

**Федеральное государственное унитарное предприятие  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПО АНТИБИОТИКАМ»**

«Утверждаю»

Генеральный директор Государственного научного  
Центра по антибиотикам,



профессор

И.А. ВАСИЛЕНКО

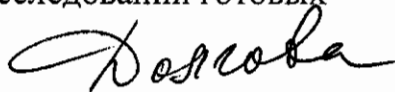
« 12 » января 2006 года

**Отчет о доклиническом фармакотоксикологическом изучении  
препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез»**

Москва, 2006

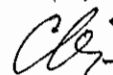
**Исполнители:**

Заведующая отделом доклинических исследований готовых  
лекарственных препаратов ГНЦА,  
кандидат биологических наук



Г.В. Долгова

Старший научный сотрудник сектора фармакологии ГНЦА,  
кандидат биологических наук



Т.П. Свиногеева

Научный сотрудник сектора фармакологии ГНЦА



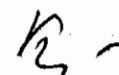
Т.Я. Померанцева

Инженер сектора фармакологии ГНЦА



Е.Д. Борисова

Инженер сектора фармакологии ГНЦА



Г.И. Курицина

Инженер сектора фармакологии ГНЦА



Г.Ю. Якунина

## О г л а в л е н и е

<b>I. Введение</b>	4
<b>II. Изучение острой токсичности препарата</b>	5
<i>III.1. Эксперименты на белых мышах</i>	5
<i>III.2. Эксперименты на белых крысах</i>	7
<i>III.3. Таблицы</i>	9
<b>III. Изучение токсичности препарата в субхроническом эксперименте на кроликах</b>	
<i>III.1. Материалы и методы</i>	12
<i>III.2. Влияние препарата на общее состояние животных</i>	15
<i>III.3. Влияние препарата на функциональное состояние почек у животных</i>	15
<i>III.4. Влияние препарата на биохимические показатели крови животных</i>	16
<i>III.5. Влияние препарата на картину периферической крови и показатели свертываемости крови у животных</i>	16
<i>III.6. Результаты морфометрического анализа и патогистологического исследования внутренних органов животных</i>	17
<i>III.7. Изучение местнораздражающего действия препарата</i>	20
<i>III.8. Таблицы</i>	23
<b>IV. Заключение</b>	31
<i>Использованная литература</i>	35

## I. Введение

В экспериментах на белых мышах и крысах и кроликах изучали острую и субхроническую токсичность препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез» в сравнении с аналогичным препаратом «АКВА МАРИС» производства фирмы АО «Ядран» Хорватия (серия 063, дата производства 04.2005, срок годности 04.2007). Действующим веществом исследуемых препаратов является морская соль в виде водного раствора. При местном интраназальном применении препараты способствуют разжижению слизи, ее механическому удалению, уменьшают выделения и отечность слизистой оболочки носа. Восстанавливают проходимость носовых ходов, улучшают носовое дыхание, нормализуют процесс выработки слизи в бокаловидных клетках слизистой оболочки. Микроэлементы, входящие в состав препаратов, улучшают функцию мерцательного эпителия, усиливают резистентность слизистой оболочки полости носа к болезнетворным бактериям и вирусам.

В соответствии с проектом ФСП состав испытуемого препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез» следующий:

Морская соль (в пересчете на сухое вещество)	- 1,08 г
Вода для инъекций (ФС 42-2620-97)	- до 100 мл

Исследования проводили в соответствии с методическими рекомендациями Фармакологического Государственного комитета («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» Москва, 2005) [1].

Белых мышей и крыс получали из питомника «Филиал «Андреевка» ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН». Кроликов получали из питомника ООО «Алькона» (поселок Дубровицы, Московская область). Животных содержали в виварии согласно санитарным правилам [2] и на

стандартном рационе в соответствии с приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.83г. [3] с использованием сухого брикетированного корма (ООО «Лабораторснаб», Москва). Работу с животными осуществляли в соответствии с приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77г. [4].

## **II. Изучение острой токсичности препарата в опытах на белых мышах и крысах.**

### *Эксперименты на белых мышах*

Испытуемый препарат «Мореназал» и препарат сравнения «АКВАМАРИС» вводили белым мышам в двух дозах 1,0 мл/мышь (50 мл/кг) и 3,0 мл/мышь (150 мл/кг).

Подготовку к опыту белых мышей обоего пола с массой тела 19-21 г осуществляли в соответствии с указаниями ОФС «Испытание на токсичность» ГФ XI [5]. Перед опытом у белых мышей отбирали корм и воду. Через два часа животных взвешивали и рандомизировали по группам.

Исследуемые препараты вводили животным *внутрижелудочно* без дополнительного разведения. Препараты в дозе 1 мл на мышь вводили однократно. Препараты в дозе 3,0 мл на мышь вводили дробно: по 1 мл на мышь три раза с интервалом 2 часа. Контрольной группе животных вводили раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций в дозе 3,0 мл на мышь (150 мл/кг). Каждую из доз испытывали не менее, чем на 14 животных (7 ♀ и 7 ♂).

О двигательной активности белых мышей через 60 минут после введения судили по числу вставаний на задние лапы (вертикальная компонента) в замкнутом пространстве (прозрачный цилиндр) в течение

3 минут. Полученные показатели оценивали с помощью непараметрической статистики по методу Вилкоксона-Манна-Уитни при  $p = 0,05$  [6].

На протяжении 14 суток наблюдали за состоянием шерстного покрова и слизистых оболочек животных, характером выделений, поведенческими реакциями, регистрировали массу тела. Статистическую обработку результатов измерения массы тела проводили по методу Стьюдента [7]. Вычисляли среднее значение ( $m$ ) полученных величин и стандартное отклонение ( $Sr$ ).

В течение первого часа после *внутрижелудочного* введения, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения, у отдельных белых мышей была отмечена незначительная одышка. Снижения двигательной активности или появления каких-либо токсических эффектов у животных после введения обоих препаратов не было отмечено. Гибели подопытных мышей не было зарегистрировано. Каких-либо отклонений в состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях у животных в подопытных группах по сравнению с теми же параметрами у животных контрольных групп не обнаружено. В течение 14 дней динамика прибавки массы тела у самок и у самцов не отличалась от аналогичных показателей для контрольных животных (таблицы 1 и 2).

Таким образом, можно предположить, что дозы испытуемого препарата «Мореназал» ( $LD_{10}$ ,  $LD_{50}$ ), вызывающие при *внутрижелудочном* введении гибель белых мышей превышают 150 мл/кг.

## Эксперименты на белых крысах

В острых опытах белым крысам обоего пола с массой тела 180-200 г вводили испытуемый препарат «Мореназал» и препарат сравнения «АКВА Марис» в двух дозах 25 мл/кг и 75 мл/кг.

За 18 часов до введения препаратов у животных отбирали корм, сохраняя свободный доступ к воде.

Исследуемые препараты вводили животным *внутрижелудочно* без дополнительного разведения. Препараты в дозе 25 мл/кг вводили однократно. Препараты в дозе 75 мл/кг вводили дробно: по 25 мл/кг три раза с интервалом 2 часа. Контрольной группе животных вводили раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций в дозе 25 мл/кг. Каждую из доз испытывали не менее, чем на 10 животных (5 ♀ и 5 ♂).

О двигательной активности белых крыс через 60 минут после введения исследуемых препаратов судили в опытах с одновременной регистрацией в течение 6 минут числа пересеченных животным квадратов («открытое поле»), числа вставаний на задние лапы (вертикальная компонента) и числа заглядываний в отверстия (норковый рефлекс). Полученные показатели оценивали с помощью непараметрической статистики по методу Вилкоксона-Манна-Уитни при  $p = 0,05$  [6].

На протяжении 14 суток наблюдали за состоянием шерстного покрова и слизистых оболочек животных, характером выделений, поведенческими реакциями, регистрировали изменения массы тела. Статистическую обработку результатов измерения массы тела проводили по методу Стьюдента [7]. Вычисляли среднее значение ( $m$ ) полученных величин и стандартное отклонение ( $Sr$ ).

В течение первого часа после *внутрижелудочного* введения, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения, у белых крыс была отмечена незначительная одышка. Снижения двигательной активности не обнаружено (таблицы 3 и 4). При дальнейшем наблюдении в подопытных группах гибели животных не было зарегистрировано, а также не обнаружено каких-либо отклонений в состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях у животных подопытных групп по сравнению с теми же параметрами у животных в контроле. *Внутрижелудочное* введение исследуемых препаратов в обеих дозах также не влияло на динамику прибавки массы тела у животных на протяжении указанного периода наблюдения (таблицы 5 и 6).

Таким образом, можно предположить, что дозы испытуемого препарата «Мореназал» ( $LD_{10}$ ,  $LD_{50}$ ), вызывающие при *внутрижелудочном* введении гибель белых крыс, превышают 75 мл/кг.

## III.3. Таблицы

Таблица 1

Двигательная активность и динамика прироста  
белых мышей - самок после внутрижелудочного введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Вставания через 60 мин после введения	Масса животных в % от исходной через:					
		5 суток		10 суток		14 суток	
		m	Sr	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль</i>	8,6	113,1	1,45	118,2	1,94	127,9	2,67
<i>«Мореназал» производства ОАО «Синтез»</i>							
<i>50 мл/кг</i>	9,6	113,4	4,34	120,7	2,82	131,1	2,95
<i>150 мл/кг</i>	7,4	114,7	1,24	120,0	1,20	131,1	2,15
<i>«АКВА МАРИС» фирмы АО «Ядран»</i>							
<i>50 мл/кг</i>	9,0	114,2	2,08	119,7	2,10	131,7	3,61
<i>150 мл/кг</i>	12,2	109,6	0,86	116,5	3,16	122,4	5,17

Таблица 2

Двигательная активность и динамика прироста  
белых мышей - самцов после внутрижелудочного введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Вставания через 60 мин после введения	Масса животных в % от исходной через:					
		5 суток		10 суток		14 суток	
		m	Sr	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль</i>	10,7	116,5	1,60	125,3	1,83	140,0	2,47
<i>«Мореназал» производства ОАО «Синтез»</i>							
<i>50 мл/кг</i>	10,3	117,1	2,71	126,8	3,91	141,5	5,34
<i>150 мл/кг</i>	11,0	113,7	6,02	121,9	3,87	131,7	4,69
<i>«АКВА МАРИС» фирмы АО «Ядран»</i>							
<i>50 мл/кг</i>	9,3	115,1	1,62	126,8	3,14	142,1	3,95
<i>150 мл/кг</i>	10,9	113,7	3,36	125,6	4,48	137,6	3,54

Таблица 3

Ориентировочная двигательная активность белых крыс - самцов  
после внутрижелудочного введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Число пересеченных квадратов	Число вставаний	Число заглядываний в отверстия
<i>Контроль</i>	16,2	8,2	11,0
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>			
25 мл/кг	15,2	10,0	10,6
75 мл/кг	12,7	8,2	9,2
<i>«АКВА МАРИС» фирмы АО «Ядран»</i>			
25 мл/кг	13,1	9,8	11,2
75 мл/кг	14,3	7,5	10,5

Таблица 4

Ориентировочная двигательная активность белых крыс - самок  
после однократного внутрижелудочного введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Число пересеченных квадратов	Число вставаний	Число заглядываний в отверстия
<i>Контроль</i>	23,7	15,5	14,3
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>			
25 мл/кг	19,5	16,0	15,6
75 мл/кг	18,7	12,2	10,5
<i>«АКВА МАРИС» фирмы АО «Ядран»</i>			
25 мл/кг	20,1	13,2	14,5
75 мл/кг	18,2	11,0	12,0

Различия с контролем недостоверны при оценке по методу Вилкоксона-Манна-Уитни при  $p=0,05$

Таблица 5

**Изменение массы белых крыс-самцов**  
после внутрижелудочного введения препарата  
«Мореназал» производства ОАО «Синтез»

Препарат, доза	Изменение массы тела животных [в % от исходной] через:			
	7 дней		14 дней	
	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль</i>	114,1	2,4	131,9	3,1
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>				
25 мл/кг	115,0	4,7	124,9	5,1
75 мл /кг	115,8	3,4	133,1	5,0
<i>«АКВА МАРИС» фирмы АО «Ядран»</i>				
25 мл/кг	112,3	5,0	119,7	6,0
75 мл /кг	120,5	3,5	135,8	5,6

Таблица 6

**Изменение массы белых крыс-самок**  
после внутрижелудочного введения препарата  
«Мореназал» производства ОАО «Синтез»

Препарат, доза	Изменение массы тела животных [в % от исходной] через:			
	7 дней		14 дней	
	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль</i>	108,3	2,3	120,9	3,5
<i>«Морская вода - спрей» производства ОАО «Синтез»</i>				
25 мл/кг	108,1	2,7	118,5	1,2
75 мл /кг	108,4	2,8	119,7	3,3
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>				
25 мл/кг	109,7	2,0	119,9	1,8
75 мл /кг	103,4	5,2	109,3	4,9

### III. Изучение токсичности препарата в субхроническом эксперименте на кроликах.

#### III.1. Материалы и методы

Испытуемый препарат «Мореназал» производства ОАО «Синтез» и препарат сравнения «АКВА МАРИС» производства АО «Ядран» вводили кроликам в дозах, которые превышали величину, эквивалентную при пересчете по поверхности тела терапевтической дозе для человека. В инструкции по медицинскому применению взрослым пациентам рекомендуется с лечебной целью осуществлять 4-8 раз в течение суток по 2-3 впрыскивания в каждую ноздрю. Объем одного впрыскивания с помощью дозирующего устройства, в которое расфасован препарат «Мореназал», равняется 0,14 мл. Таким образом, максимальная терапевтическая доза испытуемого препарата составляет 6,72 мл препарата. Эта величина эквивалентна при пересчете по поверхности тела дозе для кролика – 0,31 мл/кг. Для экспериментов были выбраны две дозы препарата, превышающие указанную величину в 6 и 12 раз: 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг, соответственно.

Интраназальное введение исследуемых препаратов осуществляли с помощью дозирующего устройства. Введение препаратов кроликам осуществляли по 4 раза в день, ежедневно, в течение 14 дней. Для впрыскивания в тех же условиях препарата сравнения «АКВА МАРИС» использовали то же дозирующее устройство, что и для испытуемого препарата с объемом однократного выхода - 0,14 мл. Животным контрольной группы I - четыре раза в день впрыскивали раствор натрия хлорида 0,9% для

инъекций в суточной дозе 4,0 мл/кг. Кролики контрольной группы II были интактными. Каждая подопытная и контрольная группы состояли из 5 кроликов (♂) с исходной массой тела -  $2,34 \pm 0,14$  кг.

На протяжении эксперимента регистрировали изменения массы тела животных, следили за потреблением корма и воды, оценивали состояние шерстного покрова, характер выделений, поведенческие реакции.

В конце курса введения у животных оценивали состояние выделительной системы почек. После водной нагрузки (введение *внутрижелудочно*), которая составляла 2,5% от массы тела, животных помещали в обменные камеры для сбора мочи в течение суток. Объем выделенной мочи измеряли, рассчитывали суточный диурез на 1 кг массы каждого животного, определяли относительную плотность мочи.

После окончания курса введения препарата у животных брали кровь для определения следующих биохимических показателей: содержание общего белка, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, ионов натрия и калия, рН крови, активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы.

Концентрацию общего белка определяли биуретовым методом с использованием набора реактивов «Диахим - общий белок» НПФ «Абрис+». Концентрацию мочевины определяли фотометрически Дам-методом с применением набора «Merkotest 3341». Концентрацию креатинина определяли с применением набора «Диахим – креатинин» НПФ «Абрис+» по методу, основанному на фотометрическом выявлении окрашенных продуктов взаимодействия креатинина с пикриновой кислотой в щелочной среде. Активность аспаратаминотрансферазы определяли фотометрически с применением набора Merkotest 14129 по степени ее ферментативной активности в реакции аспартата с 2-оксиглутаратом. Активность аланинаминотрансферазы определяли фотометрически с применением набора

Merkotest 14330 по степени ее ферментативной активности в реакции аланина с 2-оксиглутаратом. Активность щелочной фосфатазы определяли фотометрически с применением наборов Merkotest 3304 по степени ее ферментативной активности в гидролизе п-нитрофенилфосфата. Содержание триглицеридов в сыворотке крови определяли фотометрически с применением набора «Диахим – триглицериды» НПФ «Абрис +» по методу, основанному на их ферментативном гидролизе под действием смеси энзимов. Содержание общего холестерина определяли энзиматическим колориметрическим методом с применением набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум». Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозо-оксидазным методом, используя готовый энзимо-хромогенный набор «Диаком Глюкоза ГО» фирмы «Диаком Синтеко». Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре «Specol 221» («Karl Zeiss» ГДР). Содержание в крови ионов натрия и калия, рН крови определяли на биохимическом анализаторе КЦР Chiron Diagnostics 348.

При исследовании картины периферической крови у крыс определяли содержание гемоглобина и уровень гематокрита, подсчитывали число эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Показатели свертываемости крови регистрировали с помощью тромбозластографа («Erma Optical Works LTD», Япония).

На следующие сутки после окончания курса введения препарата животных подвергали эвтаназии, вскрывали, проводили макроскопическое исследование внутренних органов животных, а также осуществляли морфометрический анализ с определением абсолютной массы внутренних органов и расчетом их относительной массы. Для гистологического исследования кусочки брали кусочки органов, фиксировали их в 10% растворе формалина. Срезы органов готовили общепринятыми методами с заливкой в парафин и окраской гематоксилин – эозином [8]

Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Стьюдента [7]. Вычисляли среднее значение ( $m$ ) полученных величин и стандартное отклонение ( $Sr$ ).

### III.2. Влияние препарата на общее состояние животных.

Интраназальное введение испытуемого препарата «Мореназал» и препарата «АКВА МАРИС» в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг кролики переносили без каких-либо признаков интоксикации.

Наблюдение за животными в течение всего эксперимента не выявило отклонений во внешнем виде, состоянии шерстного покрова, характере выделений, поведенческих реакциях в обеих группах, получавших исследуемые препараты, по сравнению с контрольной группой.

Результаты измерения массы животных приведены в таблице 7. Анализ данных показал, что интраназальное введение испытуемого препарата «Мореназал» и препарата сравнения «АКВА МАРИС» в обеих дозах в течение 14 дней не влияло на динамику прибавки массы тела у кроликов по сравнению с контролем.

В таблице 8 приведены данные о потреблении кроликами корма и воды. Как видно из таблицы, потребление корма не изменялось после курса введения исследуемых препаратов в дозе 2,0 мл/кг, но значительно снижалось после курса введения, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения в дозе 4,0 мл/кг. В то же время объем потребляемой воды был достоверно выше, у всех подопытных животных и у контрольных особей (группа контроль I) по сравнению с этим показателем у интактных кроликов (группа контроль II). Однако после курса введения обоих препаратов в дозе 4,0 мл/кг потребление воды у подопытных кроликов достоверно возрастало и по

сравнению с таким же показателем у кроликов, получавших 0,9% раствор натрия хлорида (группа контроль I).

### III.3. Влияние препарата на функциональное состояние почек у животных

По сравнению с показателями диуреза у интактных животных (контроль II) количество мочи, выделенной в течение суток, значительно возрастало у кроликов после курса интраназального введения испытуемого препарата и препарата сравнения. Степень увеличения диуреза была одинаковой у подопытных животных, которым вводили сравниваемые препараты, и статистически не отличалась от увеличения диуреза у контрольных животных, получавших 0,9% раствор натрия хлорида (контроль I) (таблица 9).

### III.4. Влияние препарата на биохимические показатели крови животных

Величины биохимических показателей крови кроликов, взятой у них на следующие сутки после 14-ого интраназального введения испытуемого препарата «Мореназал» и препарата сравнения «АКВА МАРИС», представлены в таблице 10.

Уровни белка, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови крыс, которым вводили исследуемые препараты в обеих дозах, не отличались от аналогичных показателей для контрольных животных. Содержание катионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  и pH крови также не изменялось (таблица 11).

### III.5. Влияние препарата на картину периферической крови и показатели свертываемости крови.

В таблицах 12 и 13 представлены результаты изучения картины периферической крови, определения лейкоцитарной формулы и показателей свертываемости крови. Полученные данные показали отсутствие изменений в изученных гематологических показателях у кроликов, которым вводили интраназально в течение 14 дней испытуемый препарат и препарат сравнения в обеих дозах, по сравнению с аналогичными показателями у животных в контрольных группах.

### III.6. Результаты морфометрического анализа и патогистологического исследования внутренних органов животных.

При макроскопическом исследовании внутренних органов (сердца, легких, почек, селезенки, желудка, кишечника) кроликов после интраназального введения исследуемых препаратов «Мореназал» и «АКВА МАРИС» в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг визуальных патологических изменений не было обнаружено.

Величина и форма сердца изменений не претерпели. Мышца сердца была умеренно плотной, равномерно коричневатой окраски. В полостях сердца содержалось небольшое количество жидкой крови.

Величина и форма легких не были изменены. Поверхность легких имела однородную бледно-розовую окраску. Просвет трахеи и крупных бронхов был широким. Слизистая оболочка - блестящая, гладкая, бледно-розовая.

Величина и форма желудка были в норме. Гиперемии, эрозий, кровоизлияний не наблюдалось.

Просвет 12-перстной кишки изменений не претерпел, слизистая кишки была блестящей, гладкой, бледно-розовой. Слизистые оболочки тонкой и толстой кишки были также без изменений.

Форма и величина печени не были изменены. Поверхность печени была гладкой, однородной темно-красной окраски. Ткань печени на разрезе была темно-красной. Капсула печени была тонкой, прозрачной. Консистенция печени имела обычную плотность.

Размеры и форма селезенки изменений не претерпели. Поверхность селезенки имела однородную темно-вишневую окраску, была гладкой. Консистенция селезенки была умеренно плотной.

Величина и форма почек также не были изменены. Капсула почек легко снималась. Поверхность была гладкой, однородно коричневато-сероватого цвета. На разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещества.

Проведенный морфометрический анализ не выявил отличий в относительной массе внутренних органов животных, которым вводили исследуемые препараты в обеих дозах, от аналогичных показателей для контрольных животных (таблица 14).

При патогистологическом исследовании не было выявлено существенных изменений в изученных органах и тканях кроликов, получавших исследуемые препараты в обеих дозах, по сравнению таковыми у контрольных животных.

У животных, как в подопытных, так и в контрольных группах гистологическая картина тканей органов была следующей:

*Сердце.* Эпикард, эндотелий, подэндотелиальный слой, миокард — без изменений. Кардиомиоциты сохраняли нормальное строение. Капилляры миокарда умеренного кровенаполнения.

*Легкие.* Сохранена нормальная структура эпителия слизистой оболочки бронхов. Подслизистая основа, фиброзно-хрящевая и адвентициальная оболочка без изменений. Альвеолярные ходы и мешочки нормальных размеров. Капиллярная сеть умеренного кровенаполнения. В то же время у некоторых животных во всех опытных группах и в контроле, которым ингалировали физиологический раствор, отмечалось незначительное утолщение межальвеолярных перегородок в легких вне зависимости от применяемой дозы. Это свидетельствует о некотором неспецифическом раздражающем действии на легочную ткань и не является характерным для действия препаратов «Мореназал» и «АКВА МАРИС».

*Печень.* Сохранена дольчатая структура органа и ядра гепатоцитов. Пространства Диссе и межуточная ткань без изменений. Сосуды полнокровны. Междольковые трабекулы без изменений. Капиллярная сеть умеренного кровенаполнения. Строение эндотелия сосудов нормальное. Отмечено типичное расположение купферовских клеток.

*Селезенка.* Сохранена нормальная структура капсулы. Трабекулы имеют нормальное строение и размеры. Соотношение белой и красной пульпы не выходит за пределы нормальных физиологических колебаний. Лимфатические фолликулы селезенки без изменений. Центральные артерии умеренного кровенаполнения. Центральные, пульпарные и артерии, проникающие в трабекулы, умеренного кровенаполнения. Эндотелий синусов

и сосудов нормального строения. Артериальные гемокапилляры без изменений.

*Почки.* Отмечено типичное четкое деление на корковый и мозговой слои. В мозговом веществе сохраняется нормальное пирамидальное строение. Почечные канальцы и клубочки без изменений. Сохраняется нормальное кровенаполнение дуговых, терминальных, междольковых и прямых артерий. Венозная система без изменений. На границе коркового и мозгового слоев отмечается пролиферация интерстициальной ткани.

### III. 7. Изучение местнораздражающего действия препарата

Гистологическое изучение местнораздражающего действия на ткани носовой полости испытуемого препарата «Мореназал» ОАО «Синтез» и препарат сравнения «АКВА-Марис» фирмы АО «Ядран» (Хорватия) было изучено в опытах на кроликах, которым вводили в носовые ходы исследуемые препараты в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг ежедневно в течение 14-ти дней.

Через 24 часа после последнего введения животных подвергали эвтаназии. Орган обоняния иссекали от предверья по восходящей, захватывая обонятельную перепонку, фиксировали 10% раствором формалина, заливали в парафин, готовили срезы и окрашивали гематоксилин-эозином [8].

При макроскопическом исследовании не было выявлено отличий носовых полостей у животных после введения обоих препаратов в дозе 2,0 мл/кг по сравнению с таковыми у контрольных особей. Отмечалась слабая гиперемия складок слизистой без гнойных и фибриновых наложений.

При микроскопическом исследовании было установлено, что обонятельная выстилка носовой полости сохраняла нормальное строение. Рецепторный слой эпителия, обращенный внутрь носовой полости, покрытый обонятельной перепонкой, у животных подопытных групп соответствовал таковому у контрольных животных. Однако отростки обонятельных рецепторов несколько укорачивались как в контроле, так и в опыте. Сосуды рыхлой соединительной ткани были расширены, полнокровны. Под обонятельным эпителием в соединительной ткани встречались расширения выводных протоков Боуменовых желез. Повсюду в соединительной ткани в норме в большей или меньшей степени встречались лейкоциты, лимфоциты, которые местами образовывали скопления в виде лимфатических фолликулов.

После курса введения исследуемых препаратов в дозе 4,0 мл/кг у большинства подопытных животных отмечалась довольно значительная гиперемия складок слизистой без гнойных и фибриновых отложений. В то же время у некоторых животных во всех группах в придаточных пазухах выявлялись выраженные в разной степени воспалительные изменения. Макроскопически слизистая оболочка была утолщена, синюшного цвета, очень рыхлая. В полостях носа присутствовало довольно значительное скопление фибринозного экссудата. При гистологическом изучении носовой полости у этих животных картина была следующей: призматический обонятельный эпителий был несколько уплотнен, в подстилающей его рыхлой соединительной ткани на фоне выраженного отека была выявлена микроочаговая пролиферация клеток ретикулоэндотелиальной системы. Сосуды находились в состоянии стаза, эндотелий их набухший. Железы были нормального строения. В просвете полости носа - гранулированные белковые массы с наличием эпителиальных клеток и единичных сегментоядерных лейкоцитов.

Таким образом, проведенное патогистологическое исследование показало, что исследуемые препараты в дозах, значительно превышающих терапевтические дозировки для человека, оказывали определенное местнораздражающее действие на ткани органа обоняния кроликов. В то же время, не было обнаружено различий в степени выраженности этого действия для испытуемого препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез» по отношению к препарату сравнения «АКВА МАРИС» производства фирмы АО «Ядран» (Хорватия).

III. 8. Таблицы

Таблица 7

**Изменение массы тела у кроликов  
на протяжении курса интраназального введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"**

Препарат, доза	Изменение массы тела животных [в % от исходной] через:			
	7 дней		14 дней	
	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль I</i>	103,4	1,9	105,0	1,7
<i>Контроль II</i> <i>(интактные животные)</i>	104,0	0,4	107,9	0,7
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>				
2 мл/кг	103,5	2,0	106,2	2,7
4 мл/кг	104,2	0,3	101,6	3,8
<i>"АКВА МАРИС" фирмы АО "Ядран"</i>				
2 мл/кг	106,4	5,7	108,3	6,8
4 мл/кг	101,7	2,3	104,2	4,2

Суточное потребление воды и корма  
у кроликов после курса интраназального введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Потребление воды, [в мл на 1 кг массы тела]		Потребление корма, [в г на 1 кг массы тела]	
	m	St	m	St
Контроль I	81,8	6,8	65,6	4,2
Контроль II (антактивные животные)	61,3 <sup>1</sup>	6,9	63,3	8,1
"Мореназал" производства ОАО "Синтез"				
2,0 мл/кг	87,1 <sup>2,3</sup>	7,4	64,7	4,6
4,0 мл/кг	119,8 <sup>1,2,3</sup>	9,5	49,8 <sup>1,2,3</sup>	5,7
"АКВА МАРИС" производства АО "Ядран"				
2,0 мл/кг	91,9 <sup>2</sup>	8,5	70,8	7,3
4,0 мл/кг	127,6 <sup>1,2</sup>	4,6	54,3 <sup>1,2</sup>	4,9

1 - различие с контролем I достоверно при  $p < 0,05$

2 - различие с контролем II достоверно при  $p < 0,05$

3 - различие с соответствующей группой для препарата сравнения недостоверно.

Таблица 9

Показатели функционального состояния почек у кроликов  
после курса интраназального введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Суточный объем мочи [мл/кг]		Относительная плотность	
	m	Sr	m	Sr
<i>Контроль I</i>	134,86	14,50	1,009	0,002
<i>Контроль II</i> (интактные животные)	80,81 <sup>1</sup>	14,38	1,013	0,001
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>				
2,0 мл / кг	91,42 <sup>1,3</sup>	4,76	1,013	0,002
4,0 мл / кг	133,36 <sup>2,3</sup>	14,47	1,009	0,001
<i>"АКВА МАРИС" фирмы АО "Ядран"</i>				
2,0 мл / кг	99,33 <sup>1</sup>	11,28	1,012	0,002
4,0 мл / кг	138,95 <sup>2</sup>	12,97	1,009	0,001

1 - различие с контролем I достоверно при  $p < 0,05$

2 - различие с контролем II достоверно при  $p < 0,05$

3 - различие с соответствующей группой для препарата сравнения недостоверно

Биохимические показатели крови у кроликов после курса  
интраназального введения препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Показатели	Интактные животные		Контроль		"Мореназал" производства ОАО "Синтез"				"АКВА МАРИС" фирмы АО "Ядран"			
	2,0 мл/кг		4,0 мл/кг		2,0 мл/кг		4,0 мл/кг		2,0 мл/кг		4,0 мл/кг	
	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr
Общий белок, мг/мл	60,8	6,3	59,4	3,0	61,5	6,0	60,1	2,1	62,7	8,4	61,8	7,9
Аспартагминотрансфераза, ЕД/л	36,8	3,8	36,1	5,9	35,4	6,1	32,8	5,0	36,5	4,0	31,8	4,0
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	35,3	2,2	35,3	2,8	35,4	0,8	31,6	4,6	35,4	5,4	31,3	2,9
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	42,6	6,6	42,6	6,6	42,8	4,9	43,6	9,1	42,2	6,5	41,8	7,5
Мочевина, мг/дл	43,8	5,2	43,0	5,2	41,7	1,6	37,0	3,2	41,9	2,4	36,3	5,7
Креатинин, мкмоль/л	104,0	5,6	104,0	9,2	101,5	9,3	94,3	7,7	100,0	8,7	92,6	9,5
Триглицериды, мг/дл	72,6	6,3	72,6	6,3	71,2	8,9	68,9	7,5	69,3	8,5	70,0	6,4
Глюкоза, мг/дл	96,8	5,7	98,7	10,9	98,5	12,1	94,8	6,5	99,7	7,4	94,3	8,2
Холестерин, мг/дл	98,4	6,0	97,8	7,8	98,6	6,8	96,7	7,6	97,6	9,7	99,0	7,9

Таблица 11

Содержание катионов в крови у кроликов  
после курса интраназального введения  
препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	pH		Na <sup>+</sup> , ммоль/л		K <sup>+</sup> , ммоль/л		Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	
	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr
Контроль I	7,80	0,15	136,6	8,11	4,28	1,29	0,91	0,23
Контроль II (интактные животные)	7,85	0,08	139,6	2,97	5,03	0,35	1,20	0,09
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>								
2,0 мл/кг	7,78	0,18	137,0	3,81	4,72	0,62	1,12	0,18
4,0 мл/кг	7,64	0,12	132,6	5,08	4,36	0,72	0,89	0,10
<i>"АКВА МАРИС" фирмы АО "Юран"</i>								
2,0 мл/кг	7,77	0,18	135,8	4,76	4,69	0,54	1,03	0,13
4,0 мл/кг	7,71	0,11	126,6	3,36	4,49	0,23	0,98	0,05

Таблица 12

Показатели периферической крови кроликов после курса интраназального введения препарата "Мореназал" производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Гемоглобин, г/л		Гематокрит, %		Эритроциты $10^{12}/л$		Лейкоциты $10^9/л$		Тромбоциты $10^9/л$		Ретикулоциты о/оо	
	m	sr	m	sr	m	sr	m	sr	m	sr	m	sr
Контроль	144,0	8,1	49,4	2,1	5,2	0,8	8,9	4,2	552,0	51,7	19,8	2,3
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>												
2,0 мл/кг	145,2	4,4	48,0	3,5	5,5	0,5	9,4	1,6	536,0	49,3	20,0	4,2
4,0 мл/кг	139,8	13,7	46,2	5,1	5,7	0,4	9,2	2,5	558,0	46,6	20,2	4,7
<i>"АКВА МАРИС" фирмы АО "Юрлан"</i>												
2,0 мл/кг	146,2	2,3	47,6	3,0	5,8	0,3	8,8	0,8	540,0	18,7	18,8	2,4
4,0 мл/кг	145,8	5,8	48,6	1,5	5,6	0,5	7,6	1,5	532,0	39,0	19,0	2,4

Лейкоцитарная формула и свертываемость крови у кроликов  
после курса интраназального введения препарата "Мореназал"  
производства ОАО "Синтез"

Препарат, доза	Палочкоядерные лейкоциты %		Сегментоядерные лейкоциты %		Эозинофилы %		Лимфоциты %		Свертываемость крови (сек)	
	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr
Контроль	5,8	1,5	24,4	2,9	2,6	1,1	66,4	2,9	559,4	49,4
<i>"Мореназал" производства ОАО "Синтез"</i>										
2,0 мг/кг	6,0	1,6	25,8	3,6	2,6	0,9	64,6	3,6	545,6	49,6
4,0 мг/кг	5,8	1,9	24,2	1,9	2,2	0,8	67,0	1,9	569,4	63,3
<i>"АКВА-МАРИС" фирмы АО "Ядран"</i>										
2,0 мг/кг	5,4	1,1	25,0	1,6	2,8	0,8	65,0	1,4	551,8	44,0
4,0 мг/кг	5,0	1,6	22,0	2,5	3,6	1,5	67,2	1,9	563,8	55,2

Относительная масса внутренних органов кроликов (мг/100 г)  
после после курса интраназального введения препарата "Мореназал"  
производства ОАО "Синтез"

Органы	Контроль		"Мореназал" производства ОАО "Синтез"				"АКВА-МАРИС" фирмы АО "Ядран"			
			2,0 мг/кг		4,0 мг/кг		2,0 мг/кг		4,0 мг/кг	
	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr	m	Sr
Сердце	278,6	69,1	281,8	46,0	287,8	18,7	277,6	48,1	280,7	36,3
Легкое	436,6	53,5	449,1	23,4	460,9	72,6	448,3	35,9	414,8	73,7
Печень	4643,3	560,3	4649,5	857,4	4514,2	500,0	4634,7	302,6	4571,8	382,7
Почки	710,0	117,6	683,4	68,5	743,7	54,0	719,4	81,8	711,8	86,7
Селезенка	63,4	24,0	63,7	17,6	59,9	15,1	60,0	12,3	67,6	20,6

#### IV. Заключение

В экспериментах на животных проведено доклиническое фармакотоксикологическое изучение препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез» в сравнении с аналогичным препаратом «АКВА МАРИС» производства фирмы АО «Ядран» Хорватия (серия 063, дата производства 04.2005, срок годности 04.2007). Действующим веществом исследуемых препаратов является морская соль в виде водного раствора. При местном интраназальном применении препараты способствуют разжижению слизи, ее механическому удалению, уменьшают выделения и отечность слизистой оболочки носа. Восстанавливают проходимость носовых ходов, улучшают носовое дыхание, нормализуют процесс выработки слизи в бокаловидных клетках слизистой оболочки. Микроэлементы, входящие в состав препаратов, улучшают функцию мерцательного эпителия, усиливают резистентность слизистой оболочки полости носа к болезнетворным бактериям и вирусам.

В острых опытах было показано, что белые мыши переносят *внутрижелудочное* введение, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения, в дозах 150 мл/кг (3 мл/мышь, трехкратное введение). В тех же условиях белые крысы переносят без признаков интоксикации *внутрижелудочное* введение испытуемого препарата и препарата сравнения в дозах до 75 мл/кг (25 мл/кг, трехкратное введение). При наблюдении в течение 14 дней гибели мышей и крыс не было зарегистрировано, а также не обнаружено каких-либо отклонений в состоянии шерстного покрова и

слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях, динамики прибавки массы тела у животных в подопытных группах по сравнению с теми же параметрами у животных контрольных групп.

В субхроническом эксперименте на кроликах испытуемый препарат «Мореназал» и препарат сравнения «АКВА МАРИС» вводили в двух дозах, которые составили 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг. Выбранные дозы превышают в 6 и 12 раз величину дозы, эквивалентной при пересчете по поверхности тела максимальной терапевтической суточной дозе для человека, которая рекомендована в инструкции по медицинскому применению — 6,72 мл (по 3 впрыскивания (0,14 мл × 3) в каждую ноздрю 8 раз в сутки).

Исследуемые препараты вводили кроликам интраназально - впрыскивания с помощью дозатора, 4 раза в день ежедневно на протяжении 14 дней. Животным контрольной группы I - четыре раза в день вводили в суточной дозе 4,0 мл/кг раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций. Кролики контрольной группы II были интактными.

Интраназальное введение обоих препаратов в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг животные переносили без каких-либо признаков интоксикации.

При наблюдении за животными, получавшими испытуемый препарат и препарат сравнения в течение 14 дней, не было обнаружено отклонений в их внешнем виде, состоянии шерстного покрова, характере выделений, поведенческих реакциях.

Многократное введение исследуемых препаратов в указанных дозах не влияло на динамику прибавки массы тела у кроликов.

После курса введения исследуемых препаратов в дозе 2,0 мл/кг потребление корма животными не изменялось, но снижалось после курса введения, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения в дозе 4,0 мл/кг. Объем потребляемой воды достоверно возрастал у всех подопытных животных, которым вводили оба препарата в дозе 2 мл/кг, и у

контрольных особей, которые получали 0,9% раствор натрия хлорида по сравнению с этим показателем у интактных кроликов. После курса введения, как испытуемого препарата, так и препарата сравнения, в дозе 4,0 мл/кг потребление воды у кроликов было достоверно выше, чем у кроликов обеих контрольных групп.

У подопытных животных, получавших, как испытуемый препарат, так и препарат сравнения значительно возрастал суточный диурез по сравнению с диурезом у интактных животных, но в такой же степени, что и у контрольных животных, которым вводили 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций.

После введения исследуемых препаратов в обеих дозах у кроликов в крови не было выявлено каких-либо изменений в уровнях белка, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов. Содержание катионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  и рН крови также не изменялось.

Изучение картины периферической крови, а также анализ лейкоцитарной формулы и показателей свертываемости крови у животных после интраназального введения им исследуемых препаратов в обеих дозах в сравнении с аналогичными показателями крови животных контрольной группы не обнаружило существенных различий.

При макроскопическом исследовании внутренних органов у кроликов, которым вводили исследуемые препараты в обеих дозах, визуальных патологических изменений не было отмечено.

Морфометрический анализ не выявил отличий в относительной массе внутренних органов животных, которым вводили исследуемые препараты в обеих дозах от аналогичных показателей для контрольных животных.

Патогистологическое исследование не выявило существенных изменений в изученных органах и тканях кроликов, получавших исследуемые препараты в обеих дозах, по сравнению таковыми у контрольных животных,

которым вводили 0,9% раствор натрия хлорида. В то же время было обнаружено, что исследуемые препараты в дозах, значительно превышающих терапевтические дозировки для человека, оказывали определенное местнораздражающее действие на ткани органа обоняния кроликов. Однако не было выявлено различий в степени выраженности этого действия для испытуемого препарата «Мореназал» по отношению к препарату сравнения «АКВА МАРИС».

**На основании вышеизложенного можно заключить, что показатели острой и субхронической токсичности испытуемого препарата «Мореназал» производства ОАО «Синтез» для белых мышей, крыс и кроликов не отличаются от аналогичных показателей для препарата сравнения АКВА МАРИС» производства фирмы АО «Ядран» (Хорватия).**

Использованная литература

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: 2005.
2. Приказ МЗ СССР № 1045-73 от 6.04.73. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
3. Приказ МЗ СССР №1179 от 10. 10. 83. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения»
4. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 года «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».
5. Государственная фармакопея XI, 1987, выпуск 2, стр. 182
6. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. - М. Изд-во Моск. ун-та, 1982
7. Бейли Н. Статистические методы в биологии. Изд-во АН СССР - М. 1962.
8. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М 1953.