

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI  
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

## **FARMATSEVTIKA JURNALI**

*Jurnalga 1992 yilda asos solingan  
Yilda 4 marta chiqadi*

**№ 2. 2017** \_\_\_\_\_

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

*Основан в 1992 г.  
Выходит 4 раза в год*

**TOSHKENT  
2017**

**Заклучение.** При оценке иммуностимулирующей активности препарата Гепофил обнаружена четкая ависимость «доза-эффект» и установ-

лена эффективная иммуностимулирующая доза 1,0 мг/кг. С повышением дозы стимулирующая активность Гепофила утрачивается.

**Литература:**

1. Ашурова Ф.К., Алиев Х.У. Влияние препаратов Гепофил и Гулматин на биохимические показатели функционального состояния печени крыс // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - №3. - С. 7-9.
2. Aliyev H.U., Ashurova F.Q. Study and toxicological properties Gepofil a Gulmatin // Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» (18-19 сентября 2015г.). Т - 2015. - № 4. - С. 228.
3. Алиев Х.У., Ашурова Ф.К., Мардонов Б.Р., Музрабеков Ш.М., Хожаназарова С.Ж., Худойбергенов Б.Э. Изучение влияния гулматина и Гепофила на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени интактных крыс // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №5. - С. 6-8.
4. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени // РЖГТК. -2012.-№3. - С. 38-47.
5. Jerne N.K., Nordin A.A. Plague formation in agar by single antibody producing cells // Science. - 1963. - V. 140. - P. 405-407.

F.K.Ashurova, A.A.Batirbekov, M.T. Alimova, R.T.Tulyaganov, Kh.M.Komilov

### THE IMMUNOSTIMULATORY ACTIVITY OF GEPOFIL

*The object of our study was Gepofil preparation, consisting of a dry extract of yarrow bristled, corn stigmas and wormwood (5: 2: 3). To evaluate immunostimulatory activity, the effect of the drug on humoral immunity was studied. In assessing the immunostimulatory activity of the Gepofil drug, a «dose-effect» relationship was found and an effective Immunostimulatory dose of 1.0 mg / kg of body weight was established.*

**Key words:** Gepofil, immunostimulating activity, humoral immunity.

Ф.К.Ашурова, А.А.Батирбеков, М.Т.Алимова, Р.Т.Туляганов, Х.М.Комилов.

### ГЕПОФИЛНИНГ ИММУНСТИМУЛЛОВЧИ ФАОЛЛИГИ

*Бизнинг тадқиқот объектимиз Гепофил препарати бўлди, у тубулгибаргли буймадарон гули, маккажухори оналик гули ва аччиқ шувоқ(эрмон)нинг қуруқ экстрактидан ташкил топган (5:2:3). Препаратнинг иммуностимулловчи фаоллигини баҳолаш учун гуморал иммунитетга таъсирини ўргандик. Гепофил препаратининг иммуностимулловчи фаоллигини баҳолаш вақтида “доза-самара” боғлиқлик топилди ва самарали иммуностимулловчи доза 1 мг/кг тана вазнига эканлиги аниқланди.*

**Таянч иборалар:** Гепофил, иммуностимулловчи фаоллик, гуморал иммунитет.

ЎзР ССВ иммунология илмий маркази  
Тошкент фармацевтика институти

17.02.2017 й.  
қабул қилинди

УДК 615(075.8)

Б.А. Имамалиев, С.Н. Аминов, А.Т. Шарипов, Х.О.Турсунов

### ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ «ВАРИКОЗНЕТ»

*Проведены доклинические исследования препарата - гель «Варикознет», по показателю острой токсичности и местно-раздражающего действия. В результате было установлено, что препарат обладает хорошей переносимостью, так как при накожной экспозиции даже высоких дозах не вызывает гибели животных. А также на основании результатов определения среднесмертельной дозы, было установлено, что препарат по ГОСТ 12.1.007-76, относится четвертому классу опасности (вещества малоопасные). Изучение местно-раздражающего действия показали, отсутствия в препарате раздражающего действия.*

**Ключевые слова:** острая токсичность, местно-раздражающее действие, «Варикознет» гель.

В настоящее время среди населения наблюдается значительный рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе, хронической венозной недостаточности (ХВН). На сегодняшний день варикозная болезнь нижних конечностей является самой распространенной патологией периферических сосудов. Согласно эпидемиологическим данным различные формы этого заболевания встречаются у 26-38 % женщин и у 10-20 % мужчин трудоспособного возраста. Ежегодный прирост новых случаев заболевания у жителей индустриально развитых стран достигает 2,6 % среди женщин и 1,9 % среди мужчин. Специалисты связывают это с ухудшением экологии, увеличением частоты стрессовых ситуаций, употреблением спиртных напитков, курением, малоподвижным образом жизни, статическими перегрузками. По возрастным особенностям ССЗ имеют тенденцию к омоложению [1].

Варикозная болезнь является не только косметической проблемой: варикотромбофлебиты, трофические нарушения кожи, язвы значительно снижают трудоспособность, нарушают социальную адаптацию и качество жизни больных, а также может привести к инсульту, инфаркту миокарда и тромбоэмболии легочных артерий, которые чреваты летальным исходом [1].

Исходя из сказанного видно, что на сегодняшний день является актуальной задачей создание противоварикозных средств.

**Целью исследования** являлось изучение острой токсичности и местно-раздражающего действия нового противоварикозного геля.

**Материалы и методы исследования.** Все исследования проводили на здоровых животных, прошедших карантин не менее 10-14 дней [2, 3].

**Объектом исследования** был гель «Варикознет», разработанный в Ташкентском Фармацевтическом институте [4].

*Изучение острой токсичности* проводили по общепринятой методике [2, 3], на белых беспородных мышцах (обоих полов) массой тела 18-22 г, по 6 животных в опытных группах, и 6 животных в интактной группе, всего использовано 36 мышей.

Препарат наносили на кожу на предварительно выстриженную кожу (выстригание шерсти проводилась за день до эксперимента) всей спины и боков мышцей, площадью равной 21 см<sup>2</sup> (3x7 см), в виде 7% геля, в дозах: 350 мг/кг (0,1 г/20 г), 1050 мг/кг (0,3 г/20 г), 1750 мг/кг (0,5 г/20 г), 2800 мг/кг (0,8 г/20 г) и 3500 мг/кг (1,0 г/20 г). Так как максимальное возможное коли-

чество геля при кожной экспозиции составляло 0,5 г на 20 г мышца, то нами был применен дробный метод экспозиции. При экспозиции дозы 2800 мг/кг сперва проводили экспозицию дозы 1750 мг/кг (0,5 г/20 г), а через час экспозицию дозы 1050 мг/кг (0,3 г/20 г). При экспозиции дозы 3500 мг/кг, сперва проводили экспозицию дозы 1750 мг/кг (0,5 г/20 г), а через час дозы 1750 мг/кг (0,5 г/20 г).

Далее животных помещали в отдельные клетки по группам, и вели непрерывное наблюдение в течение первого часа, далее вели ежечасное наблюдение в течение первых суток, и один раз в сутки, в последующие 13 дней опыта (общий срок наблюдения 14 суток). При этом учитывали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на внешние раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, потребление корма и воды, изменение массы тела и другие показатели, характеризующие токсическое действие. Также регистрировались сроки развития интоксикации и гибель животных [2, 3].

*Изучение местно-раздражающего действия* препарата, было проведено по общепринятой методике [5, 6]. Эксперименты были проведены на 12 кроликах альбиносах (обоих полов), по 6 животных в группе, с массой тела 2-2,3 кг. В эксперименте были использованы животные со здоровой кожей.

Исследования проводили в два этапа: 1) при остром (однократном) воздействии; 2) при многократном воздействии.

За сутки до проведения исследования животным выстригали шерсть на участках площадью примерно 10x15 см по обеим сторонам спины для аппликации и наблюдения.

Исследуемый образец наносили на выстриженные участки кожи в виде 7% геля, в дозе 18 мг/кг, в количестве 0,5 г/2 кг на участок кожи на верхней стороне спины каждого кролика (испытываемый участок), нижний участок спины принимали за контроль (контрольный участок). Время экспозиции не менее 4 ч. Далее удаляли остатки исследуемого вещества теплой водой, и хорошо промокали.

При многократном воздействии исследуемый

гель наносили однократно и ежедневно, в течении 21 суток.

При остром (однократном) воздействии регистрировали состояние каждого участка кожи, где производили аппликацию, через 1, 24, 48 и 72 ч после удаления образцов. При регистрации стойких изменениях кожи, для определения их обратимости, проводили длительное наблюдение (но не более 14 сут).

При многократном воздействии регистрировали состояние кожи в месте аппликации через 1 ч после удаления образца и непосредственно перед следующей аппликацией. После последней аппликации регистрировали состояние каждого участка через 1, 24, 48 и 72 ч после снятия образцов. При регистрации стойких изменениях кожи, для определения их обратимости, проводили длительное наблюдение (но не более 14 сут).

Реакцию кожи учитывали по шкале, указанной в системе классификаций кожных состояний (Таблица 1).

После определяли индекс первичного раздражения (ИПР), при этом для каждого животного складывали баллы первичного раздражения, вызванного исследуемым препаратом, включая отеки и эритемы, в каждый интервал времени наблюдения и делили их на общее число наблюдений (на 6 - по 2 на каждый интервал времени).

Таблица 1  
Система классификаций кожных состояний

Описание реакции	Оценка в баллах
<b>Эритема и образование спрута</b>	
Отсутствие эритемы	0
Очень слабая эритема (слегка заметная)	1
Заметная эритема	2
Умеренная эритема	3
Выраженная эритема (ярко-красная) с образованием спрута	4
<b>Образование отека</b>	
Отсутствие отека	0
Очень слабый отек (слегка заметный)	1
Заметный отек	2
Умеренный отек (выступающий над поверхностью кожи около 1 мм)	3
Выраженный отек (распространённый, выступающий над поверхностью кожи более чем 1 мм)	4

При однократном (остром) воздействии, для вычислений ИПР использовали только данные наблюдений, полученные через 24, 48, 72 ч. Для получения ИПР складывали баллы каждого животного и делили на количество животных.

При многократном воздействии определяли индекс суммарного раздражения, при этом для каждого животного складывали баллы, включая эритемы отеки, в каждый интервал времени. Делили полученное число на общее количество наблюдений и получали средний балл раздражения для каждого животного.

Для получения индекса суммарного раздражения (ИСП) складывали средние баллы раздражения всех подопытных животных и делили на количество особей.

Индекс первичного и суммарного раздражения сравнивали со значениями, представленными в таблице 2 и регистрировали в результатах исследования.

Таблица 2  
Степени ответной реакции на раздражение у кроликов

Ответная реакция	Кол-во баллов
Отсутствие	от 0 до 0,4
Слабая	от 0,5 до 1,9
Умеренная	от 2,0 до 4,9
Выраженная	от 5,0 до 8,0
Выраженная эритема (ярко-красная) с образованием спрута	4

Во время эксперимента все животные содержались в стандартных условиях вивария, и находились на полноценном пищевом и водном рационе.

**Результаты исследования.** После накожной аппликации препарата в дозах 350 мг/кг, 1050 мг/кг, 1750 мг/кг, 2800 мг/кг и 3500 мг/кг, не наблюдались существенных изменений общего состояния, поведенческих реакций, а также гибели, характеризующие токсическое действие препарата.

Также за весь период эксперимента не было установлено значимых изменений в массе тела животных, по сравнению с интактной группой (Табл. 3).

Вычисление показателей острой токсичности из-за отсутствия погибших животных после накожной аппликации препарата оказалось невозможным, что свидетельствует об отсутствии токсичности в диапазоне доз 350-3500 мг/кг, поэтому предполагается  $LD_{50} > 3500$  мг/кг (Табл.4).

Таблица 3

Результаты изучения изменения массы тела животных, в граммах ( $M \pm m$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )

Группа	Исходная	через 7 сут	через 14 сут
Интакт	20,17 (18,62÷21,71)	23,83 (22,61÷25,06)	26,00 (24,52÷27,48)
«Варикознет» гель			
350 мг/кг	20,67 (19,09÷22,25)	23,67 (22,81÷24,52)	25,83 (24,80÷26,87)
1050 мг/кг	20,17 (18,49÷21,85)	23,67 (22,58÷24,75)	26,17 (25,13÷27,20)
1750 мг/кг	20,00 (18,52÷21,48)	24,00 (23,06÷24,94)	26,67 (24,95÷28,38)
2800 мг/кг	20,17 (18,36÷21,97)	23,33 (21,62÷25,05)	26,00 (24,37÷27,63)
3500 мг/кг	20,00 (18,85÷21,15)	23,50 (22,62÷24,38)	26,33 (25,25÷27,47)

Таблица 4

Результаты изучения показателей острой токсичности препарата «Варикознет» гель

Дозы мг/кг	Кол-во мышей погибшие/всего
350 мг/кг	0/6
1050 мг/кг	0/6
1750 мг/кг	0/6
2800 мг/кг	0/6
3500 мг/кг	0/6
ЛД <sub>50</sub> > 3500 мг/кг	

Таблица 5

Результаты изучения реакции кожи животных после аппликации препарата «Варикознет» гель

Показатель	Результат	Ответная реакция
ИПР	0	отсутствует
ИСР	0	отсутствует

При изучении местно-раздражающего действия геля, было установлено, что ни у одного животного не возникало эритемы или отёка в течение всего периода эксперимента, как при однократной, так и при многократной экспозиции (Табл. 5).

**Обсуждение полученных результатов.** Полученные результаты говорят о хорошей переносимости препарата, так как при экспозиции даже высоких доз препарата не наблюдаются симпто-

мы интоксикации, а также гибели животных.

Также на основании полученных данных нами был определён класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (классификатор содержит четыре уровня классификации, по безопасности веществ) [7], для препарата «Варикознет» гель, который для наружного нанесения соответствует четвёртому классу опасности (вещества малоопасные). Полученные результаты говорят, о нецелесообразности дальнейшего исследования острой токсичности, при накожном нанесении препарата, так как максимально нанесённая доза соответствует последнему классу опасности.

Так как полученные результаты показывают отсутствие местно-раздражающего действия геля, при накожной экспозиции как при однократной, так и при многократной экспозиции. То на основании полученных данных можно сделать вывод, что препарат «Варикознет» гель, хорошо переносится при накожной экспозиции.

**Заключение.** Изучена острая токсичность и местно-раздражающее действие препарата «Варикознет» гель. Результаты изучения острой токсичности показали хорошую переносимость препарата при накожной экспозиции даже в высоких дозах. А также было установлено, что препарат относится низкому классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (IV – класс «Малоопасные»). Результаты изучения местно-раздражающего действия препарата показали, что исследуемый препарат не оказывают местно-раздражающего действия, при накожной экспозиции.

#### Литература:

1. Карпова А.В. Стандартизация конского каштана обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) семян и экстракта сухого на их основе. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук.- Москва.- 2009. – 27 с.
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. Imamaliev B.A., Abdufattoeva M.Sh., Aminov S.N., Sharipov A.T. Study of antithrombotic activity of "Varikoznet" preparation// Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (April 20, 2017) in 2 vol., Vol.1. – Kharkiv.- 2017. – P. 365

5. ГОСТ Р ИСО 10993.10-99. Оценка биологических действий медицинских изделий. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия. – Москва: Изд-во стандартов, 1999. – 38 с.

6. МУ 1.2.1105-02. Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств. – 2002. – 20 с.

7. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Москва: ФГУП «Стандартинформ», 2007. – 7 с.

B.A. Imamaliev, S.N. Aminov, A.T. Sharipov, X.O. Tursunov

## STUDY OF ACUTE TOXICITY AND IRRITANT EFFECT OF "VARICOZNET" GEL

Pre-clinical studies of the preparation "Varicosnet" gel were carried out, according to the acute toxicity and irritant effect. As a result, it was found that the drug has a good tolerance, since with the skin exposure even high doses do not cause death of animals. And also based on the results of determining the median lethal dose, it was found that the drug in accordance with GOST 12.1.007-76, belongs to the fourth class of hazard (low-hazard substances). The study of irritant effects showed a lack of irritant action in the preparation.

**Key words:** acute toxicity, irritant effect, "Varicosnet" gel.

Б.А. Имамалиев, С.Н. Аминов, А.Т. Шарипов, Х.О.Турсунов

## «ВАРИКОЗНЕТ» ГЕЛИНИ ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИНИ ВА МАҲАЛЛИЙ ҚИТИҚЛОВЧИ ТАЪСИРЛАРИНИ ЎРГАНИШ

Ўткир заҳарлилиги ва маҳаллий қитиқловчи таъсирларини ўрганиш бўйича «Варикознет» гелини клиник олди тадқиқотлар ўтказилди. Натижаларга кўра гелни яхши ўзлаштирганлиги ва териға юқори дозада сурилганида ҳайвонларни ўлмаслиги аниқланди. Шунингдек, ўртача ўлим дозаси аниқлаш натижалари асосида, препаратга ГОСТ 12.1.007-76 кўра тўртинчи синф (хавфсиз моддалар) белгиланди. Маҳаллий қитиқловчи таъсири ўрганилганда, препаратда териға бўлган ножўя таъсири йўқлиги аниқланди.

**Таянч иборалар:** ўткир заҳарлилик, маҳаллий қитиқловчи, "Варикознет" гель.

Тошкент фармацевтика  
институти

31.01.2017 й.  
қабул қилинди

УДК 615.015

Д.Б.Миракилова, Х.У.Алиев, У.М.Азизов

## ИЗУЧЕНИЕ ОТХАРКИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ СИРОПА ПУЛЬМОСТИМ НА ОСНОВЕ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ

Проведены исследования по изучению специфической активности и безвредности сиропа Пульмостим. Для установления безвредности изучены такие показатели, как острая токсичность, местно-раздражающее, кожно-резорбтивное, кумулятивное и аллергизирующее действия. В отдельной серии экспериментов исследовали специфическую отхаркивающую активность разработанного препарата. Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат обладает отхаркивающим свойством, является относительно малотоксичным и не проявляет местно-раздражающего, кумулятивного, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действия.

**Ключевые слова:** Пульмостим, острая токсичность, местно-раздражающее, кожно-резорбтивное, кумулятивное, аллергизирующее действие, специфическая активность.

В настоящее время в Республике Узбекистан среди лекарственных средств отхаркивающего действия растительного происхождения представлены в основном импортные препараты.

Вместе с тем, флора Узбекистана богата различными лекарственными растениями, в частности обладающими отхаркивающим действием.

Известно, что растительные препараты от-