

УДК 615.015.4:57.084.1

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ  
0,0-ДИМЕТИЛ-N-ЦИТИЗИНИЛФОСФАТА**

*А.С. Исабаев, Г.Б. Дуанбекова, М.Ж. Карынбаева,  
М.Т. Бодеев, Е. Аязан, Б.А. Сарсекеева*

Рассматриваются вопросы выявления местных побочных эффектов при введении 0,0-диметил-N-цитизинилфосфата. Установлено местно-раздражающее действие препарата.

*Ключевые слова:* эксперимент; крысы; кролики; Амидофосфанат; температура; местное действие; побочный эффект.

**DETECTION OF SIDE EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS  
0,0-DIMETHYL OF N-CYTIDINE DIPHOSPHATE**

*G.B. Duanbekova, M.Zh. Karynbayeva, M.T. Bodeyev,  
A.S. Issabayev, Y. Ayagan, B.A. Sarsekeyeva*

The article deals with the identification of local side effects when administered 0,0-dimethyl of N-cytisinilphosphate. The local irritating effect of the drug is established.

*Keywords:* experiment; rats; rabbits; Amidophosphonate; temperature; local action; side effect.

В связи с тем, что 0,0-диметил-N-цитизинилфосфат (Амидофосфанат) – препарат экстренной медицинской помощи. Основной путь введения его пострадавшему – это внутривенное введение, поэтому нами было проведено дополнительное исследование на кроликах с целью уточнения возможного его местного раздражающего действия при условии внутривенного пути введения [1–3].

**Материалы и методы исследования.** Работа проведена на 10 беспородных кроликах. Кролики поступили одновременно из одного питомника и прошли карантин в виварии Карагандинского медицинского университета. Состояние всех животных до опыта было удовлетворительным. На протяжении эксперимента все животные содержались в обычных условиях вивария на стационарном рационе.

Так как результаты предыдущего исследования на крысах показали, что нарушения в организме опытных животных проявляются уже через 2 недели введения, уже в этот срок проявляется и местное раздражающее действие препарата. Эксперимент на кроликах включал два этапа: 2 недели внутривенного введения и 1 неделю наблюдения за животными после прекращения введения препарата [2].

Исследование местного раздражающего действия на кроликах проведено с дозой фармакологического соединения “амидофосфанат”, равной 5-кратной терапевтической, при этом был сделан пересчет терапевтической дозы крысы на терапевтическую дозу кролика с использованием соответствующим коэффициентов [2]. Пятикратная доза амидофосфаната для кроликов составляла 75 мг/кг.

В опыте использовали 5 кроликов, которым вводили 5-кратную дозу препарата (опытные животные) и 5-м интактным кроликам (контроль) – физиологический раствор.

В ходе эксперимента ежедневно фиксировали интегральные показатели состояния животных, гематологические показатели периферической крови и биохимические показатели крови: глюкозу, общий белок, холестерин, мочевины, ферменты – аспаратаминотрансферазу (АсАТ), аланинаминотрансферазу (АлАТ) и холинэстеразу (ХЭ) по общепринятой методике.

**Результаты исследования.** По внешнему виду и поведению в течение всего срока введения препарата опытные кролики ничем не отличались от контрольных животных. У 2 кроликов из 5-й опытной группы через 2–3 введения в месте попадания

препарата под кожу обозначилось незначительное уплотнение, которое к концу эксперимента закончилось на этом месте мацерацией эпидермиса.

В первый день эксперимента животных проверяли на реактивность к препарату. Для этого у всех 5 кроликов измеряли исходную температуру, а затем после введения препарата трижды через каждый час.

Средняя температура по 5 кроликам до введения препарата составляла 38,8° С, что соответствует требованию Государственной фармакопеи (ГФ) XI изд. (38,5–39,5 °С) [4, 5] для определения пирогенности лекарственных средств при правильном отборе животных. После введения первой дозы препарата температура тела животных не поднималась и составляла через 1 час после введения амидофосфаната – 38,8 °С, через 2 часа – 38,9 °С и через 3 часа после введения препарата – 38,9 °С (таблица 1).

Таблица 1 – Изменения температуры тела кроликов при однократном введении фармакологического соединения Амидофосфанат

№ кроликов	Исходная температура, °С	После введения препарата через		
		1 час	2 часа	3 часа
1.	38,9	39,1	38,8	39,0
2.	38,7	38,8	39,3	39,2
3.	38,8	38,9	39,0	39,1
4.	39,2	38,9	38,8	38,6
5.	38,5	38,9	39,0	38,7

Таким образом, сумма максимального отклонения температур составляла 0,4 °С. По требованиям ГФ, если сумма повышения температуры у 3-х кроликов меньше или равна 1,4 °С, а у 7 кроликов не превышает 37 °С, то лекарственное средство апирогенно. Очевидно, что образец препарата –

Амидофосфанат, который был использован в работе, обладает апирогенным свойством.

Через 2 недели введения препарата была повторно измерена температура тела опытных животных перед последним введением. Температура тела кроликов, получавших в течение 2-х недель внутривенно препарат Амидофосфанат достоверно повысилась на 0,4 °С. Хотя повышение температуры тела опытных животных достоверно и по абсолютной величине укладывается в физиологическую норму.

Таким образом, при длительном внутривенном введении фармакологического соединения 0,0-диметил-N-цитизинилфосфат наблюдаются местно-раздражающее действие в виде гиперемии, уплотнения и незначительное повышение температуры тела.

#### Литература

1. Газалиев А.М. Синтез, строение и биоактивность новых фосфорсодержащих производных некоторых алкалоидов / А.М. Газалиев // Новости органической химии и углекислотной Центрального Казахстана. Караганда, 1993. С. 13–22.
2. Беленький И.Я. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / И.Я. Беленький. Л.: Медицина, 1963.
3. Дуанбекова Г.Б. Гепатопротекторное действие амидофосфоната цитизина при экспериментальной интоксикации СС1<sub>4</sub> / Г.Б. Дуанбекова // Медицина и экология. 1997. № 2. С. 71–76.
4. Дуанбекова Г.Б. Нарушения окислительного метаболизма при экспериментальных токсических гепатопатиях и их коррекция / Г.Б. Дуанбекова, Е.А. Алимбаев // Медицина и экология. 1999. № 2. С. 66–71.
5. Тугаринова В.Н. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов / В.Н. Тугаринова, В.Е. Миклашевский. М., 1967. 375 с.