

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 16, №2*

2017



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 615***ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИГИПОКСАНТОМ****© Лосенкова С.О., Максименкова К.И., Крикова А.В., Евсеев А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* в статье представлены результаты исследования, посвященного доклиническому изучению специфической фармакологической активности лекарственного сиропа и гидрогеля с антигипоксанта натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом. Доказано, что лекарственный сироп в дозе действующего вещества 50 мг/кг веса животного обладает антигипоксанта и нейротропной активностью при его 5-7 дневном профилактическом введении, превосходящей по эффективности 5% водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата, а также доказана противоожоговая активность геля с антигипоксанта на модели термического ожога 3 степени при применении геля в течение всего периода эпителизации раны с содержанием в 1,0 лекарственной формы от 10 до 20 мг действующего вещества. Ежедневное нанесение на ожоговую поверхность полоски геля длиной 1,5-2,0 см на протяжении всего периода эксперимента способствовало заживлению раны на 16 день наблюдения в отличие от контрольной группы животных, у которой полное заживление раны регистрировали только на 29-й день эксперимента. Для обеспечения гомогенности и стерильности лекарственный сироп и гидрогель с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом обрабатывали низкочастотным ультразвуком в течение 30 с.

*Ключевые слова:* антигипоксанта, натрия поли(дигидроксифенилен) тиосульфат, лекарственный сироп, гидрогель

**PHARMACODYNAMIC STUDIES OF NEW DOSAGE FORMS WITH ANTIHYPOXANT****Losenkova S.O., Maksimenkova K.I., Krikova A.V., Evseev A.V.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* the article presents the results of the preclinical study of specific pharmacological activity of medicinal syrup and hydrogel with antihypoxant sodium poly(dihydroxyphenylene)thiosulfonate. It is proved that the medicinal syrup in a dose of active substance 50 mg/kg of animal weight possesses antihypoxic and neurotrophic activity when administered prophylactically during 5-7 days that exceeds the efficacy of 5% aqueous solution of sodium poly(dihydroxyphenylene)thiosulfonate. The activity to heal burns of the gel with antihypoxant on the model of a thermal burn of 3 degrees when using the gel during the entire period of epithelization of the wound with the content of 10 to 20 mg of the active ingredient in 1.0 dosage form was confirmed in the study. Daily application on the surface of burn of gel strips 1.5-2.0 cm in length during the entire period of the experiment contributed to the healing of wounds on the 16th day of observation in contrast to the control group of animals, in which complete wound healing was recorded only on 29 days of the experiment. To ensure the homogeneity and sterility, the medicinal syrup and hydrogel with sodium poly(dihydroxyphenyle)thiosulfonate were treated with low frequency ultrasound for 30 s.

*Key words:* antihypoxant, sodium poly(dihydroxyphenylene)thiosulfonate, medicinal syrup, hydrogel

**Введение**

В последние десятилетия проблема патогенеза заболеваний головного мозга, желудочно-кишечного тракта, а также ряда других органов и систем обогатилась раскрытием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения является кислород, активные формы которого обладают биологическим эффектом и в зависимости от концентрации могут быть регуляторными или токсическими.

Для коррекции таких нарушений широко используются препараты из группы антиоксидантов и антигипоксантов, способные уменьшать накопление свободных радикалов и активных форм кислорода, улучшать утилизацию кислорода организмом, снижать потребность в нем органов и тканей. На сегодняшний день класс антигипоксантов с антиоксидантными свойствами представлен достаточно внушительным самостоятельным классом фармакологических средств, назначаемых, как правило, в составе комбинированной фармакотерапии при заболеваниях, сопровождающихся состояниями гипоксии и ишемии [3].

Натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфат (торговое наименование – гипоксен) является антигипоксантом с антиоксидантными свойствами (ЗАО «Корпорация Олифен», г. Москва), представляет собой искусственную редокс-систему, а по химической структуре ароматическое (полихиноновое) производное тиосульфокислоты. На фармацевтическом рынке натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфат на сегодняшний день представлен только капсулированной формой. Поэтому расширение ассортимента отечественных лекарственных препаратов является актуальным направлением фармацевтической индустрии.

## Методика

Разработан состав и оригинальная технология 5% лекарственного сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом на основе ксилита [4] без использования консервантов, обладающего антигипоксической активностью. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Сироп животным опытной группы (n=9) вводили перорально в дозе 50 мг/кг веса животного [6] профилактически через зонд 1 раз в сут. в течение 5 дней с последующим моделированием острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией. Крысам контрольных групп в течение 5 дней вводили аналогичное количество сиропа, но без лекарственного средства. Крысы группы сравнения получали перорально 5% водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата в тех же дозах. Интактные животные лекарственных препаратов не получали.

Для исследования противоожоговой активности сконструированного авторами гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы моделировали термический ожог 3 степени согласно данных научной литературы [5]. Во всех экспериментах все манипуляции проводили под эфирным наркозом. Животные были разделены на 6 групп (в каждой группе по 7 животных). Животным 3-х опытных групп на раневую поверхность для лечения ожоговой раны ежедневно на протяжении всего эксперимента до момента заживления раны наносили гидрогель полоской длиной 1; 1,5 и 2 см с содержанием в 1,0 геля от 10 до 20 мг действующего вещества. Проводили гистоморфологические исследования раневой поверхности кожи животных (крыс) контрольных, опытных групп и группы сравнения на базе научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Проверку гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов полученных данных осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова на уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Статистическую достоверность изменений оценивали с использованием критерия Стьюдента  $t$  для непарных выборок. Все статистические тесты проводили для двусторонней гипотезы при уровне статистической значимости – 0,05.

## Результаты исследования

Результаты исследования антигипоксической активности сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом при его профилактическом пероральном введении животным в течение 5 дней до моделирования нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией в дозе 50 мг/кг веса представлены в таблице.

На фоне 5-дневного профилактического внутрижелудочного введения лекарственного сиропа в дозе 50 мг/кг веса животного наблюдали достоверное увеличение продолжительности жизни животных в 2,04 раза ( $p<0,0001$ ), помещенных в гермообъемы, по сравнению с показателями контрольной группы животных, которым внутрижелудочно через зонд вводили сироп без лекарственного вещества, в 2,23 раза относительно интактной группы животных ( $p_1<0,0001$ ) и в 1,08 раза относительно показателей животных группы сравнения ( $p_2<0,0005$ ), которым по аналогичной схеме внутрижелудочно вводили водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата в дозе 50 мг/кг.

Таблица. Результаты исследования продолжительности жизни животных на фоне профилактического введения сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе 50 мг/кг (n=9)

Интактная группа	Опытная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
74,0±1,12	162,70±5,04 p<0,0001; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	79,90±1,49	150,60±1,91

Примечание: p – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей контрольной группы животных; p<sub>1</sub> – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей интактной группы животных; p<sub>2</sub> – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей группы сравнения

Результаты исследования нейропротекторной активности лекарственного сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в спектре доз от 25 до 75 мг/кг на моделях трех тестов (условная реакция пассивного избегания, тест экстраполяционного избегания (ТЭИ), тест «Открытое поле») при профилактическом внутрижелудочном введении сиропа в течение 7 дней, указывают на то, что доза 50 мг/кг является терапевтически эффективной, так как в этой дозе натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонат в составе сиропа способствовал достоверному увеличению продолжительности памятного следа после нанесения раздражения электротоком в 2,20 раза (p<0,005) по сравнению с контролем, в 2,24 раза по сравнению с интактом (p<sub>1</sub><0,005) и в 1,23 раза (p<sub>2</sub><0,005) по сравнению с показателями животных групп сравнения, которым вводили внутрижелудочно раствор лекарственного вещества в дозах, соответствующих опытным.

При применении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе ЛВ 50 мг/кг наблюдали достоверное сокращение латентного периода до начала аверсивных реакций животных в 2,18 раза (p<0,005, p<sub>1</sub><0,005) по сравнению с контролем и интактом и в 1,5 раза по сравнению с показателями группы сравнения (p<sub>2</sub><0,05). Число прыжков крыс достоверно уменьшилось в опытной группе в 2,30 раза (p<0,005) по сравнению с контролем, в 2,51 раза по сравнению с интактом (p<sub>1</sub><0,005) и в 1,3 раза по сравнению с результатами группы сравнения (p<sub>2</sub><0,005). Латентный период подныривания животных снижался в опытной группе с дозой 50мг/кг в 1,60 раза (p<0,005, p<sub>1</sub><0,005) по сравнению с контролем и интактом и в 1,34 раза по сравнению с показателем группы сравнения (p<sub>2</sub><0,005).

По тесту «Открытое поле» число пересечений квадратов в центре поля у крыс опытной группы превышало показатель контрольной группы в 1,70 раза по сравнению с контролем (p<0,005), в 10,19 раза относительно группы сравнения (p<sub>2</sub><0,001) и в 13,14 раза по сравнению с интактом. Число стоек у крыс опытной группы превышало в 1,40 раза контрольный показатель (p<0,005), в 2,30 раза (p<sub>1</sub><0,005) интактный и в 2,87 раза показатель группы сравнения (p<sub>2</sub><0,005). После профилактического применения у животных сиропа в дозе 50 мг/кг длительный груминг наблюдали чаще в опытной группе в 2,33 раза (p<0,05) относительно контрольных значений и в 3,45 раза (p<sub>2</sub><0,05) по отношению к группе сравнения. Короткий груминг наблюдали чаще в 2 раза в опытной группе (p<0,05), чем в контрольной группе, в 1,40 раза (p<sub>1</sub><0,05) по отношению к интакту и группе сравнения (p<sub>2</sub><0,05). Число заглядываний в отверстия у крыс опытной группы было больше в 2,14 раза (p<0,001) в сравнении с контролем, в 4,51 раза (p<sub>1</sub><0,005) в сравнении с интактом и в 4,18 раза (p<sub>2</sub><0,005) относительно группы сравнения. Число дефекаций у крыс опытной группы уменьшалось в 6 раз (p<0,005) относительно контроля и группы сравнения (p<sub>2</sub><0,001) и в 7 раз (p<sub>1</sub><0,001) относительно интакта.

Ежедневное нанесение на ожоговую рану стерильного 2,5% гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозах 10-20мг (полоска геля длиной от 1 до 2 см) способствует заживлению ожоговой раны 2-3 стадии, при этом время заживления определяется концентрацией ЛВ. При нанесении на рану 1 см геля (10 мг ЛВ) полное заживление раны наблюдали на 22 сут. эксперимента, при нанесении 1,5-2 см геля (15-20мг ЛВ) заживление раны происходило на 16 сут. эксперимента, при этом во всех опытных группах не наблюдали нагноения раны в отличие от контрольной группы и группы сравнения, животным которой на ожоговую рану наносили ежедневно 1 раз в сут. 2 см противоожогового крема «Депантенол» (ОАО «Нижфарм»). Полное заживление раны у животных группы сравнения наблюдали на 26 сут. применения, а у животных контрольной группы (гель без ЛВ) только через 29 дней эксперимента.

### Обсуждение результатов исследования

Увеличение продолжительности памятного следа при проведении теста УРПИ в опытных группах при пероральном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе 50 мг/кг свидетельствовало об улучшении когнитивных функций организма животных. Уменьшение

продолжительности латентного периода начала аверсивных реакций и подныривания под край цилиндра, а также количества прыжков при воспроизведении теста ТЭИ в опытных группах при внутрижелудочном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом в дозе 50 мг/кг ЛВ свидетельствовало о снижении уровня тревожности и повышении стрессоустойчивости крыс. Увеличение количества пересечений квадратов в центре поля, числа стоек, длительного груминга и количества заглядываний в отверстия, а также снижение числа дефекаций в тесте «Открытое поле» в опытной группе при пероральном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом в дозе 50 мг/кг ЛВ также свидетельствовало о снижении уровня тревожности и повышении стрессоустойчивости животных.

Согласно данным научной литературы натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфат обладает различными видами фармакологической активности, в том числе и противовоспалительной активностью [1], в связи с этим актуально было проведение исследования противовоспалительной активности натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата в составе разработанного авторами 2,5% гидрогеля на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы. Гели натрия карбоксиметилцеллюлозы обладают высокой осмотической активностью и создание гелей на её основе, предназначенных для очищения ран от гнойного содержимого, актуально и значимо. При термических ожогах происходит ускорение процессов свободно-радикального окисления в поврежденных тканях на фоне развития гипоксии, активации клеток воспаления и гемостаза на фоне возрастания функции органов детоксикации, истощения системы антиоксидантной защиты [2].

При изготовлении лекарственного сиропа и гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом использовали низкочастотный ультразвук (20-25 кГц) в течение 30 с обрабатывая смесь с целью обеспечения гомогенности и стерильности сиропа и противовоспалительного геля.

Исходя из того, что скорость эпителизации ожоговой раны при использовании геля в дозе 15 мг достоверно не отличалась от скорости эпителизации раны животных опытной группы с дозой ЛВ 20 мг, поэтому для лечения термического ожога вполне достаточно нанесения 1 раз в день полоски гидрогеля длиной 1,5 см. Результаты исследования динамики уменьшения площади ожоговой раны, а также результаты гистологических исследований также свидетельствовали о рациональном выборе терапевтической дозы ЛВ 15 мг (1,5 см) в составе гидрогеля.

## Заключение

Таким образом, авторами разработан состав и технология, а также проведены исследования и установлены антигипоксическая и нейротропная активность натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата в составе 5% лекарственного сиропа, доказана противовоспалительная активность гидрогеля на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы при использовании геля в дозах 10-20 мг действующего вещества в 1,0 грамме лекарственной формы (полоска геля длиной 1,0-2,0 см).

При исследовании дозы лекарственного сиропа 50 мг/кг веса крыс наблюдали выраженную стрессоустойчивость, сниженный уровень тревожности и улучшение когнитивных функций организма крыс при введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом без угнетающего воздействия на ЦНС, в отличие от дозы 75 мг/кг при исследовании которой наблюдали достоверное угнетение ЦНС животных, проявляющееся в заторможенности животного, снижении аппетита, сонливости.

Результаты экспериментального исследования противовоспалительной активности геля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом указывают на эффективность разработанного состава в дозах 10-20 мг действующего вещества в 1,0 геля. При использовании геля в качестве противовоспалительного средства в дозах 15-20 мг (в 1,0 геля) на протяжении всего периода заживления раны полную эпителизацию раны без её нагноения в процессе лечения наблюдали через 16 дней эксперимента, при этом в группе сравнения животных с применением крема «Депантол» заживление раны регистрировали только на 26-й день эксперимента.

## Литература (References)

1. Гипоксен. Применение в клинической практике: основные эффекты, механизм действия, применение. – М, 2008. – 16 с. [*Gipoksen. Primenenie v klinicheskoy praktike: osnovnye jeffekty, mehanizm dejstvija, primenenie*. Нурохен. Application in clinical practice. – Moscow, 2008. – 16 p. (in Russian)]
2. Кантюков С.А., Кривохижина Л.В., Фархутдинов Р.Р. Состояние процессов свободно-радикального окисления при термической травме разной степени тяжести // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. –

- №24. – С. 117-124. [Kantjukov S.A., Krivohizhina L.V., Farhutdinov R.R. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaja kul'tura*. Bulletin of South-Ural State University. Series: Education, Health care, Physical culture. – 2010. – N24. – P. 117-124. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012, Т.10. – №3. – С. 3-11. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012, V.10. – N3. – P. 3-11. (in Russian)]
  4. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Кириллов С.К. и др. Лекарственный сироп и способ его изготовления // Патент РФ на изобретение №2478380. Опубликовано 10.04.2013. Бюллетень №10. [Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Kirillov S.K. i dr. *Lekarstvennyj sirop i sposob ego izgotovlenija*. Medicinal syrup and method of its preparation. Patent of Russian Federation N2478380. Publication 10.04.2013. Bulletin N10. (in Russian)]
  5. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное изучение противоожоговой активности гидрогеля с антигипоксантом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 29-34. [Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Novikov V.E. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P.Pavlov Russian Medico-Biological Bulletin. – 2016. – N1. – P. 29-34. (in Russian)]
  6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. / Под общ. ред. проф. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина. – 2005. – 827 с. [*Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*. 2-e izd. / Pod obshh. red. prof. R.U. Habrieva. Guidance of experimental (pre-clinical) studying of new pharmacological substances / Common ed. of R.U. Chabriev. – Moscow: Medicine. – 2005. – 827 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Максименкова Ксения Игоревна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ksu12-07@mail.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru