

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУЛЬФОПАРИНА

*Доцент кафедры внутренних болезней
Андижанского государственного медицинского
института Юлдашева Гулнора Бахтияровна*

Аннотация: В настоящее время во всем мире отмечается возрастание интереса к препаратам на основе хитина, его производным и возможностям их использования в различных областях медицины (1,2). Одним из таких лекарственных средств является сульфопарин, который обладает противосклеротическими свойствами. Сульфопарин является комплексом хитозана с сульфогруппами, разработанный сотрудниками института химии и физики полимеров АН РУз (3). Вместе с тем, следует отметить, что на сегодняшний день проблема создания отечественных высокоэффективных лекарственных средств весьма актуальна, т.к. многие противосклеротические препараты наряду с основными свойствами вызывают ряд нежелательных явлений, связанных либо токсическими свойствами, либо побочными действиями этих препаратов.

Ключевые слова: Сульфопарин, сульфогруппа, препарат, живот, раствор, интервал, прием, помощь, зонд.

**Associate Professor of the Department of Internal
Diseases of the Andijan State Medical Institute
Yuldasheva Gulnora Bakhtiyarovna**

Annotation: Currently, there is an increasing global interest in chitin-based drugs, its derivatives, and their potential applications in various fields of medicine (1,2). One such medicinal product is *Sulfoparin*, which possesses anti-sclerotic properties. Sulfoparin is a complex of chitosan with sulfo groups, developed by researchers at the Institute of

Chemistry and Physics of Polymers of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan(3). At the same time, it should be noted that the development of highly effective domestic pharmaceutical agents remains very relevant today, since many anti-sclerotic drugs, along with their main therapeutic properties, cause a number of undesirable effects associated either with their toxic characteristics or with side effects.

Keywords: Sulfoparin, sulfo group, drug, animal, solution, interval, administration, assistant, probe.

**Dozentin der Abteilung für Innere Krankheiten des
Staatlichen Medizinischen Instituts Andijan
Yuldasheva Gulnora Bakhtiyarovna**

Zusammenfassung: Derzeit ist weltweit ein wachsendes Interesse an Arzneimitteln auf Chitinbasis, seinen Derivaten und deren möglichen Einsatzmöglichkeiten in verschiedenen Bereichen der Medizin zu beobachten (1,2). Eines dieser Arzneimittel ist *Sulfoparin*, das anti-sklerotische Eigenschaften besitzt. Sulfoparin ist ein Komplex aus Chitosan mit Sulfogruppen, entwickelt von Mitarbeitern des Instituts für Chemie und Physik der Polymere der Akademie der Wissenschaften der Republik Usbekistan (3). Gleichzeitig sollte betont werden, dass die Entwicklung hochwirksamer einheimischer Arzneimittel nach wie vor von großer Bedeutung ist, da viele anti-sklerotische Präparate neben ihren grundlegenden therapeutischen Eigenschaften eine Reihe unerwünschter Wirkungen hervorrufen, die entweder mit ihrer Toxizität oder mit Nebenwirkungen zusammenhängen.

Schlüsselwörter: Sulfoparin, Sulfogruppe, Präparat, Tier, Lösung, Intervall, Einnahme, Assistenz, Sonde.

Материал и методы исследования: острую внутрижелудочную токсичность Сульфопарина изучали на 60 белых мышах, массой тела 18-22 г обоего пола. Животные разделили на 6 групп по 10 животных. Животным 5 опытных групп

натошак вводили в желудок водный раствор препарата при помощи шприца с металлическим зондом в дозах 1000; 1500; 2000; 2500 и 3000 мг/кг массы тела. Большие дозы препарата вводили в два приема с интервалом в 1 час. Шестая группа животных служила контролем, т.е. им вводили тем же путем физиологический раствор. Животные находились под наблюдением в течение первого дня эксперимента и в динамике в течение 2-3 недель.

При оценке острой токсичности препарата учитывалась максимально - переносимая и абсолютно-смертельная дозы. Расчет ошибки ЛД₅₀ проведен по методу, предложенным Миллером и Тейтнером, определением ЛД₃₄ и ЛД₈₆. На основании полученных данных при помощи статической обработки методом В.Б. Прозоровского вычисляли величины ЛД₅₀ (4).

Изучение хронической токсичности Сульфопарина проводили на 80 белых крысах с массой тела 110-120 грамм обоего пола. Животные были разделены на 4 группы по 20 животных в каждой группе. 1-группа животных получала Сульфопарин в дозе 500 мг/кг; 2-группа получала Сульфопарин в дозе 100,0 мг/кг; 3-группа получала препарата в дозе 25 мг/кг внутри желудочно ежедневно в течение 3-х месяцев. 4-группа служила контролем (5,7).

Показателями токсичности явились поведение животных, выживаемость, время наступления смертельных исходов, появление симптомов интоксикации, динамика массы тела, содержания гемоглобина, активность щелочной фосфатазы, АсТ и АлТ, каталазы. Содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови исследовали классическим, общепринятым методом и активность ферментов щелочной фосфатазы, АсТ, АлТ в сыворотке крови – биотестами фирмы Лахема (Чехия). Исследования гематологических и биохимических показателей проводили после завершения эксперимента (6).

Полученные результаты исследований подвергали статистической обработки. Использовались методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (%), статическая значимость, полученных измерений, при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F -критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение: результаты наших исследований показали, что у интактных животных 1-ой группы после введения водной раствор препарата в дозе 1000 мг/кг изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Однако, с увеличением дозы животные становились вялыми, малоподвижными, живо реагировали на внешние раздражители. Аппетит у животных нарушался, вид животных становился неоприятный, шерсть взъерошенной. Гибель животных наступила от остановки дыхания (таблица 1).

Таблица 1

Зависимость сроков гибели белых мышей от вводимой дозы препарата
Сульфопарина

Доза препарата, в мг/кг	Количество животных	Сроки гибели			Всего погибло	% гибели
		В течение 1-х суток	В течение 3-х суток	В последующие дни		
1000	10	0	0	0	0	0
1500	10	0	1	1	2	20

2000	10	0	3	1	4	40
2500	10	1	4	1	6	60
3000	10	2	7	1	10	100

Определены максимально-переносимая и абсолютно-смертельная доза препарата на уровне 1000 мкг/кг и 3000 мг/кг (Таблица 2). Выявлено, что средне-смертельная доза (LD_{50}) препарата Сульфопарин равен на 2150 (2425,4-1874,6) мг/кг. Следовательно, по классификации лекарственных средств по токсичности препарат относится к малотоксичным веществам (IV класс) (3,4,5).

Таблица 2

Параметры острой токсичности препарата Сульфопарин при однократном внутрижелудочном введении белым мышам

Наименование вида животных	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}
Белые мыши	1450	2150(2425,4 ÷ 1874,6)	2800

При изучении хронической токсичности препарата Сульфопарин за время эксперимента общее состояние опытных животных не нарушалось, симптомов интоксикации не выявлено, гибели животных не наблюдалось. На коже местных изменений не обнаруживалось, мест очагового облысения и язв не отмечалось. Животные были опрятны, шерстяной покров гладкий, блестящий, активны и адекватно реагировали на внешние раздражители, также не установлено статистически достоверных отставаний прироста массы тела у всех опытных животных по сравнению с контрольными животными (Таблица 3).

Таблица 3

Динамика массы тела белых крыс при внутрижелудочном многократном
введении препарата Сульфопарин, в граммах

Наименование групп животных и вводимая доза препарата	Стат. пока- затели	Время исследований (месяцы)				
		Фон	1	2	3	Восст. период
Контроль	M±m	140±4,1	148±4,3	157±4,2	165±7,6	173±7,9
Сульфопарин, 500 мг/кг	M±m, P	142±6,6 >0,05	151±10,1 >0,05	159±7,8 >0,05	164±6,1 >0,05	171±6,5 >0,05
Сульфопарин, 100 мг/кг	M±m, P	141±9,9 >0,05	149±12,3 >0,05	155±4,8 >0,05	167±5,8 >0,05	170±7,2 >0,05
Сульфопарин, 25 мг/кг	M±m, P	143±7,9 >0,05	147±5,6 >0,05	158±7,2 >0,05	163±4,9 >0,05	174±7,4 >0,05

Далее изучена динамика количества гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови. Как видно из данных, представленных в таблице 4, вышеуказанные гематологические показатели в периферической крови не выявила статически значимых различий у животных опытной группы по сравнению с контрольными данными.

Таблица 4

Содержание гематологических показателей в периферической крови белых крыс при внутрижелудочном многократном введении препарата Сульфопарин

Наименование групп животных и вводимая доза препарата	Стат. пока- затели	Гематологические показатели		
		Содержание гемоглобина, г/л	Содержание эритроцитов, млн/л	Содержание лейкоцитов, Т/л

Контроль	M±m	127,0±5,8	4,90±5,8	8,09±0,3
Сульфопарин, 500 мг/кг	M±m, P	130,0±5,5 >0,05	4,87±0,25 >0,05	8,16±0,31 >0,05
Сульфопарин, 100 мг/кг	M±m, P	129,0±3,6 >0,05	4,85±0,44 >0,05	8,17±0,17 >0,05
Сульфопарин, 25 мг/кг	M±m, P	131,0±9,1 >0,05	4,82±0,4 >0,05	8,14±0,32 >0,05

Также было изучено в условиях эксперимента у крыс активности ферментов щелочной фосфатазы, АсТ, АлТ и каталазы в крови. По итогам полученных данных у опытных животных было выявлено, что активности ферментов щелочной фосфатазы, АсТ, АлТ и каталазы в крови не отличались от контрольных значений (таблица 5).

Таблица 5

Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при
внутрижелудочном многократном введении препарата Сульфопарин

Наименование групп животных и вводимая доза препарата	Стат. Пока затели	Биохимические показатели			
		Активность щелочной фосфатазы, моль/л.ч	Активность АсТ, моль/л.ч	Активност ь АлТ, моль/л.ч	Активность каталазы, мкат/л
Контроль	M±m	140±4,1	148±4,3	157±4,2	165±7,6
Сульфопарин, 500 мг/кг	M±m, P	142±6,6 >0,05	151±10,1 >0,05	159±7,8 >0,05	164±6,1 >0,05
Сульфопарин, 100 мг/кг	M±m, P	141±9,9 >0,05	149±12,3 >0,05	155±4,8 >0,05	167±5,8 >0,05
Сульфопарин, 25 мг/кг	M±m, P	143±7,9 >0,05	147±5,6 >0,05	158±7,2 >0,05	163±4,9 >0,05

Из данных, представленных в таблице 5 видно, что статически достоверных различия в активности изученных ферментов в крови опытных крыс по сравнению с контрольными результатами, не установлены.

Выводы:

1. Изучением острой внутрижелудочной токсичности препарата на белых мышцах установлено, что по токсичности препарат Сульфопарин относится к малотоксичным веществам
2. При длительном хроническом внутрижелудочном введении Сульфопарин не оказывает отрицательного влияния на поведение и динамику массы тела животных.
3. Препарат не оказывает токсического действия на гематологические и биохимические показатели в организме экспериментальных животных.

Использованные литературы:

1. Асилова С.У., Югай А.В., Турдибеков Б.С., Убайдуллаев Б.Ш., Умарова Г.Ш. Биохимические исследования крови лабораторных животных при посттравматическом остеопорозе в условиях эксперимента. Статья. Медицинский журнал Узбекистана, №3, 2014г., с. 92-93.
2. Асилова С.У., Тургунова Г.Н., Назирова М.У., Юсупова К.А., Назаров Ж.Х., Милушева Р.Ю. Влияние модифицированного хитозана на формирование костной ткани. Статья. Вестник Ташкентской Медицинской Академии, 2012г., №1, с.24-29.
3. Доклиническое исследование лекарственных средств (Методические рекомендации).-Киев.-2002 г.
4. Инструкция по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств.-Ташкент.-2000 г.

5. Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Хитин и хитозан. *Vombyxmoji*. Синтез, свойства и применение.-Ташкент.-2009.-С.193-242.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, методы фармакологического доклинического исследования (под редакцией Р.У. Хабриева).-Москва.-2005.-С. 699-709.
7. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных веществ. Москва, 2008.-С. 27-30.