

IRSTI: 34.27.51

A.E. YELUBAYEVA^{1*}, B.B. BAIMAKHANOVA¹, A.K. SADANOV¹,
A.S. BALGIMBAEVA¹, V.E. BEREZIN¹, G.B. BAIMAKHANOVA¹,
Z.Zh. TURLYBAYEVA¹, A.D. MASSIRBAYEVA¹, T.D. DOOLOTKELDIEVA²
¹Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan
²Kyrgyz-Turkish «Manas» University, Bishkek, Kyrgyzstan
e-mail:bbota.bota@yandex.kz

PRE-CLINICAL STUDIES OF THE ANTI-FUNGAL DRUG "ROZEOFUNGIN-AS, OINTMENT 2%"

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.13

Abstract

The article presents the results of preclinical studies on laboratory animals of a new antifungal drug "Roseofungin-AS, ointment 2%" - a highly effective drug for combating fungal skin lesions. The toxicity of the drug substance Roseofungin and the drug "Roseofungin-AS, ointment 2%" was studied. The medicinal substance of the drug is the original polyene antibiotic roseofungin, which has high activity against a wide range of fungal pathogens.

Keywords: substance, producer, antibiotic roseofungin.

Over the past 20 years, there has been a significant increase in fungal infections, some of which are particularly dangerous. Mycoses occupy the 7th place in the structure of the causes of death from infectious pathology[1].

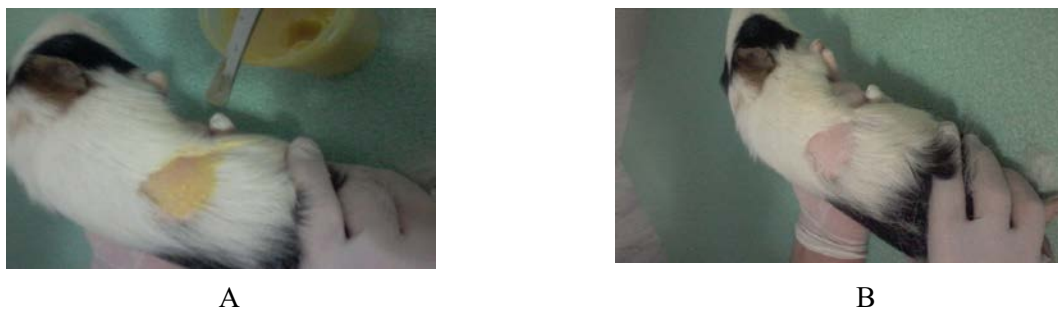
The antibiotic roseofungin was developed in the 70s of the last century by Prof. E. T. Nikitina et al. h. d., a group of Kazakh scientists of the Institute of Microbiology and Virology headed by Professor L.A. Vetlugina studied and discovered it [4].

One of the most important problems of modern times is the emergence of drug-resistant microorganisms, including pathogens of mold infections. In recent years, fungicides have been widely used in the developed countries of the world for plant protection and processing of agricultural products. In addition, many fungicides have a molecular structure related to antifungal drugs, which have become increasingly used in the treatment of human fungal diseases since the beginning of the 21st century. As a result, persistent forms of mold appear, which cannot be treated with traditional antifungal drugs. The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recommends that the global medical community and government agencies take an active role in addressing the growing problem of drug resistance in fungal pathogens. The ESCMID Research Group (EFISG) currently considers pathogenic mold resistance to be a major health threat, reflecting not only the number of detected mold diseases, but also the increased prevalence of the most invasive and lethal types of infections [6].

During the research, the general condition, behavior, movement activity of animals in all groups was monitored. No skin changes were observed when the ointment was applied to the skin of the studied guinea pigs, the general condition, behavior, and motor activity of the animals remained unchanged for 24 hours (Figures 1).

Thus, the LD50 of the test substance during subcutaneous administration was 1824 ± 18.9 mg/kg, and during intrauterine administration - 1725 ± 20.9 mg/kg. no skin reaction was observed during skin application (there were no signs of inflammation and irritation). Therefore, when studied in mice, according to the degree of toxicity, the substance can be classified as a less toxic group (Table 1) [7,9].

Animals that died after administration of the substance at the maximum dose were autopsied, and then macro and microscopic examinations of the organs were carried out.



A B
 Figure 1 - Skin application of the studied ointment for guinea pigs
 (A)- shows the skin application of the study ointment to guinea pigs
 (B)- visual inspection of the skin 24 hours after application of the study ointment

Table 1 - toxicity of table drugs

| | | | | | | |
|--|-----|--------|---------|----------|-----------|----------|
| Discharge according to the degree of decreasing toxicity | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Lethal dose for mice, mg / kg | >50 | 50-150 | 151-500 | 501-1500 | 1501-5000 | 5000 Lot |

There were no differences between the groups according to the results of the microscopic examination of the organs, therefore, the necropsy data of the mice were averaged for all groups. The macroscopic appearance was the same in control and test mice. The coat did not stand out and was smooth and shiny. The skin does not change. Position of internal organs during autopsy is correct. There is no free fluid in the abdominal and pleural cavities. When opening the trachea and bronchus, the lumen is empty, the lungs are pink. The heart is normal in size, dark red in section. The stomach and intestines are type 12 with well-defined folds. There are no signs of inflammation, bleeding and wounds in the mucous membrane, no signs of complete necrosis in the liver, no signs of pathology in the kidneys, spleen. No visual pathological changes were observed during the macroscopic examination of the internal organs of the animals administered the studied drugs[3,5].

During the microscopic examination of the liver, a slight disturbance of the radial structure was revealed. Sinusoidal capillaries and liver collecting venules are slightly dilated. Hepatocytes are heterogeneously colored, and the size of their nuclei is increased. In the background of dead hepatocytes there are large multinucleated liver cells. Granular and hydropic dystrophy of cells is observed. Infiltration along blood vessels and on the periphery of liver tissue[23].

Microscopic examination of the kidney showed that the histostructure of the brain is heterogeneous. The microvessels are full of blood. The structure of tubular epithelial cells is different, the boundaries between them are not clear. Clear granular dystrophy of the epithelium of the collecting ducts. Lumen Shumlyansky capsules expanded. Urinary ducts are dilated[24].

Analyzing the data obtained during the study of acute toxicity in laboratory animals, it can be noted that 100% mortality was achieved at the dose: 2000 mg/kg when administered subcutaneously, and 1900 mg/kg when administered intravenously. Thus, according to the indicators of acute toxicity, "Roseofungin-AS, 2%" ointment can be classified as 5-level toxicity[2].

Study of the toxicity of "Roseofungin-AC, 2%" ointment and the medicinal substance Roseofungin-AC.

Subacute skin-resorptive toxicity was studied over 21 days. Group 2 animals were treated with daily application of 1 g of 2% ointment (20 mg of pure substance per 1 g of ointment) to a 2x2 cm area of shaved skin in the area of the lumbosacral region[8].

All animals in the group were healthy, active, no deaths were observed. There are no visual signs of pathological changes in the form of disturbances in the intensity and nature of motor activity, coordination of movements, skeletal muscle tone. Behavioral reactions did not deviate

from the norm. The reaction to tactile, pain (tweezers), sound and light stimuli is unchanged. The condition of hair and skin, the color of the mucous membrane - no pathological changes. There was no swelling, redness or abscess in the area of application without ointment. When the drug is used several times, it does not have a local irritating effect on the skin[12].

At the end of the study, the animals were slaughtered, opened and examined. In all studied specimens, when the abdominal cavity was opened, all internal organs were free of pathology, as shown in (Figure 2)



Figure 2 - opening of the abdominal cavity after administration of Roseofungin substance (A) and "Roseofungin-AC, 2%" ointment (B) in rats

Experimental data on the cellular composition of blood are presented in Table 20. All data are physiologically normal for rats with 7-11 million erythrocytes in 1 mm³, 7-18 thousand leukocytes in 1 mm³, hemoglobin-up to 160 g/100 ml, platelets-from 230,000 to 1 million in 1 mm³. before , were compared with the control indicators and after 10 days, applied without ointment [10,15].

Study of blood of group 2 animals exposed to "Roseofungin-AS, 2%" ointment for 21 days. showed a 67% decrease in leukocyte levels and a 55% decrease in platelet levels compared with control data and data obtained after 10 days. use of ointment when reliable changes in the morphological composition of blood are not detected. However, all identified changes in leukocytes and thrombocytes corresponded to the physiological norm (Table 2).

Table 2- Cellular composition of blood in experimental animals after long-term use of Roseofungin 2% ointment

| Indicator | RBC 10 ¹² /l | WBC 10 ⁹ /l | Hb g/l | PLT-10 ⁹ /l | LYM thousand /ml |
|---|-------------------------|------------------------|-------------|------------------------|------------------|
| Control | 6,41±0,26 | 15,38±1,91 | 113,83±2,92 | 472,33±47,34 | 0,65±0,038 |
| Do not apply for 10 days | 5,87±0,15* | 10,45±0,83* | 117,33±1,62 | 316,83±24,92* | 0,66±0,01 |
| Do not apply - 21 days | 5,61±0,27* | 7,16±0,34* | 104,5±2,55* | 258,5±22,5* | 0,56±0,03 |
| Note: *P ≤ 0.05 between control and experimental data | | | | | |

Blood biochemical indicators of animals in 2 groups significantly changed compared to control indicators: skin applications of "Roseofungin-AS, 2%" ointment reduced ALT activity in blood by 30-35%, which was already observed for 10 days, and persisted for 21 days. AST activity changed from 7-8% to 10 days. 21 days before a 12% reduction. use of the drug "Roseofungin-AS, ointment 2%" compared to control data (p≤0.05). In general, after the use of "Roseofungin-AC, 2%" ointment, the activity of blood enzymes decreased, which also led to a slight increase in Ritis coefficient up to 2.71 units. Slight increase in de Ritis coefficient by lowering serum ALT activity on days 10 and 21. The experiment shows that there is a slight inhibition of metabolic processes in liver cells, due to which the yield of ALT in the blood decreases [11].

During histological examination of internal organs (kidney, liver, stomach, pancreas) in animals of 2 groups after 21 days. No visual pathological changes were detected during the course of use of skin supplements in the form of "Roseofungin-AS 2%" ointment. During the microscopic examination of the liver sections of animals, despite the general well-being of the main structure of the liver, single fatty droplets and granules were observed in the center of the liver lobules [14].

Within 21 days after application of "Roseofungin-AC, 2%" ointment, the blood vessels of the kidney capsule were somewhat dilated, the glomeruli of the kidneys remained unchanged, but blood filling and erythrocytes were observed in individual glomerular microvessels (Fig. 14 A). It should be noted that after 10 days when examining the kidneys. When using ointment, the structure of the kidneys corresponds to the norm - the structure of blood vessels leading to the arteriole (C) in the body of the kidney was clear, that is, the endothelium, thin muscle layer and connective tissue layer were normal (Figure 3-A-B) [27].

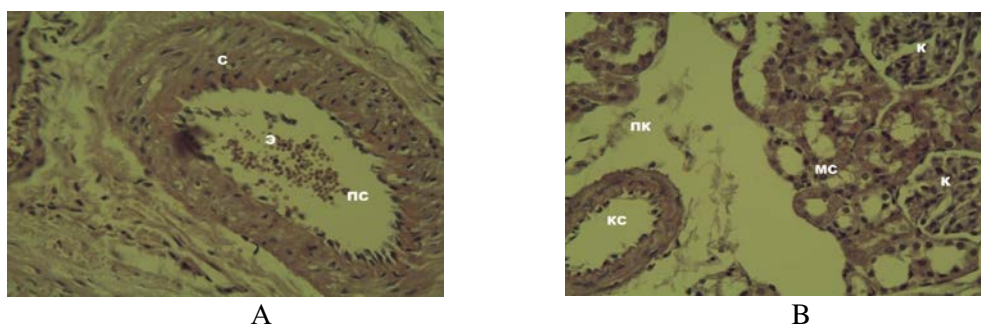


Figure 3 - kidney structure after 21 days (A) and 10 days (B) use of "Roseofungin-AC, 2%" ointment

Thus, after using "Roseofungin-AC, 2%" ointment for 21 days. in kidney sections (Figure 14), completeness of capillaries was observed in individual glomerular microvessels, erythrocytes were present in the lumen of individual tubules [23].

The drug was used without ointment for 21 days on sections of the stomach of rats. The capillaries in the submucosal layer were also expanded (Figure 4).

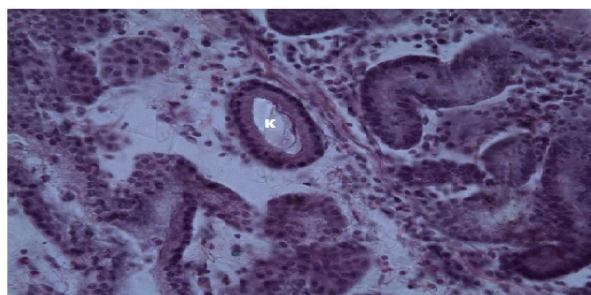


Figure 4 - the histostructure of the stomach when using no ointment, 21 days, capillary

Animal control was carried out continuously for 21 days. Subacute toxicity was assessed by behavioral responses up to and after 21 days. use without ointment. According to the results of the test, use of 1g of "Roseofungin-AS, 2%" without applying it for 21 days. (20 mg of pure substance per 1 g of ointment) in the form of skin applications to the lumbosacral region did not affect the approximate research behavior, only 2 animals showed an increase in emotional tension (18% of the total number of experimental animals) [13,17].

The results of the study show that the blood of animals of groups No. 3, 4, 5, treated with Roseofungin solution at a concentration of 350 mg/kg or 70 mg/, 875 mg/kg or 150 mg/ and 1750 mg/kg or 300 mg/ per rat, respectively the amount of hemoglobin corresponded to the

physiological norm (Table 3). The following changes have been identified in relation to other indicators [16].

In animals of group No. 3, which received per os 350 mg/kg for 21 days, a decrease in the average concentration of leukocytes by 60% and platelets by 6-7% was found, compared to the control data (Table 21). It should be noted that during these 10 days in the group of animals receiving Roseofungin solution at a dose per os 350 mg/kg, the content of erythrocytes, leukocytes, hemoglobin and lymphocytes was within the limits of the control data and even the number of platelets in the blood decreased by 30% compared to the control data, $p < 0.05$.

Table 3 - after 10 and 21 days, cellular composition of blood in experimental animals and intake of Roseofungin substance at different concentrations

| Indicator | RBC $10^{12}/l$ | WBC $10^9/l$ | Hb g/l | PLT- $10^9/l$ | LYM thousand /ml |
|------------------|-----------------|--------------|-------------|---------------|------------------|
| Control number 1 | 6,41±0,26 | 15,38±1,91 | 113,83±2,92 | 472,33±47,34 | 0,65±0,038 |
| groups 10 days | groups 10 days | | | | |
| №3-350 mg/kg | 5,19±0,65* | 4,95±0,39* | 106,0±5,09* | 294,0±38,02* | 0,556±0,01* |
| №4-875 mg/kg | 7,05±0,23 | 11,75±0,83 | 124,83±1,99 | 497,33±10,02 | 0,654±0,01 |
| №5-1750 mg/kg | 6,68±0,26* | 12,75±1,11* | 118,0±2,12 | 537,5±62,12* | 0,694±0,02* |
| groups 21 days | groups 21 days | | | | |
| № 3-350 mg/kg | 5,91±0,23 | 9,76±0,76 | 112±2,59 | 528,16±30,83 | 0,65±0,04 |
| № 4 -875 mg/kg | 6,97±0,13 | 11,38±1,33 | 117,5±1,11 | 505,0±39,22 | 0,56±0,03 |
| № 5 -1750 mg/kg | 6,54±0,13 | 9,05±0,85 | 110,33±1,21 | 502,66±25,11 | 0,61±0,03 |

In the animals of group No. 4, which received the substance roseofungin at a dose of 875 mg/kg, and group No. 5, which received the drug at the highest concentration - 1750 mg/kg, a decrease in the level of leukocytes by 35 and 41% was observed, but an increase in the level of platelets by 6-7%, respectively, $p \leq 0.05$. An increase in the number of platelets was observed from the 10th day of using solutions with a high concentration of roseofungin - 5% at 875 mg/kg, 7% higher than the control values at 1750 mg/kg, that is, an increase in the number of platelets in the blood from using solutions with a high concentration of roseofungin was consistently observed after, differences in control were reliable at $p < 0.05$ (Table 3).

Compared to the control data, the enzymatic activity of the blood was significantly reduced - ALT decreased by 40% in Animal group No. 3, which received a minimum dose of 350 mg/kg in the form of a solution for 21 days, and the activity of AST remained unchanged. Due to such an imbalance, the Ritis coefficient increased to 3.23 units, but there were no changes in the balance of transferases in the blood compared to the data of the same group that received 350 mg/kg for 10 days [18,22].

Liver morphology after administration of roseofungin solution to rats at a concentration of 350 mg/kg or 60 mg showed slight changes in the form of dilation of individual venous microvessels and bile ducts of the liver, formation of single lipid droplets at the edges of liver lobules. The integrity of liver cells was observed when roseofungin solution was used at a concentration of 875 mg/kg. But the bile ducts were dilated, sinusoidal intracapillaries were enlarged. After the use of Roseofungin solution at a concentration of 1750 mg/kg, the liver structure was preserved, but the sinusoidal capillaries of the liver were filled with blood plasma [19].

After the use of Roseofungin solution at a concentration of 350 mg/kg, the structure of the kidney was normal, only one red blood cell was seen in the lumen of individual tubules, 5-7 in the field of vision (Fig. 6).

After taking Roseofungin solution at a concentration of 875 mg/kg for 10 days, the structure of the kidney was not visibly changed, only fullness of intraglomerular capillaries was observed. After 21 days of taking the studied drug, accumulation of erythrocytes was observed in the lumen

of individual tubules. After the use of roseofungin solution at a concentration of 1750 mg/kg, the morphological appearance of the kidneys was similar [21,25].

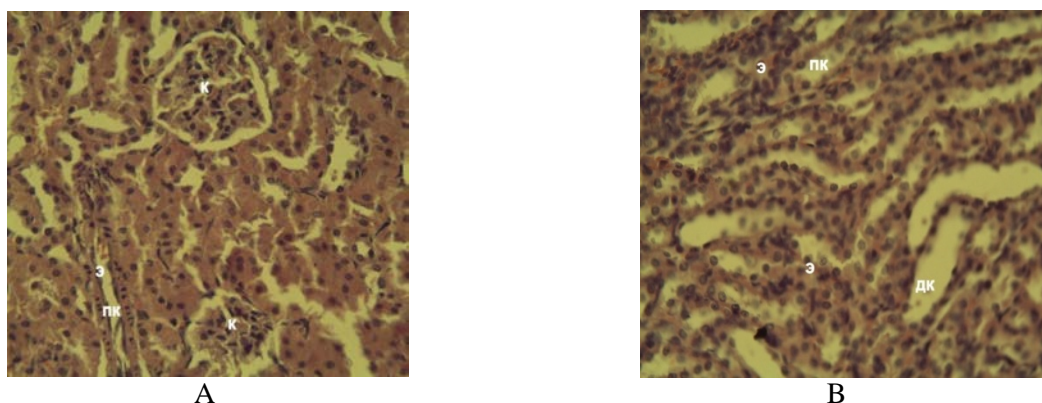


Figure 5 - kidney structure 10 days (A) and 21 days (B) after using Roseofungin solution at a concentration of 350 mg/kg

At concentrations of 350 mg/kg and 850 mg/kg, no structural changes were detected in the heart. After taking Roseofungin solution at a concentration of 1750 mg/kg for 21 days, dilation of blood vessels was observed in the structure of the heart. In other organs - lungs, stomach-structural damage was not detected[26].

Thus, the study of skin-resorptive subacute toxicity of "Roseofungin-AS, 2%" ointment at a dose of 20 mg of pure substance per 1 g of ointment for 21 days showed the absence of a clear toxic effect, but the formation of single fat droplets in the liver and capillary network in the liver and kidneys. The enlargement was confirmed histologically, which indicates a weak toxic effect of this drug[20]. Studies of subacute toxicity of roseofungin solutions have shown that long-term use (21 days) of this drug at a high concentration of 875 mg/kg or 150 mg/rat and 1750 mg/kg or 300 mg per rat does not affect the physiological parameters of the blood, but the functional activity of the liver is affected by the toxic effect of the studied drug and this leads to its decrease, which is confirmed by morphological evidence.

Conclusion

The data obtained during the study of the acute toxicity of the drug "Roseofungin-AS, 2%" ointment" for laboratory animals showed that 100% mortality was achieved at the dose: 2000 mg/kg subcutaneously, and 1900 mg/kg when administered intraperitoneally. Thus, acute toxicity according to its indicators, "Roseofungin-AS, 2%" ointment can be classified into 5 categories of toxicity.

Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 "Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards" for 2023-2025).

References:

- 1 Habrieva R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. *Medicina*, 2005. (UDK:615.2/.3.07(075).9)
- 2 Pod red. Tulegenovoj A.O. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan, I izdanie. Astana, 2008. 592s. (ISBN 9965-759-97-9)
- 3 Chow P.K.H., Ng R.T.H., Ogden B.E. Using Animal Models in Biomedical Research : A Primer for the Investigator. *World Scientific*, 2008, 290p. (doi:10.1142/6454)

- 4 Vetlugina L.A. Novye aktibiotiki iz aktinomisetov, vydelennyh iz pochv Kazahstana. *Avto-ref.diss.dok.biologicalicheskikh nauk*. Alma-Ata, 1977. (<https://www.dissercat.com/content/usloviya-formirovaniya-i-osobennosti-kultur-iz-vtorichnykh-kolonii-gribov>)
- 5 Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. Antifungal 277 activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Medical Mycology*, 1998, 36(6):433–436 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10206756/>)
- 6 Tajkarimi M.M., Ibrahim S.A., Cliver D.O. Antimicrobial herb and spicie compounds ni food. *Food Control*, 2010, 21(9):1199-1218 (doi:10.1016/j.foodcont.2010.02.003)
- 7 Novozhilov A. V. Dinamika gematologicheskikh pokazatelej krys linii Vistar i morskih svinok v postnatal'nom ontogeneze. V sb.: *Vserossijskoj konferencii «Nauchnoe nasledie akademika L. A. Orbeli. Strukturnye i funkcional'nye osnovy jevoljucii funkcij, fiziologija jekstremal'nyh sostojanij»*. SPb., 2008, s.115-116. (<https://www.dissercat.com/content/dinamika-reologicheskikh-i-gematologicheskikh-pokazatelei-krovi-u-nezrelo-i-zrelorozhdayushe>)
- 8 Novozhilov A. V., Katjuhin L. N. Dinamika gematologicheskikh pokazatelej krovi belyh krys v postnatal'nom ontogeneze. *Zhurnal jevoljucionnoj biohimii i fiziologii*, 2008.- T. 44, №6. - S. 613-621. (RGB OD, 61 09-3/972)
- 9 Mil'to I.V. Kalugina E.F., Biohimicheskie pokazateli plazmy krovi krys pri vnutri vennom vvedenii nanoporoshka magnetita. *Gigiena i sanitarija*, 2008, 4:45-50.(UDK 615.2/.3.032:008.076.9)
- 10 Mil'to I.V., Dzjuman A.N. Struktura pecheni, legkogo i pohek krys pri vnutrivennom vvedenii magnitoliposom. *Morfologija*, 2009 (http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/36171/1/thesis_ssmu-2014-9.pdf)
- 11 Keca O.V., Marchenko M.M. Vlijanie sootnoshenija polinenasyshhennyh zhirnyh kislot semejstv omega-6 i omega-3 na aktivnost' aminotferaz i -uglutamiltransferazy v syvorotke krovi krys. *Voprosy pitaniya*, 2014, (<https://676.su/XETr>)
- 12 Boucher H.W., Groll A.H., Chiou C.C., et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy, *Drugs*, 2004, 64:1997–2020 (doi: 10.2165/00003495-200464180-00001)
- 13 Karimova R.G., Garipov T.V. Fermentnyj sostav krovi pri dlitel'nom vvedenii benzofuroksanov. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011, 92, № 4(file:///T:/Users/Downloads/fermentnyy-sostav-krovi-pri-dlitel'nom-vvedenii-benzofuroksanov.pdf.)
- 14 Syed Imtiaz Haider, Julphar Gulf. Cleaning Validation Manual: A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries, *Boca Raton*, 2011(<https://doi.org/10.1201/b10506>).
- 15 Vetlugina L.A., Nikitina E.T. Protivogripkovye polienovye antibiotiki. Alma-Ata, 1980, s. 15 – 16. (<http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2770>.)
- 16 Ermakova O. S., Tolmacheva V. P., Hudjakova S.S., Levandovskaja S.V., Bogojavlenskij A.P. Zashhitnye svojstva polienovogo antibiotika rozeofungina pri jeksperimental'noj grippoznoj infekcii cypljat, V sb.: 1-aja *Mezhdunarodnaja nauchnaja konferencija molodyh uchenyh i studentov, posvjashhennaja 10-letiju nezavisimosti Respubliki Kazahstan «Aktual'nye voprosy sovremennoj biologii i biotehnologii»*, Almaty. 2001, s.177-179 (<https://676.su/mTm6>)
- 18 Ninichenko A.P., Balickaja A.K. Opyt primenenija protivogripkovogo antibiotika rozeofungina pri spontannoj trihofitii morskih svinok. *Zdravoohranenie Kazahstana*, (UDK 615.282.012.6.07)
- 19 Meis J.F., Verweij P.E. Current management of fungal infections, *Drugs*, 2001, 61(1):13-25 (doi: 10.2165/00003495-200161001-00002)
- 20 Harrell E.R., Curtis A.C. The treatment of North American blastomycosis with amphotericin B. *Arch. Dermatol*, 1957;76(5):561-569.(doi:10.1001/archderm.1957.01550230025004)
- 21 Fleece D., Gaughan J.P., Aronoff S.C. Griseofulvin Versus Terbinafine in the Treatment of Tinea Capitis: A Meta-analysis of Randomized, *Clinical Trials. Pediatrics*, 2004, 114(5):1312-1315 (doi: 10.1542/peds.2004-0428)
- 22 Kao W.Y., Su C.W., Huang Y.S., Chou Y.C., Chen Y.C., Chung W.H., Hou M.C., et al. Risk of oral anti-fungal agentinduced liver injury in Taiwanese. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 2014, 7:180-189 (doi: 10.1111/bcp.12178)
- 23 Sabo J.A., Abdel-Rahman S.M., Voriconazole: a new triazole antifungal. *Annals of Pharmacotherapy*, 2000, 34(9):1032–1043 (doi: 10.1345/aph.19237)
- 24 Zaragoza O., Rodrigues M.L., de Jesus M., Frases S., Dadachova E., Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv. Appl. Microbiol*, 2009, 68:133-216 (doi: 10.1016/s0065-2164(09)01204-0)

25 Burns D.A., Breathnach S.M., Cox N.H., Griffiths C.E.M., Rook's Textbook of Dermatology: Eighth Edition. Singapore: *Wiley Blackwell*, 2010, 3650– 3668 (doi:10.1002/9781444317633)

26 Oliveira J.R., Mazocco V.T., Steiner D., Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil. *An. Bras. Dermatol*, 2013, 88(2):216-221 (doi: 10.1590/S0365-05962013000200005)

27 Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 4th ed., México City:McGraw-Hill-Interamericana, 2011. p. 320–43. 3.(www.elsevier.es/reviberoammicol)

А.Е. ЕЛУБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, А.К САДАНОВ¹, А.С. БАЛГИМБАЕВА¹,
В.Э. БЕРЕЗИН¹, Г.Б. БАЙМАХАНОВА¹, З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА¹, А.Д. МАСИРБАЕВА¹,
Т.Д. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Кыргызско-турецкий университет «Манас», Бишкек, Кыргызстан

e-mail:bbota.bota@yandex.kz

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ПРЕПАРАТА «РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2%»

Аннотация

В статье представлены результаты доклинических исследований на лабораторных животных нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» - высокоэффективного препарата для борьбы с грибковыми поражениями кожи. Проведено изучение токсичности лекарственной субстанции Розеофунгин и препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Лекарственной субстанцией препарата является оригинальный полиеновый антибиотик розеофунгин, обладающий высокой активностью в отношении широкого спектра грибковых патогенов.

Ключевые слова: субстанция, продуцент, антибиотик розеофунгин.

А.Е. ЕЛУБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, А.К САДАНОВ¹, А.С. БАЛГИМБАЕВА¹,
В.Э. БЕРЕЗИН¹, Г.Б. БАЙМАХАНОВА¹, З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА¹, А.Д. МАСИРБАЕВА¹,
Т.Д. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА²

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²«Манас» қырғыз-түрік университеті, Бішкек, Қырғызстан

e-mail:bbota.bota@yandex.kz

САҢЫРАУҚҰЛАҚҚА ҚАРСЫ «РОЗЕОФУНГИН-АС, 2% ЖАҚПАМАЙ» ПРЕПАРАТЫНЫҢ КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕРІ

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.13

Түйін

«Розеофунгин-АС, 2% жақпамай» зеңге қарсы жаңа препараттың зертханалық жануарларға жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулерінің нәтижелері берілген - терінің саңырауқұлақпен зақымдалуымен күресу үшін жоғары тиімді препарат. Розеофунгин дәрілік затының және «Розеофунгин-АС, 2% жақпамай» препаратының уыттылығы зерттелді. Препараттың дәрілік субстанциясы саңырауқұлақ қоздырғыштарының кең ауқымына қарсы жоғары белсенділікке ие түпнұсқасы полиен антибиотикі розеофунгин болып табылады.

Кілтгі сөздер: субстанция, продуцент, антибиотик розеофунгин.

Соңғы 20 жыл ішінде зең инфекциялары айтарлықтай өсуі тіркелді, олардың кейбіреулері әсіресе қауіпті. Микоздар инфекциялық патологиядан болатын өлім себептерінің құрылымында 7 орын алады[1].

Антибиотик розеофунгинді өткен ғасырдың 70-жылдарында б.ғ.д., профессор Е.Т.Никитина және б. ғ. д., профессор Л.А.Ветлугина жетекшілік ететін Микробиология және вирусология институтының қазақстандық ғалымдар тобы зерттеп ашты [4].

Қазіргі заманның маңызды проблемаларының бірі дәрілік заттарға төзімді микроорганизмдердің, соның ішінде зең инфекцияларының қоздырғыштарының пайда болуы болып табылады. Соңғы жылдары әлемнің дамыған елдерінде өсімдіктерді қорғау және ауылшаруашылық өнімдерін өңдеу үшін фунгицидтер кеңінен қолданылды. Сонымен қатар, көптеген фунгицидтер антифунгальды препараттармен байланысты молекулалық құрылымға ие, олар 21 ғасырдың басынан бастап адамның зең ауруларын емдеуде жиі қолданыла бастады. Нәтижесінде зеңнің тұрақты формалары пайда болады, оларды дәстүрлі дәрілік зендерге қарсы препараттармен емдеуге болмайды. Еуропалық клиникалық микробиология және жұқпалы аурулар қоғамы (ESCMID) әлемдік медициналық қауымдастық пен мемлекеттік органдарға зеңге инфекцияларының қоздырғыштарының дәріге төзімділігінің өсіп келе жатқан мәселесін шешуге белсенді қатысуды ұсынады. ESCMID зерттеу тобы (EFISG) қазіргі уақытта патогендік зеңнің төзімділігі денсаулыққа үлкен қауіп төндіреді, бұл анықталған зең ауруларының санын ғана емес, сонымен қатар инфекциялардың ең инвазивті және өлімге әкелетін түрлерінің таралуының жоғарылауын көрсетеді[6].

Зерттеу барысында барлық топтағы жануарлардың жалпы жағдайын, мінез-құлқын, қозғалыс белсенділігін бақылау жүргізілді. Зерттелетін Гвинея шошқасының жақпамайды терісіне жағу кезінде терінің өзгерістері байқалмады, жануарлардың жалпы жағдайы, мінез-құлқы, сондай-ақ қозғалыс белсенділігі 24 сағат бойы өзгеріссіз қалды (1-суретте).



А



Б

Сурет 1 - (А)-Гвинея шошқаларына зерттелетін жақпамайды тері аппликациясы (В)-Зерттелетін жақпамайды жағылған сәттен бастап 24 сағаттан кейін теріні визуалды тексеру

Экспериментте 500 мг/кг-нан 1000 мг/кг-ға дейінгі дозада құрсақшілік енгізу кезінде эксперименттік жануарлардың өлімі байқалмады. Сынақ жануарларының жалпы жағдайы өзгерген жоқ және мас болу белгілері байқалмады. Тактильді, ауырсыну, дыбыс және жарық тітіркендіргіштеріне реакциясы, шаш пен терінің күйі, шырышты қабаттардың түсі де патологиялық өзгеріссіз болды. 1500-1700 мг/кг дозада, құрсақшілік және тері астына енгізгенде, барлық сынақ жануарларында қозғалыс белсенділігінің төмендеуі байқалды, жануарлар қозғалмай отырды және жасуша түбіне басылды, ентігу пайда болды. Дозаның жоғарылауымен бұлшықет жиырылуы пайда болды, ентігу және интоксикация белгілері пайда болды, сыртқы тітіркендіргіштерге реакцияның төмендеуі байқалды.

Осылайша, тері астына енгізу кезінде сыналтын заттың ЛД₅₀ 1824±18,9 мг/кг, құрсақшілік енгізу кезінде - 1725±20,9 мг/кг құрады. тері аппликациясында тері тарапынан реакция байқалмады (қабыну және тітіркену белгілері болған жоқ). Сондықтан, тышқандарда зерттегенде, уыттылық дәрежесі бойынша затты аз уытты топқа жатқызуға болады (1-кесте) [7, 9].

Затты максималды дозада енгізгеннен кейін қайтыс болған жануарлар аутопсияға ұшырады, содан кейін органдардың макро және микроскопиялық зерттеулері жүргізілді.

Кесте 1 - Дәрілік заттардың уыттылығы

| Уыттылықтың кему дәрежесі бойынша Разряд | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|-----|--------|---------|----------|-----------|----------|
| Тышқандар үшін өлімге әкелетін Доза, мг / кг | >50 | 50-150 | 151-500 | 501-1500 | 1501-5000 | 5000 Көп |

Ағзаларды микроскопиялық зерттеу нәтижелері бойынша топтар арасында ешқандай айырмашылық жоқ, осыған байланысты тышқандардың некропсия деректері барлық топтар үшін орташа болып табылады. Бақылау және сынақ тышқандарында макроскопиялық көрініс бірдей болды. Пальто ерекшеленбеді және тегіс, жылтыр болды. Тері өзгермейді. Аутопсия кезінде ішкі органдардың орналасуы дұрыс. Іш және плевра қуыстарында бос сұйықтық байқалмайды. Трахея мен бронхты ашқан кезде люмен бос болады, өкпесі қызғылт. Жүрек қалыпты мөлшерде, кесіндіде қою қызыл түсті. Асқазан және ішек жақсы анықталған қатпарлары бар 12 типті. Қабыну, шырышты қабықта қан кету және жара белгілері жоқ. Толыққанды некроз белгілері бауырда жоқ, Бүйрек, көкбауырда патология белгілері жоқ. Зерттелетін препараттар енгізілген жануарлардағы ішкі ағзаларды макроскопиялық зерттеу кезінде визуалды патологиялық өзгерістер байқалмады[3,5].

Бауырды микроскопиялық зерттеу кезінде сәулелік құрылымның шамалы бұзылуы анықталды. Синусоидалы капиллярлар мен бауыр жинау венулалары сәл кеңейген. Гетерогенді түсті гепатоциттер, олардың ядроларының мөлшері ұлғайған. Өлген гепатоциттердің фонында үлкен мөлшердегі көп ядролы бауыр жасушалары кездеседі. Жасушалардың түйіршікті және гидропикалық дистрофиясы байқалады. Қан тамырлары бойымен және бауыр тінінің перифериясы бойынша инфильтрациясы[23].

Бүйректің микроскопиялық зерттеуі мидың гистоструктурасы гетерогенді екенін көрсетті. Микротамырлар толық қанды. Түтікшелі эпителий жасушаларының құрылымы әртүрлі, олардың арасындағы шекаралар анық емес. Жинау түтікшелерінің эпителийінің айқын түйіршікті дистрофиясы. Люмен Шумлянский капсулалары кеңейтілді. Зәр шығару бас түтікшелері кеңейген[24].

Зертханалық жануарлардағы жедел уыттылықты зерттеу кезінде алынған деректерді талдай отырып, 100% өлімге дозада қол жеткізілгенін атап өтуге болады: тері астына енгізгенде 2000 мг/кг, ал ішке енгізгенде - 1900 мг/кг. осылайша, жедел уыттылық көрсеткіштері бойынша «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы препаратын 5 разряд уыттылығы жатқызуға болады[2].

«Розеофунгин-АС, 2%» жақпамай препаратының және Розеофунгин-АС дәрілік субстанциясының уыттылығын зерттеу.

Тері-резорбтивті субкутальды уыттылық 21 күн бойы зерттелді. 2-топтағы жануарлардың мөлшері 2x2 см болатын люмбосакральды бөлім аймағындағы қырынған тері аймағына күн сайын 1 г 2% жақпамай (1 г жақпаға 20 мг таза зат) жағу арқылы жасалды[8].

Топта барлық жануарлар сау, белсенді болды, өлім жағдайлары байқалмады. Қозғалыс белсенділігінің қарқындылығы мен сипатының бұзылуы, қозғалыстарды үйлестіру, қаңқа бұлшықетінің тонусы түріндегі патологиялық өзгерістердің визуалды белгілері байқалмайды. Мінез-құлық реакциялары нормадан ауытқымады. Тактильді, ауырсыну (пинцет), дыбыс және жарық тітіркендіргіштеріне реакция – өзгеріссіз. Шаш пен терінің күйі, шырышты қабықтың түсі-патологиялық өзгеріссіз. Жақпамай қолдану аймағында ісіну, қызару немесе абсцесс байқалмады. Препарат бірнеше рет қолданған кезде теріге жергілікті тітіркендіргіш әсер етпейді[12].

Зерттеу аяқталғаннан кейін жануарлар сойылып, ашылып, зерттелді. Зерттелетін барлық үлгілерде іш қуысын ашқанда, 4-суретте көрсетілгендей барлық ішкі органдар патологиясыз болды.



А



Б

Сурет 2 - Егеу құйрықтарда Розеофунгин (А) субстанциясын және «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы (Б) препаратын қабылдағаннан кейін іш қуысын ашу

Қанның жасушалық құрамы бойынша алынған эксперименттік деректер 20-кестеде келтірілген. Барлық деректер егеуқұйрықтар үшін физиологиялық нормамен 1 мм^3 — те 7— 11 млн.эритроциттермен, 1 мм^3 - те 7 - 18 мың лейкоциттермен, гемоглобин-160 г/100 мл-ге дейін, тромбоциттер- 1 мм^3 -те 230000-нан 1 млн. - ға дейін, бақылау көрсеткіштерімен және 10 тәуліктен кейінгі көрсеткіштерімен салыстырылды, жақпамай қолданылды [10,15].

21 күн бойы «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы препаратының әсеріне ұшыраған 2-топтағы жануарлардың қанын зерттеу. бақылау деректерімен және 10 күннен кейін алынған деректерімен салыстырғанда лейкоциттер деңгейінің 67% - ға және тромбоциттер деңгейінің 55% - ға төмендегенін көрсетті. қанның морфологиялық құрамындағы сенімді өзгерістер анықталмаған кезде жақпамайын қолдану. Алайда, лейкоциттер мен тромбоциттер құрамындағы барлық анықталған өзгерістер физиологиялық нормаға сәйкес келді (2-кесте).

Кесте 2-Розеофунгин 2% жақпамайын ұзақ уақыт қолданғаннан кейін эксперименттік жануарлардағы қанның жасушалық құрамы

| Көрсеткіш | RBC $10^{12}/\text{л}$ | WBC $10^9/\text{л}$ | Hb г/л | PLT- $10^9/\text{л}$ | LYM мың/мл |
|--|------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| Бақылау | $6,41 \pm 0,26$ | $15,38 \pm 1,91$ | $113,83 \pm 2,92$ | $472,33 \pm 47,34$ | $0,65 \pm 0,038$ |
| Жақпамай-10 тәулік | $5,87 \pm 0,15^*$ | $10,45 \pm 0,83^*$ | $117,33 \pm 1,62$ | $316,83 \pm 24,92^*$ | $0,66 \pm 0,01$ |
| Жақпамай - 21 тәулік | $5,61 \pm 0,27^*$ | $7,16 \pm 0,34^*$ | $104,5 \pm 2,55^*$ | $258,5 \pm 22,5^*$ | $0,56 \pm 0,03$ |
| Ескерту: $^{**}P \leq 0,05$ бақылау және тәжірибе деректері арасында | | | | | |

2 топтағы жануарлардың қанның биохимиялық көрсеткіштері бақылау көрсеткіштерімен салыстырғанда айтарлықтай өзгерді: «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы препаратының тері аппликациялары қандағы АЛТ белсенділігін 30-35% - ға төмендетті, бұл қазірдің өзінде 10 тәулікке байқалды. және 21 күн бойы сақталды. АСТ белсенділігі 7-8% - дан 10 тәулікке дейін өзгерді. 21 тәулікке 12% - ға төмендегенге дейін. бақылау деректерімен салыстырғанда «Розеофунгин-АС, жақпа 2%» препаратын қолдану ($p \leq 0,05$). Жалпы, «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы препаратын қолданғаннан кейін қан ферменттерінің белсенділігі төмендеді, бұл де Ритис коэффициентінің 2,71 бірлікке дейін шамалы өсуіне әкелді. Қан сарысуындағы АЛТ белсенділігін 10-шы және 21-ші тәуліктерге төмендету арқылы де Ритис коэффициентінің шамалы жоғарылауы. эксперимент бауыр жасушаларында метаболикалық процестердің шамалы тежелуі бар екенін көрсетеді, соның арқасында қанға АЛТ шығымы төмендейді [11].

21 күннен кейін 2 топтағы жануарларда ішкі ағзаларды (бүйрек, бауыр, асқазан, ұйқы безі) гистологиялық зерттеу кезінде. «Розеофунгин-АС 2%,» жақпамайы препараты түріндегі тері қосымшаларын қолдану курсы визуалды патологиялық өзгерістер анықталған жоқ. Жануарлардың бауыр бөлімдерін микроскопиялық зерттеу кезінде

бауырдың негізгі құрылымының жалпы әл-ауқатына қарамастан, бауыр лобулаларының ортасында бір майлы тамшылар мен түйіршіктер байқалды[14].

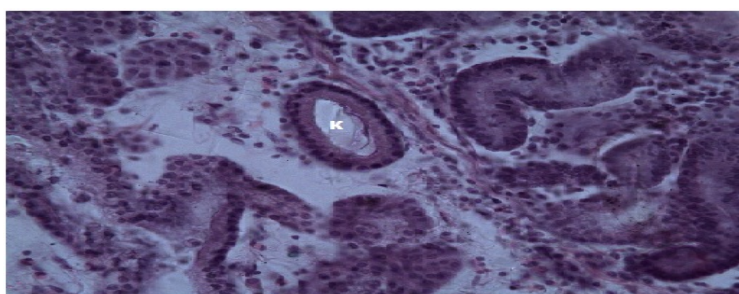
«Розеофунгин-АС, 2%» жақпамай препаратын қолданғаннан кейін 21 күн ішінде бүйрек капсуласының қан тамырлары біршама кеңейтілген күйде болды, бүйрек шумақтары өзгеріссіз қалды, бірақ жекелеген шумақтық микротамырларда қан толуы және эритроциттер байқалды (14 А-сурет). Айта кету керек, бүйректі тексеру кезінде 10 күннен кейін жақпа қолдану бүйрек құрылымы нормаға сәйкес келді-бүйрек денесінде артериоланы (С) әкелетін қан тамырлары құрылымы айқын болды, яғни эндотелий, жұқа бұлшықет қабаты және дәнекер тін қабаты қалыпты болды (3 суретте-(А) -(Б)) [27].



Сурет 3 - «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамай препаратын 21 Күн (А) және 10 күн (Б) қолданғаннан кейінгі бүйрек құрылымы

Осылайша, «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамай препаратын 21 күн бойы қолданғаннан кейін бүйрек бөлімдерінде (14-сурет) жекелеген гломерулярлы микротамырларда капиллярлардың толықтығы байқалды, жекелеген түтікшелердің люменінде эритроциттер болды[23].

Егеуқұйрықтардың асқазан тілімдерінде 21 күн бойы жақпамай қолданылады. субмукозальды қабатта капиллярлар да кеңейтілген күйде болды (4-сурет).



Сурет 4 - жақпамай қолданған кезде асқазанның гистоструктурасы 21 күн, капилляр

Жануарларды бақылау 21 күн бойы тұрақты жүргізілді. Субакуталық уыттылық 21 күнге дейін және одан кейін мінез-құлық реакциялары бойынша бағаланды. жақпамай қолдану. Тест нәтижелері бойынша 21 күн бойы «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамай 1г препаратын қолдану. (1 г жақпамай үшін 20 мг таза субстанция) лумбосакральды аймаққа тері қосымшалары түрінде шамамен зерттеу мінез-құлқына әсер етпеді, тек 2 жануарда эмоционалдық шиеленістің жоғарылауы байқалды (эксперименттік жануарлардың жалпы санының 18%)[13,17].

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, егеуқұйрыққа 350 мг/кг немесе 70 мг/, егеуқұйрыққа 875 мг/кг немесе 150 мг/және егеуқұйрыққа 1750 мг/кг немесе 300 мг/концентрациясында Розеофунгин ерітіндісімен емделген №№ 3,4,5 топтағы жануарлардың қанында сәйкесінше эритроциттер мен гемоглобин мөлшері және физиологиялық нормаға сәйкес келді (3-кесте). Қалған көрсеткіштерге қатысты мынадай өзгерістер анықталды[16].

21 күн бойы per os 350 мг/кг қабылдаған №3 топтағы жануарларда бақылау деректерімен салыстырғанда топ бойынша орташа лейкоциттер концентрациясының - 60% – ға, тромбоциттердің-6-7% - ға төмендеуі анықталды (21-кесте). Айта кету керек, сол жануарлар тобында 10 күн. per os 350 мг/кг Розеофунгин ерітіндісін қолдану эритроциттердің, лейкоциттердің, гемоглобиннің және лимфоциттердің құрамы бақылау деректерінің шегінде болды және тіпті бақылау деректерімен салыстырғанда қандағы тромбоциттер санының 30% шегінде төмендеуі байқалды, $p < 0,05$.

Кесте 3 - 10 және 21 күннен кейін эксперименттік жануарлардағы қанның жасушалық құрамы және Розеофунгин субстанциясын әртүрлі концентрацияда қабылдау.

| Көрсеткіш | RBC 10^{12} /л | WBC 10^9 /л | Hb г/л | PLT- 10^9 /л | LYM тыс/мл |
|----------------|------------------|---------------|-------------|----------------|-------------|
| №1 контроль | 6,41±0,26 | 15,38±1,91 | 113,83±2,92 | 472,33±47,34 | 0,65±0,038 |
| топтар | 10 тәулік | | | | |
| №3-350мг/кг | 5,19±0,65* | 4,95±0,39* | 106,0±5,09* | 294,0±38,02* | 0,556±0,01* |
| №4-875мг/кг | 7,05±0,23 | 11,75±0,83 | 124,83±1,99 | 497,33±10,02 | 0,654±0,01 |
| №5-1750мг/кг | 6,68±0,26* | 12,75±1,11* | 118,0±2,12 | 537,5±62,12* | 0,694±0,02* |
| топтар | 21 тәулік | | | | |
| № 3-350мг/кг | 5,91±0,23 | 9,76±0,76 | 112±2,59 | 528,16±30,83 | 0,65±0,04 |
| № 4 -875мг/кг | 6,97±0,13 | 11,38±1,33 | 117,5±1,11 | 505,0±39,22 | 0,56±0,03 |
| № 5 -1750мг/кг | 6,54±0,13 | 9,05±0,85 | 110,33±1,21 | 502,66±25,11 | 0,61±0,03 |

Розеофунгин субстанциясын 875 мг/кг дозада қабылдаған № 4 топтағы және препаратты ең жоғары концентрацияда – 1750 мг/кг қабылдаған № 5 топтағы жануарларда лейкоциттер деңгейінің 35 және 41% - ға төмендеуі байқалды, бірақ тромбоциттер деңгейінің сәйкесінше 6-7% - ға артуы $p \leq 0,05$. Тромбоциттер санының өсуі Розеофунгиннің жоғары концентрациясы бар ерітінділерді қолданудың 10 күнінен бастап байқалды-875 мг/кг-да 5% - ға, 1750 мг/кг-да бақылау көрсеткіштерінен 7% - ға жоғары, яғни қандағы тромбоциттер санының артуы розеофунгиннің жоғары концентрациясы бар ерітінділерді қолданғаннан кейін үнемі байқалды, бақылаудағы айырмашылықтар p -да сенімді $< 0,05$ (3-кесте).

Бақылау деректерімен салыстырғанда қанның ферментативті белсенділігі айтарлықтай төмендеді - 21 күн бойы ерітінді түрінде 350 мг/кг минималды дозаны қабылдаған № 3 Жануарлар тобында АЛТ 40% - ға төмендеді, ал АСТ белсенділігі өзгеріссіз қалды. Осындай теңгерімсіздікке байланысты де Ритис коэффициенті 3,23 бірлікке дейін өсті, тек 10 күн ішінде 350 мг/кг қабылдаған сол топтың деректерімен салыстырғанда қандағы трансферазалар балансында өзгерістер болған жоқ [18,22].

Розеофунгин ерітіндісін егеуқұйрыққа 350 мг/кг немесе 60 мг концентрациясында қолданғаннан кейінгі бауыр морфологиясы жеке веноздық микротамырлар мен бауырдың өт түтікшелерінің кеңеюі, бауыр лобулаларының шетінде бір липидті тамшылардың пайда болуы түрінде шамалы өзгерістерді көрсетті. Розеофунгин ерітіндісін 875 мг/кг концентрациясында қолданған кезде бауыр жасушаларының тұтастығы байқалды. Бірақ өт түтікшелері кеңейтілген күйде болды, синусоидалы типтегі ішілік капиллярлар үлкейген. 1750 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қолданғаннан кейін бауыр құрылымы сақталды, бірақ бауыр синусоидалы капиллярлары қан плазмасымен толтырылды [19].

350 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қолданғаннан кейін бүйрек құрылымы қалыпты болды, тек жеке түтікшелердің люменінде бір қызыл қан жасушалары көрінді, көру аймағында 5-7 (7-сурет).

10 күн ішінде 875 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қабылдағаннан кейін бүйрек құрылымы көрінбейтін өзгеріссіз болды, тек шумақішілік капиллярлардың толықтығы байқалды. 21 күннен кейін зерттелетін препаратты қабылдау курсы жеке

түтікшелердің люменінде эритроциттердің жиналуы байқалды. Розеофунгин ерітіндісін 1750 мг/кг концентрацияда қолданғаннан кейін бүйректің морфологиялық көрінісі ұқсас болды[21,25].



Сурет 5 - 350 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қолданғаннан кейін 10 күн (А) және 21 Күн (Б) бүйрек құрылымы

10 күн ішінде 875 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қабылдағаннан кейін бүйрек құрылымы көрінбейтін өзгеріссіз болды, тек шумақішілік капиллярлардың толықтығы байқалды. 21 күннен кейін зерттелетін препаратты қабылдау курсы жеке түтікшелердің люменінде эритроциттердің жиналуы байқалды. Розеофунгин ерітіндісін 1750 мг/кг концентрацияда қолданғаннан кейін бүйректің морфологиялық көрінісі ұқсас болды.

350 мг/кг және 850 мг/кг концентрациясында жүректе құрылымдық өзгерістер анықталған жоқ. 21 күн бойы 1750 мг/кг концентрацияда Розеофунгин ерітіндісін қабылдағаннан кейін жүрек құрылымында қан тамырларының кеңеюі байқалды. Қалған мүшелерде – өкпе, асқазан-құрылымдық зақым анықталған жоқ[26].

Осылайша, «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы препаратының тері-резорбтивті субкутальдық уыттылығын 21 күн бойы 1 г жақпамай үшін 20 мг таза субстанцияны қолдану дозасында зерттеу айқын уытты әсердің жоқтығын көрсетті, бірақ бауырда бірлік май тамшыларының пайда болуы және бауыр мен бүйректе капиллярлық желінің кеңеюі гистологиялық расталады, бұл былай дейді бұл препараттың әлсіз уытты әсері туралы[20]. Розеофунгин ерітінділерінің субкутальдық уыттылығын зерттеу көрсеткендей, бұл препаратты егеуқұйрыққа 875 мг/кг немесе 150 мг/және егеуқұйрыққа 1750 мг/кг немесе 300 мг жоғары концентрацияда ұзақ уақыт қолдану (21 күн) қанның физиологиялық параметрлеріне әсер етпейді, бірақ зерттелетін препараттың уытты әсерінен бауырдың функционалдық белсенділігінің төмендеуіне әкеледі, бұл морфологиялық дәлелдермен расталады.

Қорытынды

Зертханалық жануарларға арналған «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайы» препаратының жедел уыттылығын зерттеу кезінде алынған деректер 100% өлімге дозада қол жеткізілгенін көрсетті: тері астына 2000 мг/кг, ал құрсақішілік енгізгенде - 1900 мг/кг препарат. Осылайша, жедел уыттылық көрсеткіштері бойынша «Розеофунгин-АС, 2%» жақпамайын препаратын уыттылықтың 5 санатына жатқызуға болады.

Қаржыландыру

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» на 2023-2025 гг.).

Әдебиеттер:

- 1 Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. “Медицина”, 2005. (УДК:615.2/.3.07(075).9)
- 2 Под ред. Тулегеновой А.О. Государственная фармакопея Республики Казахстан, I издание. Астана, 2008. 592с. (ISBN 9965-759-97-9)
- 3 Chow P.K.H., Ng R.T.H., Ogden B.E. Using Animal Models in Biomedical Research : A Primer for the Investigator. *World Scientific*, 2008, 290p. (doi:10.1142/6454)
- 4 Ветлугина Л.А. Новые антибиотки из актиномицетов, выделенных из почв Казахстана. Автореф. дисс. док. биологических наук. Алма-Ата, 1977. (<https://www.dissercat.com/content/usloviya-formirovaniya-i-osobennosti-kultur-iz-vtorichnykh-kolonii-gribov>)
- 5 Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. Antifungal 277 activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Medical Mycology*, 1998, 36(6):433–436 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10206756/>).
- 6 Tajkarimi M.M., Ibrahim S.A., Cliver D.O. Antimicrobial herb and spcie compounds in food. *Food Control*, 2010, 21(9):1199-1218 (doi:10.1016/j.foodcont.2010.02.003)
- 7 Новожилов А. В. Динамика гематологических показателей крыс линии Вистар и морских свинок в постнатальном онтогенезе. В сб.: *Всероссийской конференции «Научное наследие академика Л. А. Орбели. Структурные и функциональные основы эволюции функций, физиология экстремальных состояний»*. СПб., 2008, с.115-116. (<https://www.dissercat.com/content/dinamika-reologicheskikh-i-gematologicheskikh-pokazatelei-krovi-u-nezrelo-i-zrelo-rozhdayushc>)
- 8 Новожилов А. В., Катюхин Л. Н. Динамика гематологических показателей крови белых крыс в постнатальном онтогенезе. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, 2008.- Т. 44, №6. - С. 613-621.(РГБ ОД, 61 09-3/972)
- 9 Мильто И.В. Калугина Е.Ф., Биохимические показатели плазмы крови крыс при внутри венном введении нанопорошка магнетита. *Гигиена и санитария*, 2008, 4:45-50.(УДК 615.2/.3.032:008.076.9)
- 10 Мильто И.В., Дзюман А.Н. Структура печени, легкого и почек крыс при внутривенном введении магнитолипосом. *Морфология*, 2009, (http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3617/1/thesis_ssmu-2014-9.pdf)
- 11 Кеца О.В., Марченко М.М. Влияние соотношения полиненасыщенных жирных кислот семейств омега-6 и омега-3 на активность аминотрансфераз и -углутамилтрансферазы в сыворотке крови крыс. *Вопросы питания*, 2014, (<https://676.su/XETr>)
- 12 Boucher H.W., Groll A.H., Chiou C.C., et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy, *Drugs*, 2004, 64:1997–2020 (doi: 10.2165/00003495-200464180-00001)
- 13 Каримова Р.Г., Гарипов Т.В. Ферментный состав крови при длительном введении бензофуросанов. *Казанский медицинский журнал*. 2011, 92, № 4(<file:///T:/Users/Downloads/fermentnyy-sostav-krovi-pri-dlitelnom-vvedenii-benzofuroksanov.pdf>.)
- 14 Syed Imtiaz Haider, Julphar Gulf. *Cleaning Validation Manual: A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries*, Boca Raton, 2011(<https://doi.org/10.1201/b10506>).
- 15 Ветлугина Л.А., Никитина Е.Т. Противогрипковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата, 1980, с. 15 – 16. (<http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2770>.)
- 16 Ермакова О. С., Толмачева В. П., Худякова С.С., Левандовская С.В., Богоявленский А.П. Защитные свойства полиенового антибиотика розеофунгина при экспериментальной гриппозной инфекции цыплят, В сб: *1-ая Международная научная конференция молодых ученых и студентов, посвященная 10-летию независимости Республики Казахстан «Актуальные вопросы современной биологии и биотехнологии»*, Алматы. 2001, с.177-179.(<https://676.su/mTm6>)
- 17 Ниниченко А.П., Балицкая А.К. Изучение токсичности противогрибкового антибиотика розеофунгина. *Здравоохранение Казахстана*, (УДК 615.282.012.6.07)

18 Ниниченко А.П., Балицкая А.К. Опыт применения противогрибкового антибиотика розеофунгина при спонтанной трихофитии морских свинок. *Здравоохранение Казахстана*, (УДК 615.282.012.6.07)

19 Meis J.F., Verweij P.E. Current management of fungal infections, *Drugs*, 2001, 61(1):13-25 (doi: 10.2165/00003495-200161001-00002)

20 Harrell E.R., Curtis A.C. The treatment of North American blastomycosis with amphotericin B. *Arch. Dermatol*, 1957;76(5):561-569. (doi:10.1001/archderm.1957.01550230025004)

21 Fleece D., Gaughan J.P., Aronoff S.C. Griseofulvin Versus Terbinafine in the Treatment of Tinea Capitis: A Meta-analysis of Randomized, Clinical Trials. *Pediatrics*, 2004, 114(5):1312-1315 (doi: 10.1542/peds.2004-0428)

22 Kao W.Y., Su C.W., Huang Y.S., Chou Y.C., Chen Y.C., Chung W.H., Hou M.C., et al. Risk of oral anti-fungal agent-induced liver injury in Taiwanese. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 2014, 7:180-189 (doi: 10.1111/bcp.12178)

23 Sabo J.A., Abdel-Rahman S.M., Voriconazole: a new triazole antifungal. *Annals of Pharmacotherapy*, 2000, 34(9):1032–1043 (doi: 10.1345/aph.19237)

24 Zaragoza O., Rodrigues M.L., de Jesus M., Frases S., Dadachova E., Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv. Appl. Microbiol*, 2009, 68:133-216 (doi: 10.1016/s0065-2164(09)01204-0)

25 Burns D.A., Breathnach S.M., Cox N.H., Griffiths C.E.M., Rook's Textbook of Dermatology: Eighth Edition. *Singapore: Wiley Blackwell*, 2010, 3650– 3668 (doi:10.1002/9781444317633)

26 Oliveira J.R., Mazocco V.T., Steiner D., Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil. *An. Bras. Dermatol*, 2013, 88(2):216-221 (doi: 10.1590/S0365-05962013000200005)

27 Arenas R. *Micología Médica Ilustrada. 4th ed.*, México City:McGraw-Hill-Interamericana, 2011. p. 320–43. 3.(www.elsevier.es/reviberoammicol)