, энтеросорбентлар, лигнинли энтеросорбент, гепатопротекторлик фаоллик, гематологик кўрсаткичлар.

Тошкент фармацевтика институти
А.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика
илмий тадқиқот институти

07.04.2016й

қабул қилинди