

комбинации с Эссенциале Форте Н, что говорит об ухудшении общего состояния крыс. При этом комбинация метотрексата с гептралом не показала снижения массы тела животных.

3. Отсутствует статистически значимое различие летальности между группами крыс принимавших метотрексат и метотрексат в комбинации с гепатопротекторами.

**Список литературы:**

1. Каратеев Д. Е. Ревматоидный артрит: методическое пособие по материалам Всероссийских конференций в рамках «12 октября – Всемирный день артрита» / Д. Е. Каратаев. – М.: издание 3-е, 2015. - 54 с.

2. Ali N. Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach / N. Ali // *Chemico-Biological Interactions*. – 2017. – P. 1-32.

3. Bilasy S. E. Myelosuppressive and hepatotoxic potential of leflunomide and 4 methotrexate combination in a rat model of rheumatoid arthritis / S. E. Bilasy // *Pharmacological Reports*. – 2014. – P. 1-13.

4. Custer R. P. Hepatotoxicity in Wistar Rats Following Chronic Methotrexate Administration: A Model of Human Reaction / R. P. Custer // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1977. – Vol. 58. – № 4. – P. 1011-1017.

5. Khalifa M.M.A. Protective effects of phloridzin against methotrexate-induced liver toxicity in rats / M.M.A. Khalifa // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – P. 529-535.

УДК 615.017

**Бушмакина Е.М., Тихонова А.А.**

**ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОЙ «ОСТРОЙ» ТОКСИЧНОСТИ  
СУСПЕНЗИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ  
ГЛИЦЕРОЛАТОМ ЖЕЛЕЗА, В ГЛИЦИРИНЕ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • Glyc (~10 мг/мл)  
AMD – 1092 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕСПОРОДНЫХ МЫШАХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bushmakina E.M., Tikhonova A.A.**

**DETECTION OF THE POSSIBLE "ACUTE" TOXICITY OF A  
SUSPENSION OF MAGNETIC NANOPARTICLES MODIFIED WITH IRON  
GLYCEROLATE IN THE GLYCERIN Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • Glyc (~10 mg / ml) AMD-1092  
IN AN EXPERIMENT ON NON-PEDIGREED MICE**

Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: bushmakina.liz@yandex.ru

**Аннотация.** В статье рассмотрены проявления токсического действия на организм магнитных наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> на примере белых беспородных мышей при различных способах его введения.

**Annotation.** The article deals with the manifestations of toxic effects on the body of magnetic nanoparticles Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> on the example of white non-pedigreed mice with different methods of introduction.

**Ключевые слова:** магнитные наночастицы, токсичность, онкология, терапия/

**Key words:** magnetic nanoparticles, toxicity, oncology, therapy/

### **Введение**

Уникальные свойства наночастиц, такие как высокая поверхностная энергия, устойчивая сорбция биомолекул, изменение физико-химических свойств наночастиц под действием физических полей, малые размеры, сопоставимые с биомолекулами, наличие магнитных свойств, биосовместимость открывают широкие перспективы для использования наноматериалов в терапии различных заболеваний, в т. ч. онкологических [3,4].

Основной проблемой лечения онкологических больных являются побочные эффекты препаратов, используемых в химиотерапии. Разработка новых методов целевой доставки лекарственных средств для лечения онкологических больных является одним из приоритетных направлений онкофармакологии последнего десятилетия [1, 2].

Описание и определение механизмов формирования отдаленных последствий применения наноматериалов в лечебных и диагностических целях на сегодняшний день остается открытой проблемой для специалистов всего мира [3].

**Цель исследования** – выявить в процессе исследования, проявляет ли суспензия магнитных наночастиц, модифицированных глицеролатом железа, в глицерине Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • Glyc (~10 мг/мл) AMD – 1092 свойства «острой» токсичности.

### **Материалы и методы исследования**

**Объект исследования** – 8 беспородных белых лабораторных мышей обоего пола, массой 27± 3 г. Мыши находились в виварии при свободном доступе к воде и пище и естественном освещении. Температура в вивариях 24-25 градусов по Цельсию.

**Предмет исследования** – действие препарата Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> на состояние лабораторных белых беспородных мышей.

Животные были разделены на 2 группы: опытная (6 мышей) и контрольная (2 мышей). Приготовление суспензии Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> для внутрижелудочного и внутрибрюшинного введения осуществляли специальным способом.

Поскольку суспензия, полученная в Институте органического синтеза им.

И.Я. Постовского УрО РАН, через шприцевую иглу не проходила ввиду повышенной вязкости, то её разбавили с водой в соотношении 1:1. Таким образом, содержание магнитных наночастиц  $Fe_3O_4$  составило 50000 мг на 100 мл.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **I опыт – внутрижелудочное введение $Fe_3O_4$**

Опытным животным внутрижелудочно вводили стабилизированный раствор нанопорошка  $Fe_3O_4$  в объеме 0,3 мл через зонд. Критериями оценки «острой» токсичности служили: число павших животных и сроки их гибели, клиническая картина интоксикации, патологические изменения в поведении животных.

Для проведения данного опыта методом рандомизации было взято в опытную группу 2 беспородных белых лабораторных мыши. При проведении опыта двум мышам препарат в желудок попал не полностью, в результате чего дополнительно было взято еще 2 мышей в опытную группу. Опытная группа была изолирована от контрольной.

При изучении «острой» токсичности в первый час после введения препарата изменений в клиническом состоянии не наблюдалось. Отмечались признаки стресса: тахипноэ, ступор. Через 30 минут мыши начали проявлять двигательную активность.

Через сутки патологических изменений в поведении и клиническом состоянии животных опытной группы не отмечалось. Они были помечены жёлтой краской и помещены к контрольной группе. В течение последующих 13 суток велось наблюдение за опытной группой мышей, в результате которого признаков патологических изменений и гибели мышей не обнаружено.

#### **II опыт – внутрибрюшинное введение $Fe_3O_4$**

Спустя 14 суток после внутрижелудочного введения препарата  $Fe_3O_4$  методом рандомизации была отобрана новая опытная группа животных, которая включала в себя двое мышей из контрольной группы и одну, которой ранее уже вводился препарат  $Fe_3O_4$  внутрижелудочным способом. Опытным животным внутрибрюшинно вводили стабилизированный раствор нанопорошка  $Fe_3O_4$  в объеме 0,5 мл. Опытная группа была изолирована.

В первые минуты у подопытных мышей появилось втягивание живота, что свидетельствует о раздражающем действии препарата.

Через 5 минут начались судороги. Через 10 минут две мыши испытывали невозможность двигательной активности из-за клонического сокращения всех групп мышц. Через 15 минут у мышей начались конвульсии. Мышь, которой в I опыте препарат вводился внутрижелудочно, лежала обездвижено, иногда наблюдались судороги. Также у мышей наблюдалось расстройство координации движений. Через 20 минут судороги усилились у всех мышей. Через 27 минут мышь, которой ранее препарат  $Fe_3O_4$  вводился внутрижелудочно, погибла. Через 43 минуты погибли все мыши.

#### **III опыт – внутрибрюшинное введение $Fe_3O_4$**

Исходя из того, что в предыдущем опыте погибли все мыши, было решено снизить дозу вводимого препарата до 0,2 мл. Методом рандомизации была отобрана новая опытная группа белых беспородных лабораторных животных, которая включала в себя одну мышь из контрольной группы и одну, которой ранее уже вводился препарат Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> внутрижелудочным способом. Опытным животным внутрибрюшинно вводили стабилизированный раствор нанопорошка Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> в объеме 0,2 мл.

После введения препарата опытная группа была изолирована. 15:12 – время начала наблюдения.

Помимо втягивания живота в первые минуты других изменений в клиническом состоянии у мышей не наблюдалось. Через сутки патологических изменений в поведении, клиническом состоянии, а также гибели опытной группы не отмечалось.

Таблица 1

LD 50 препарата суспензии магнитных наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Суспензия магнитных наночастиц	Мыши			
	Общее кол-во	Живые (кол-во)	Погибло (кол-во)	LD 50
Путь введения – внутрижелудочно Доза 1 = 0,3 мл	4	4	0	5357
Путь введения – внутрибрюшинно Доза 2 = 0,5 мл	3	0	3	8929
Доза 3 = 0,2 мл	2	2	0	3571

Исходя из исследования и расчётов, представленных в таблице №1, LD50 составляет 8036 мг/кг.

**Выводы:**

При внутрибрюшинном введении препарат Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> преимущественно оказывает влияние на ЦНС:

1. Одним из проявлений токсического действия магнитных наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> являются судороги.

2. Общетоксическое действие характеризуется нарушением дыхания с явлениями асфиксии и поражением ЦНС (расстройство координации движений, тонико-клонические судороги).

3. Признаком острого отравления являлось угнетенное состояние, смерть

наступала вследствие слабости дыхания.

4. Отсутствие факта гибели животных при внутрижелудочном введении препарата может свидетельствовать о наличии возможных компенсаторных реакций организма животных.

Таким образом, в результате сделанной выборки лабораторных животных, проведенных на них опытах и оценки результатов, была выявлена LD50 для препарата магнитных наночастиц, модифицированных глицеролатом железа, в глицерине Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • Gluc (~10 мг/мл) AMD – 1092, которая составила 8036 мг/кг.

#### **Список литературы:**

1. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства / С. П. Губин, Ю. А. Кокшаров, Г. Б. Хомутов [и др.] // Успехи химии. – 2007. – Т. 74. – № 6. – С. 539-574.

2. Суздалев И. П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов / И. П. Суздалев. – М. : КомКнига, 2006. – 592 с.

3. Gallo J. Magnetic nanoparticles as contrast agents in the diagnosis and treatment of cancer / J. Gallo, N. J. Long, E. O. Abougue // Chem. Soc. Rev. – 2013. – Vol. 42. – p. 7816-7833.

4. Mansoori G. Ali. Nanotechnology in cancer prevention, detection and treatment: bright future lies ahead / G. Ali Mansoori // World Review of Science, Technology and Sustainable Development. – 2007. – Vol. 4. – p. 226-257.

УДК 615.1

**Ванчугова А.С., Кинев М.Ю.**

### **РАЗРАБОТКА СОСТАВА И МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С РОТОГЛОТКОЙ**

Кафедра фармации и химии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Vanchugova A.S., Kinev M.Y.**

### **DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND METHODS OF QUALITATIVE ANALYSIS OF SPRAY FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISEASES OF THE UPPER AIRWAYS, ASSOCIATED WITH THE OROPHARYNX**

Department of pharmacy and chemistry

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: vanchugova53@gmail.com