

# TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COMBINED PREPARATION ON THE BASIS OF TEOBON-DITHIOMYCOSID AND GENTAMYCIN SULFATE

Omelchuk S.T., Shkaraputa L.M., Pelo I.M., Tyshchenko L.O., Stepanenko V.I., Tsekhmister Ya.V., Shevchenko L.A., Blagaia A.V.

## ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТЕОБОНУ-ДИТІОМІКОЦИДУ І ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТУ



**ОМЕЛЬЧУК С.Т.<sup>1</sup>,  
ШКАРАПУТА Л.М.<sup>2</sup>,  
ПЕЛЬО І.М.<sup>1</sup>,  
ТИЩЕНКО Л.О.<sup>2</sup>,  
СТЕПАНЕНКО В.І.<sup>1</sup>,  
ЦЕХМІСТЕР Я.В.<sup>1</sup>,  
ШЕВЧЕНКО Л.О.<sup>2</sup>, БЛАГАЯ А.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Національний медичний  
університет  
ім. О.О. Богомольця, м. Київ,  
<sup>2</sup> Інститут біоорганічної хімії та  
нафтохімії НАН України, м. Київ

УДК 615.9: 615.015.2

Лікування мікозів, незважаючи на великі досягнення у дослідженні їхньої етіології і патогенезу, на сьогодні залишається складною проблемою. Поєднання в одному препараті протиалергенного, антибактеріального і протигрибкового ефектів робить тридерм оптимальним препаратом вибору для місцевого лікування ускладнених захворювань шкіри і слизових оболонок. Тридерм поєднує протизапальний, протисвербіжний, протиалергічний і антиексудативний ефекти глюкокортикостероїду (ГКС) бетаметазону дипропіонату з протигрибковою активністю клотримазолу та широкою антибактеріальною дією гентаміцину сульфату. На жаль, притаманні ГКС недоліки (розвиток остеопорозу,

підвищення артеріального тиску, затримка води в організмі, загострення прихованих осередків інфекції, підвищення рівня глюкози у крові, безсоння, атрофія надниркової залози) [1] поширюються на препарат загалом.

З урахуванням зазначеного для лікування мікозів шкіри створено композицію на основі антибактеріального препарату гентаміцину сульфату і антимікотика широкого спектра дії теобону-дитіомікоциду, синтезованого в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України та всебічно дослідженого спільно з Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця.

Дослідження запропонованої композиції *in vitro* на штамх мікроорганізмів *Bacillus subtilis*

### ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТЕОБОНА-ДИТИОМИКОЦИДА И ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА

**Омельчук С.Т., Шкарапут Л.М., Пельо И.М.,  
Тищенко Л.А., Степаненко В.И., Цехмистер Я.В.,  
Шевченко Л.А., Благая А.В.**

Лечение микозов, несмотря на большие достижения в исследовании их этиологии и патогенеза, на сегодня остается сложной проблемой, что побуждает к поиску новых эффективных и безопасных средств.

**Цель работы** — оценка потенциальной опасности побочного неблагоприятного влияния на человека комбинированного препарата на основе Теобона-дитиомикоцида и гентамицина сульфата для лечения микозов кожи.

**Методы.** Исследовали композиции, содержащие различные концентрации теобона-дитиомикоцида и гентамицина сульфата (гентамицина). Изучение острой пероральной токсичности проводили на крысах линии Wistar обоих полов путем введения препарата с помощью металлического зонда до еды. Кожно-резорбтивное действие исследовали на крысах этой же линии, морских свинках и кроликах путем нанесения препарата в виде раствора и мази с экспозицией в 24 часа. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки изучали на кроликах путем аппликации 0,5 мл препарата на подготовленные участки кожи под полупроницаемую повязку и инстилляцию 0,1 мл препарата в конъюнктивальный мешок глаза с последующей оценкой полученных результатов. Аллергенные свойства исследованы на морских свинках. Кумулятивные свойства изучали на крысах

в течение 2 месяцев путем введения в желудок препарата в дозе 135 мг/кг и нанесения ежедневно на кожу в дозе 300 мг/кг. В динамике оценивали поведение животных, потребление корма и воды, регистрировали массу тела, изучали состояние сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, центральной нервной системы, гематологические, биохимические, макроскопические и гистологические (кожа) показатели.

**Результаты.** Установлено, что комбинированный препарат, действующими веществами которого являются теобон-дитиомикоцид и гентамицина сульфат, малотоксичен для белых мышей и крыс при введении в желудок и нанесении на кожу мышам, крысам, кроликам и морским свинкам. В исследуемых концентрациях (с максимальным содержанием теобона-дитиомикоцида 5% и гентамицина сульфата 0,1%) препарат не раздражал кожу и не нарушал структуру кожи и подкожной клетчатки, о чем свидетельствовали результаты гистологических исследований. Аллергенные свойства у препарата не выявлены. Кумулятивные свойства при введении в желудок и аппликации на кожу не выражены.

**Выводы.** В эксперименте, выполненном с учетом условий использования в лечебной практике, установлено, что исследуемый препарат в виде водных растворов и мази на основе вазелина не оказывал раздражающего действия на кожу и слизистые, вредного влияния на состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем, на морфологический состав крови, функции и структуру печени и почек.

**Ключевые слова:** микозы, средства лечения, токсичность, раздражающее и аллергенное действие.

© Омельчук С.Т., Шкарапут Л.М., Пельо И.М., Тищенко Л.О., Степаненко В.И.,  
Цехмистер Я.В., Шевченко Л.О., Благая А.В. СТАТТЯ, 2015.

ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* Abony CCM 4518, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404 виявили ефективність композиції, і, як наслідок, можливість зменшення дози кожного компонента.

Згідно з [2, 3] перед впровадженням у практику препарати підлягають обов'язковому токсикологічному вивченню.

**Мета роботи** — оцінка потенційної небезпеки побічного несприятливого впливу на людину застосування комбінованого препарату на основі теобону-дитіомікоциду і гентаміцину сульфату для лікування мікозів шкіри.

Основна задача роботи — дослідження гострої токсичності препарату за надходження до організму через шлунково-кишковий тракт і шкіру, подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки, алергенної активності, кумулятивних властивостей і характеру дії у субхронічному експерименті.

**Матеріали і методи дослідження.** Досліджували композицію, що містить теобон-дитіомікоцид і гентаміцину сульфат (гентаміцин). Склад наведено у таблиці 1.

Значення вихідної концентрації теобону-дитіомікоциду не перевищує дослідженого раніше [4] і рекомендованого до застосування самостійно, а саме: 3% і 2% для приготуван-

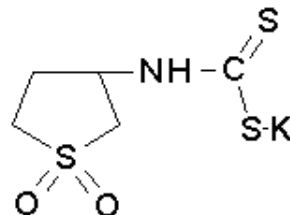
ня розчину та 5% і 3% для мазі [5]. Концентрація гентаміцину сульфату становить 0,1% і 0,05% для обох варіантів, що значно нижче, ніж в офіційних препаратах.

Для приготування водного розчину відповідну кількість реагентів поміщали у скляний флакон з темного скла об'ємом 100 мл, доливали до 100 мл кип'ячену воду кімнатної температури, закривали кришкою, ретельно збовтували і зберігали у захищеному від світла місці.

При створенні мазі компоненти змішували з невеликою кількістю мажевої основи (вазеліну) і рівномірно розтирали в агатовій ступці до однорідної маси. Під час постійного перемішування додавали основу до розрахункового значення. Готову мазь розплавляли на водяній бані до температури не вище 30°C і розливали у скляні банки об'ємом 50 мл. Зберігали у захищеному від світла місці.

Діючі речовини:  
теобон-дитіомікоцид:  
N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)  
дитіокарбамат калію.

Структурна формула



Емпірична формула —  
 $C_5H_8KNO_2S_3$ .

Молекулярна маса — 249,4.

Чистота — не менше 99,5%.

Сполука є кристалічним порошком білого кольору з жовтуватим відтінком, слабким специфічним запахом, добре розчиняється у воді, помірно у диметилсульфоксиді, практично не розчиняється у 96% спирті та ацетоні.

Гентаміцин сульфат: комплекс антибіотиків, продуків *Micromonospora purpurea* n. sp. — гентаміцин C1, гента-

міцин C2 і гентаміцин C1A (у вигляді сульфату). Фармакологічна група — аміноглікозид. Речовина являє собою пористу масу з жовтуватим відтінком, гігроскопічна, легко розчиняється у воді, практично не розчиняється у спирті. Виробник "Fuzhou Antibiotic Group", партія № 0602044. Гентаміцин належить до другого покоління антибіотиків аміноглікозидів, активний щодо багатьох грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У ветеринарії застосовується у вигляді 4%, 5% і 8% розчинів.

Дослідження виконані у відповідності до вимог [2, 3]. В експерименті були задіяні білі миші, щури лінії Wistar, морські свинки, кролі породи Шиншила.

Гостру пероральну токсичність вивчали в експериментах на щурах обох статей. Тваринам вводили препарат за допомогою металевого зонду до прийому їжі. Контрольним тваринам давали розріджувач.

Шкірно-резорбтивну дію досліджували на щурах, морських свинках і кролях згідно з [6]. На шкіру наносили препарат у вигляді розчину та мазі (табл. 1). Експозиція становила 24 години. У водні розчини занурювали хвости щурів.

Протягом 14 діб проводили клінічне обстеження і дослідження динаміки маси тіла, по завершенню експерименту — макроскопію внутрішніх органів.

Подразнюючу дію на шкіру та слизові оболонки вивчали на кролях, наносячи 0,5 мл досліджуваної речовини під напівпроникну пов'язку на підготовлені ділянки та вносячи у кон'юнктивальний мішок ока 0,1 мл розчину. Ушкодження шкіри та слизових оболонок оцінювали згідно з [6-8].

Алергенні властивості препарату вивчали на морських свинках. На підготовлені ділянки шкіри наносили препарат у концентрації, яка не подразнює шкіру. Експеримент проводили згідно з [9].

Кумулятивні властивості досліджували на щурах протягом 2 місяців, вводячи щоденно у шлунок препарат у дозі 135 мг/кг і наносячи щоденно на шкіру у дозі 300 мг/кг.

У динаміці оцінювали поведінку тварин, споживання корму і води, реєстрували масу тіла, вивчали стан серцево-судинної системи (ЕКГ, цен-

Таблиця 1  
Склад досліджуваних композицій

| Компонент     | Номер композиції |      |     |      |     |      |     |      | Форма         |
|---------------|------------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|---------------|
|               | 1                | 2    | 3   | 4    | 5   | 6    | 7   | 8    |               |
| ТД, %         | 3                | 3    | 2   | 2    |     |      |     |      | Водний розчин |
| Гентаміцин, % | 0,1              | 0,05 | 0,1 | 0,05 |     |      |     |      |               |
| ТД, %         |                  |      |     |      | 5   | 5    | 3   | 3    | Мазь          |
| Гентаміцин, % |                  |      |     |      | 0,1 | 0,05 | 0,1 | 0,05 |               |

тральна гемодинаміка: хвилинний об'єм крові, ударний об'єм крові, частота серцевих скорочень), зовнішнього дихання (хвилинний об'єм дихання, обсяг вдиху і видиху, частота дихання), центральної нервової системи (рухова активність, орієнтовно дослідні реакції, емоційна реактивність, сумація підпорогових потенціалів — СПП).

Морфологічний стан периферичної крові досліджували уніфікованим методом. Функціональний стан печінки оці-

нювали за активністю ферментів: аланін- та аспартатамінофери (АЛТ та АСТ відповідно), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази (ХЕ), за вмістом загального білка та співвідношенням білкових фракцій, вмістом холестерину і фосфоліпідів у сироватці крові. Про стан нирок свідчили величина діурезу, вміст у сечі загального білка і хлоридів, у сироватці крові і сечі — сечовини. Дослідження проведені за методами [10].

Захисні сили організму оцінювали за активністю моно-

оксигеназної системи печінки (МОГС) і деметилази амідопірину (ДА) [11], інтенсивність процесів переокиснення ліпідів (ПОЛ) — за вмістом малового діальдегіду (МДА) [12, 13]. Антиоксидантну активність оцінювали за результатами визначення активності каталази і пероксидази [10], а також сульфгідрильних груп [14].

По закінченню дослідження тварин виводили із дослідів відповідно до вимог [15], проводили макроскопічне і мікроско-

Таблиця 2

**Морфологічний склад периферичної крові щурів при апікації на шкіру досліджуваних композицій протягом 2 місяців\***

| Показник                      | Номер композиції |          |          |          |          |           |          |           | Контроль |
|-------------------------------|------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|                               | 1                | 2        | 3        | 4        | 5        | 6         | 7        | 8         |          |
| Гемоглобін, ммоль/л           | 10,3±0,1         | 10,0±0,1 | 9,9±0,2  | 10,0±0,1 | 10,1±0,1 | 10,1±0,1  | 10,2±0,1 | 9,8±0,2   | 10,1±0,1 |
| Еритроцити, Т/л               | 7,8±0,1          | 7,8±0,1  | 7,3±0,1  | 7,6±0,1  | 7,7±0,1  | 7,6±0,1   | 7,9±0,1  | 7,9±0,1   | 7,75±0,1 |
| Лейкоцити, Г/л                | 12,3±0,2         | 12,1±0,1 | 12,0±0,2 | 12,5±0,2 | 12,4±0,1 | 11,8±0,3  | 12,6±0,1 | 12,4±0,2  | 13,0±0,2 |
| Ретикулоцити, %               | 5,8±0,1          | 5,3±0,2  | 5,4±0,1  | 5,2±0,2  | 5,5±0,1  | 5,5±0,1   | 5,6±0,1  | 5,8 0,2   | 5,8 0,2  |
| Тромбоцити, Г/л               | 528±16           | 542±21   | 543±20   | 568±24   | 543±18   | 561±28    | 557±22   | 549±26    | 596±31   |
| Гемограма, %:<br>Еозинофіли   | 4,8±0,9          | 4,1±0,5  | 4,2±1,1  | 3,9±1,2  | 4,5±0,8  | 4,5±0,8   | 4,3±1,1  | 4,6±0,7   | 4,5±0,6  |
| Нейтрофільні<br>метаміелоцити | 0                | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         | 0        | 0         |          |
| Нейтрофіли<br>паличкоядерні   | 2,1±0,3          | 2,5±0,3  | 2,9±0,3  | 3,1±0,5  | 2,4±0,2  | 2,8±0,2   | 2,6 0,3  | 2,4 0,4   | 2,8 0,2  |
| Нейтрофіли<br>сегментоядерні  | 25,2±1,8         | 23,4±1,1 | 24,4±1,2 | 24,3±1,1 | 22,9±0,9 | 24,5±1,4  | 24,6±1,1 | 24,8 1,1  | 23,5 1,0 |
| Загалом нейтрофілів           | 27,3             | 25,9     | 27,3     | 27,4     | 25,3     | 27,3      | 27,3     | 27,2      | 26,3     |
| Лімфоцити                     | 62,2±1,9         | 60,1±2,0 | 59,4±1,8 | 60,7±2,1 | 62,4±1,8 | 63,5±2,2  | 63,9±2,1 | 64,7±2,3  | 66,4±2,1 |
| Моноцити                      | 6,4±0,8          | 5,8±0,4  | 6,0±0,6  | 5,2±1,1  | 6,1±0,9  | 5,7±0,9   | 6,1±0,9  | 5,2±1,2   | 6,9±1,0  |
| Базофіли                      | 0,3±0,08         | 0,3±0,09 | 0,25±0,1 | 0,3±0,09 | 0,25±0,1 | 0,35±0,12 | 0,3±0,1  | 0,25±0,09 | 0,3±0,08 |

Таблиця 3

**Показники стану організму білих щурів при апікації на шкіру досліджуваних композицій протягом 2 місяців\***

| Показник                | Номер композиції |           |           |           |           |           |           |           | Контроль  |
|-------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                         | 1                | 2         | 3         | 4         | 5         | 6         | 7         | 8         |           |
| АЛТ, ммоль/<br>(л·год)  | 0,78±0,08        | 0,82±0,1  | 0,80±0,09 | 0,76±0,09 | 0,79±0,1  | 0,76±0,09 | 0,75±0,09 | 1,02±0,04 | 0,78±0,08 |
| АСТ, ммоль/<br>(л·год)  | 0,72 0,06        | 0,71±0,07 | 0,74 0,1  | 0,78 0,08 | 0,74 0,08 | 0,79 0,1  | 0,84 0,09 | 1,14 0,08 | 0,72 0,06 |
| Білок, г/л              | 92,2 2,1         | 95,4 1,8  | 91,7 2,5  | 89,4 2,8  | 85,3 3,7  | 90,2 1,9  | 86,8 3,3  | 95,4 1,8  | 92,2 2,1  |
| Сечовина,<br>ммоль/л    | 5,42 0,48        | 5,1 0,56  | 4,95 0,58 | 5,0 0,82  | 6,34 0,84 | 5,96 0,72 | 6,86 0,92 | 6,2 0,5   | 5,42 0,48 |
| SH-групи,<br>ммоль/л    | 0,49 0,04        | 0,46 0,05 | 0,51 0,05 | 0,48 0,06 | 0,49 0,05 | 0,53 0,06 | 0,52 0,08 | 0,50 0,03 | 0,49 0,04 |
| Холестерин,<br>ммоль/л  | 2,46 0,22        | 2,52 0,45 | 2,48 0,22 | 2,9 0,68  | 2,8 0,42  | 2,84 0,18 | 2,83 0,21 | 2,62 0,09 | 2,46 0,22 |
| Фосфоліпіди,<br>ммоль/л | 1,92 0,45        | 2,14 0,38 | 1,99 0,46 | 2,08 0,63 | 1,96 0,32 | 1,91 0,55 | 2,28 0,25 | 1,84 0,08 | 1,92 0,45 |
| ДА, ммоль/<br>(г·год)   | 1,24 0,07        | 1,08 0,06 | 1,04 0,06 | 1,12 0,04 | 1,1 0,06  | 1,19 0,08 | 1,16 0,03 | 1,26 0,05 | 1,24 0,07 |
| МДА, ммоль/<br>(г·30')  | 55,2 1,8         | 55,06 2,0 | 54,3 1,6  | 54,9 1,4  | 56,1 1,4  | 56,08 1,9 | 54,9 1,9  | 52,1 0,08 | 55,2 1,8  |
| СПП (вольт)             | 13,1 0,4         | 12,9 0,35 | 13,4 0,62 | 12,8 0,08 | 13,0 0,6  | 12,9 0,09 | 12,8 0,09 | 13,2 0,2  | 13,1 0,4  |

Примітка до таблиць 2-5: \* — в усіх випадках  $p > 0,05$ .

**TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF THE COMBINED PREPARATION ON THE BASIS  
OF TEOBON-DITHIOMYCOCID AND GENTAMYCIN  
SULFATE**

**Omelchuk S.T., Shkaraputa L.M., Pelo I.M., Tyshchenko L.O., Stepanenko V.I., Tsekhmister Ya.V., Shevchenko L.A., Blagaia A.V.** Mycosises Treatment (fungal infections), despite the great achievements in the study of the etiology and pathogenesis, remains today a challenge, which leads to the search for new effective and safe medicinal substances.

**Objective:** assessment of the potential risk of side adverse effects on the basis of a combined teobon-dithiomycocid and gentamicin preparation for the treatment of fungal infections of the skin.

**Methods.** Studied compositions were containing various concentrations of teobon-dithiomycocid and gentamicin sulfate (Gentamicin). Study of acute oral toxicity was conducted on Wistar rats of both sexes by injection to the food using a metal probe. Skin-resorptive effect was studied on rats of the same strain, guinea pigs and rabbits by applying a drug solution and ointment with 24 hours exposure. Irritant effect on skin and mucous membranes was studied in rabbits by application of 0.5 ml of the preparation to the clipped skin under semiocclusive dressing and instillation of 0.1 ml of the preparation in the conjunctival sac of the eye, followed by assessment of the results. Allergic properties have been studied in guinea pigs. Cumulative properties were studied in rats for 2 months by administration of the preparation to the stomach at 135 mg/kg dose daily, and

by simultaneous application on the skin at 300 mg/kg dose. The dynamics of animals' behavior, food consumption and water intake were evaluated, body weight was recorded, and the state of the cardiovascular system, external respiration, central nervous system, haematological, biochemical, histological and macroscopic (skin) parameters were studied.

**Results.** It was established that combined antimycotic, containing teobon-dithiomycocid and gentamicin sulfate active substances, is low toxicity for white mice and rats when administered into the stomach, and when applied on the skin in mice, rats, rabbits and guinea pigs. At the studied concentrations (with a maximum of 5% teobon-dithiomycocid and 0.1% gentamicin sulfate) preparation does not irritate the skin and does not damage the structure of the skin and subcutaneous tissues, as shown by histological studies. Allergic properties of the drug have not been revealed. Cumulative properties when administered into the stomach and simultaneously applied to the skin were not expressed.

**Conclusions.** In the experiment carried out taking into account the conditions of use in medical practice, it was found that the studied preparation in aqueous solutions and petrolatum-based ointments is non-irritating to the skin and mucous membranes, has no adverse effect on the cardiovascular, respiratory, central nervous systems, the morphological composition of the blood, liver and kidney function and structure.

**Keywords:** mycosises, remedies, toxicity, irritating and allergic effect.

під час дослідження внутрішніх органів, визначали абсолютну і відносну масу.

Шкіру піддавали гістологічному дослідженню. Зрізи товщиною 5-8 мкм фарбували гематоксином та еозином, для виявлення колагенових волокон — пікро-фуксином за Ван Гізоном, еластичних волокон — резорцин-фуксином за Вейгертом. Для виявлення аргірофільних волокон зразки шкіри імпрегнували азотнокислим сріблом за Футом.

Одержані значення показників обробляли методами варіаційної статистики [16].

**Результати та їх обговорення.** Усі варіанти досліджуваних композицій не призводили до загибелі тварин, відмови від корму та води, зменшення приросту маси тіла, помітної різниці чутливості до дії композицій залежно від статі тварин. У перші 2 години експерименту у тварин спостерігалася збудження, незначна пілоерекція, які у подальшому зникали.

Шкірнорезорбтивна та подразнююча дія композицій не спостерігалася при зануренні хвостів щурів у розчин і при нанесенні на шкіру щурам, морським свинкам, кролям у вигляді водного розчину та мазі у дозах 500, 1000 і 2000 мг/кг. Тварини при цьому не гинули, видимих ознак інтоксикації у них не спостерігалася. Шкіра на місці нанесення препарату була чистою, без ознак подразнення. Температура шкіри і товщина шкірної складки були

Таблиця 4

**Показники центральної гемодинаміки і функції зовнішнього дихання у щурів при аплікації на шкіру досліджуваних композицій протягом 2 місяців\***

| Показник                            | Номер композиції |              |                  |              |                  |              |                  |              | Контроль         |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
|                                     | 1                |              | 2                |              | 3                |              | 4                |              |                  |              |
|                                     | Вихідне значення | За 2 міс.    | Вихідне значення | За 2 міс.    | Вихідне значення | За 2 міс.    | Вихідне значення | За 2 міс.    | Вихідне значення | За 2 міс.    |
| Хвилинний об'єм крові, мл/хв.       | 43,5± 3          | 41,0± 2,1    | 44,3±2,5         | 42,1± 1,8    | 46,5±1,9         | 45,8± 2,4    | 44,8±2,8         | 42,2± 1,6    | 46,7±1,9         | 44,8± 2,1    |
| Ударний об'єм крові, мл             | 0,091± 0,006     | 0,087± 0,002 | 0,108±0,050      | 0,093± 0,048 | 0,103± 0,020     | 0,089± 0,004 | 0,106± 0,028     | 0,092± 0,040 | 0,108± 0,016     | 0,095± 0,022 |
| Частота серцевих скорочень на 1 хв. | 480±10,2         | 510± 10,8    | 460±12,3         | 498± 11,0    | 463± 9,7         | 482± 11,6    | 475± 12,4        | 492± 9,5     | 478±11,0         | 501± 11,8    |
| Хвилинний об'єм дихання, мл / хв.   | 81,8±7,9         | 73,4±1 0,4   | 76,6±8,1         | 62,4±1 2,5   | 69,4±8,5         | 59,9± 9,2    | 65,3± 8,1        | 54,1± 12,3   | 62,9± 8,8        | 61,2± 9,4    |
| Об'єм вдиху, мл                     | 0,61± 0,18       | 0,52± 0,09   | 0,48±0,2         | 0,41±0 ,35   | 0,64±0,21        | 0,58± 0,14   | 0,49± 0,21       | 0,42± 0,08   | 0,52± 0,11       | 0,58± 0,23   |
| Частота дихання на 1 хв.            | 122± 8,3         | 128± 4,1     | 131±4,5          | 125±8, 1     | 138±8,4          | 118± 9,1     | ±140 3,0         | 125± 7,4     | 132± 7,2         | 121± 4,9     |

такими ж, як і у контрольних тварин. Після внесення водного розчину препарату у кон'юнктивальний мішок ока кролів спостерігалася короточасна сльозотеча та незначна гіперемія слизової оболонки ока. За добу ці явища зовсім зникали.

Алергенних властивостей усіх зазначених композицій не виявлено. Про це свідчить негативна відповідь на введення препарату після внутрішньошкірної і на шкірної сенсibiliзації, а також результати дослідження імунологічних тестів: реакції специфічної агрегації лейкоцитів (РСАЛ), реакції специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) і реакції дегрануляції тучних клітин (РДТК).

Кумулятивні властивості досліджуваних композицій не проявилися ані при введенні їх у шлунок, ані при на шкірній аплікації.

Експеримент з вивчення токсикодинаміки композицій при надходженні до організму через шкіру був проведений з урахуванням специфіки передбачуваного їх застосування в умовах клініки. Щурам протягом 2 місяців наносили на шкіру препарат у вигляді водного розчину та мазі на основі вазеліну. Контрольним тваринам на шкіру наносили вазелін. Усі тварини залишилися живими, симптомів інтоксикації у них не спостерігалось, шкіра на місці аплікації була без ознак подразнення, надалі рівномірно покривалася шерстю. Препарат у вигляді розчинів і мазі не порушував показників, що відображають стан нервової системи, морфологічного складу периферичної крові, процесів

переокислення ліпідів, монооксигеназної системи печінки, функціонального стану печінки і нирок (табл. 2-5).

При патоморфологічному дослідженні не виявили порушень структури внутрішніх органів в усіх піддослідних щурів.

Гістологічний аналіз зрізів шкіри щурів з ділянок нанесення досліджуваних композицій показав незмінену структуру шкіри у фазі телогена і анагена. Волоссяні фолікули мали звичайну структуру і розрізнялися залежно від фаз циклів відростання волосся. Пошкоджень епітелію волоссяних фолікулів і структури волосся не виявлено. Був відсутнім також такий характерний критерій ушкоджуючої дії на шкіру хімічних агентів, як інволюція волоссяних фолікулів.

Багатошаровий епітелій епідермісу також не був зміненим. Були відсутні потовщення рогового шару, не відзначено компенсаторної гіперкератинізації.

Дерма, що представлена пучками колагенових волокон, також не була ушкоджена, не містила локальних інфільтратів лейкоцитарними та лімфоїдними клітинними елементами. Дифузна інфільтрація перебувала у межах показників контрольних тварин. Жирові залози мали звичайну структуру.

Зіставлення результатів гістологічного аналізу ділянок шкіри, підданих впливу, з інтактними ділянками не виявив відмінностей, що свідчить про відсутність будь-якої шкідливої дії композицій теобону-дитіомікоциду з гентаміцином сульфатом у досліджуваних співвідношеннях на шкіру щурів.

## Висновки

Встановлено, що комбінований препарат, діючими речовинами якого є теобон-дитіомікоцид і гентаміцину сульфат, малотоксичний для білих мишей і щурів при введенні у шлунок і нанесенні на шкіру мишам, щурам, кролям і морським свинкам. У досліджуваних концентраціях препарат не подразнював шкіру та не порушував структуру шкіри і підшкірної клітковини, про що свідчили результати гістологічних досліджень. Алергенні властивості препарату не встановлені. Кумулятивні властивості при введенні у шлунок і аплікації на шкіру не виражені.

В експерименті, виконаному з урахуванням умов використання у лікувальній практиці, встановлено, що досліджуваний препарат у вигляді водних розчинів і мазі на основі вазеліну не чинив подразнюючої дії на шкіру і слизові, шкідливого впливу на стан серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем, морфологічний склад крові, функції і структуру печінки, нирок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С. Глюкортикоостероидные препараты / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. — Смоленск, 1997. — 64 с.
2. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины / Минздрав Украины; Фармакологический комитет. — К., 1993. — 35 с.
3. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP).

Таблиця 5  
**Показники функціонального стану нирок щурів при аплікації на шкіру досліджуваних композицій протягом 2 місяців\***

| Показник               | Номер композиції |            |            |            |            |            |            |            | Контроль   |
|------------------------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                        | 1                | 2          | 3          | 4          | 5          | 6          | 7          | 8          |            |
| Добовий діурез, мл     | 11,5±2,3         | 9,1±1,8    | 10,3±0,8   | 9,5±0,7    | 8,8±1,4    | 10,1±0,9   | 9,2±1,1    | 8,6±1,4    | 7,2±1,5    |
| Сечовина, ммоль/24 год | 512,4±26,1       | 506,9±13,8 | 487,5±31,0 | 526,4±18,9 | 541,1±35,6 | 502,8±29,3 | 446,7±31,6 | 481,4±28,8 | 506,3±19,4 |
| Хлориди, ммоль/мл      | 134±8            | 131±12     | 128±14     | 132±13     | 138±10     | 127±12     | 132±9      | 129±12     | 136±11     |
| Креатинін, мг/24 год   | 5,8±0,74         | 6,1±0,67   | 4,9±0,83   | 5,2±0,91   | 5,6±0,63   | 5,1±0,94   | 4,3±0,44   | 3,9±0,49   | 5,8±0,74   |
| Білок, г/л             | 122,3±12,1       | 132,8±10,7 | 115,9±9,9  | 121,4±11,8 | 126,5±9,8  | 140,0±13,2 | 128,4±10,5 | 119,8±14,7 | 140,1±9,1  |
| Відносна маса нирок    | 6,1±0,2          | 5,8±0,3    | 5,9±0,3    | 6,7±0,35   | 6,4±0,2    | 5,2±0,25   | 5,9±0,3    | 6,9±0,25   | 5,8±0,3    |

Руководящий нормативный документ. — М., 1992. — 78 с.

4. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика теобондифтимиокоцида / Л.М. Сасинович, Ю.С. Каган, Е.А. Баглей и др. // Современные проблемы токсикологии. — 2001. — № 2. — С. 68-73.

5. Реєстраційне посвідчення № UA/4171/02/01 від 24.09.2013 (наказ МОЗ України від 23.09.2013 № 826).

6. Кундиев Ю.И. Кожнораздражающее сенсibiliзирующее и кожнорезорбтивное действие веществ / Ю.И. Кундиев // Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. — М. : Центр международных проектов ГКНГ, 1986. — С. 188-198.

7. Draize J.H. Appraisal of the Safety of Chemical Foods, Drugs and Cosmetics / J.H. Dreize ; Assoc. Food and Drug Officials of the U.S. — Austin, Texas, 1959. — P. 25-26.

8. Patric E. Dermatotoxicology in Principles and Method of Toxicology / E. Patric, H. Maibach ; ed. by A.W. Hayes. — 3-rd edition. — New-York, USA : Raver press, 1994. — P. 767-803.

9. Алексеева О.Г. Аллергия к промышленным соединениям / О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева. — М. : Медицина, 1978. — С. 235-240.

10. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте : метод. рук. — Киев, 1989. — 184 с.

11. Cochin J. Biochemical and pharmacological changes in the rat following chronic administration of morphine, nalomorphine and nomorphine / J. Cochin, J. Axelrod // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 1959. — № 2. — P. 105 - 109.

12. Гацко Г.Г. Перекисное окисление липидов в тканях крыс разного возраста в норме и при голодании / Г.Г. Гацко, М.М. Мажуль, Е.А. Поздняков // Бюлл.

эксперим. биол. и мед. — 1982. — № 2. — С. 30-32.

13. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаршивили // Современные методы в биохимии. — М. : Медицина, 1977. — С. 66-68.

14. Elman J. Tissue sulphydryl groups / J. Elman // Arch. Biochem. and Biophys. — 1995. — Vol. 82. — P. 70-71.

15. Сидоров К.К. Введение вещества в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введение ядов лабораторным животным / К.К. Сидоров // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М., 1976. — 87 с.

16. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк. — М. : Медицина, 1990. — 224 с.

#### REFERENCES

1. Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Gliukortikosteroidnye preparaty [Glucocorticosteroid Medications]. Smolensk ; 1997: 64 p. (in Russian).

2. Metodicheskie rekomendatsii po predstavleniiu dokumentatsii na lekarstvennye sredstva v Farmakologicheskii komitet Ministerstva zdavookhraneniia Ukrainy [Guidelines for the Documentation Provision on Medications in Pharmacological Committee of the Ministry of Health of Ukraine]. Kiev ; 1993 : 35 p. (in Russian)

3. Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP) [Rules of Preclinical Safety Evaluation of Pharmacological Agents (GLP) ]. Moscow ; 1992: 78 p. (in Russian)

4. Sasinovich L.M., Kagan Yu.S., Baglei E.A., Nedopitanskaia N.N., Kornuta N.A., Koliadenko V.G. et al. Sovremennye problemy toksikologii. 2001; 2: 68-73 (in Russian).

5. Reyestratsiine posvidchennia № UA/4171/02/01 vid 24.09.2013 (nakaz MOZ Ukrainy vid 23.09.2013 № 826).

6. Kundiev Yu.I. Kozhnorazdrazhaiushchee sensibiliziruiushchee i kozhnore-zorbtivnoe deistvie veshchestv [Skinirritant, Skinsensitizing and Skinresorptive Effect of Substances]. In : Toksikometriia khimicheskikh veshchestv, zagriazniaiushchikh okruzhaiushchuiu srediu [Toxi-

metry of Chemicals Polluting the Environment]. Moscow ; 1986 : 188-198 (in Russian).

7. Draize J.H. Appraisal of the Safety of Chemical Foods, Drugs and Cosmetics / Assoc. Food and Drug Officials of the U.S. Austin, Texas ; 1959: 25-26.

8. Patric E., Maibach H. Dermatotoxicology in Principles and Method of Toxicology (ed. A.W. Hayes). New York, USA : Raver press ; 1994 : 767-803.

9. Alekseeva O.G., Dueva L.A. Allergiiia k promyshlennym soedineniiam [Allergy to Industrial Compounds]. Moscow : Meditsina ; 1978 : 235-240 (in Russian).

10. Biokhimicheskie, immunologicheskie i biofizicheskie metody v toksi-kologicheskomeksperimente : metodicheskoe rukovodstvo [Biochemical, Immunological and Biophysical Methods in Toxicological Experiment: a Guide]. Kiev ; 1989 : 184 p. (in Russian).

11. Cochin J., Axelrod J.J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1959; 2: 105 - 109.

12. Gatsko G.G., Mazhul' M.M., Pozdniakov E.A. Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny. 1982; 2: 30-32 (in Russian).

13. Stalnaia I.D., Garshivili T.G. Metod opredeleniia malonovogo dialdegida s pomoshchiu tiobarbiturovoi kisloty [Method for Malondialdehyde Determination Using Thiobarbituric Acid]. In : Sovremennye metody v biokhimii [Modern Methods in Biochemistry]. Moscow : Meditsina ; 1977: 66-68 (in Russian).

14. Elman J. Arch. Biochem. and Biophys. 1995; 82: 70-71.

15. Sidorov K.K. Vvedenie veshchestva v zheludok, v trakheiu, pod kozhu, v venu i drugie puti vvedeniia iadov laboratornym zhiivotnym [Injaction of Substance into the Stomach, into the Trachea, under the Skin, into a Vein, and other Ways of Poisons' Injection to Laboratory Animals]. In : Metody opredeleniia toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv [Methods for Determining the Toxicity and Hazards of Chemicals]. Moscow ; 1976: 87 p. (in Russian).

16. Ivanov Yu.I., Pogoreliuk O.N. Statisticheskaiia obrabotka rezultatov mediko-biologicheskikh issledovanii na mikrokalkuliatorakh po programam [Statistical Analysis of the Biomedical Research Results on the Calculator Program]. Moscow : Meditsina ; 1990: 224 p. (in Russian).

Надійшла до редакції 10.06.2014