



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.16

(21) Номер заявки
201890181

(22) Дата подачи заявки
2016.07.02

(51) Int. Cl. **A61K 31/14** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВОДНОГО РАСТВОРА ДЕКАМЕТОКСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО КОЛОПРОКТИТА

(31) **a201506522; a201606665**

(32) **2015.07.02; 2016.06.17**

(33) **UA**

(43) **2018.06.29**

(86) **PCT/UA2016/000079**

(87) **WO 2017/003403 2017.01.05**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ДЕРКАЧ НАТАЛИЯ МЫКОЛАИВНА
(UA)**

(74) Представитель:
Дунай Д.М. (BY)

(56) Issledovanie antimikrobnai aktivnosti novogo preparata, kotoryi sodержit dekametoksin, i ego effektivnosti na modeli infektsionnogo koloproktita / N.N. Derkach, SIU. Shtrygol, N.I. Filimonova, IU.B. Larianovskaia, O.M. Maliutin // Farmatsevticheskaya mikrobiologiya i klinicheskaya laboratornaya diagnostika: tezisy dokladov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 27-28 November 2014 goda - Kharkov: Natsionalnyi Farmatsevticheskii Universitet, 2014. - S. 36-37, see the whole document

Antinfektsionnaya khimioterapiya salmonelleza / V.P. Maliy, G.K. Palii, D.V. Palii, A.IU. Volianskii // Infektsionnye bolezni. - 2010. - No. 4. - S. 38-41, see abstract; p. 39, left column, last paragraf UA-C2-27543

Effektivnost antisepticheskogo preparata Dekasan / G.K. Palii, V.P. Kovalchuk, N.N. Derkach,

D.V. Palii, A.V. Kryzhanovskaya // Biomedical and biosocial anthropology. - 2010. - No. 15. - p. 8-11, see p. 10, 2nd paragraph

Primenenie antiseptika Dekasana pri gnoinykh infektsiiakh pararektalnoi oblasti / M.P. Zakharash, N.D. Kucher, M.I. Krivoruk, I.A. Yaremchuk // Klinicheskaya khirurgiya. - 2011. - No. 4. - S. 18-20, see the whole document

Antisepticheskii preparat Dekasan v profilaktike i lechenii mestnykh gnoinovospalitelnykh porazhenii / III.I. Feshchenko, N.I. Gumeniuk, A.A. Mukhin, N.N. Nedlinskaya, G.B. Kapitan, V.G. Slabchenko, L.V. Chechel // Ukrainskii khimioterapevticheskii zhurnal. - 2002. - No. 1(13). - P. 63-67, see p. 66, left column, 4th paragraph

DEKASAN [Internet-publikatsiya], URL: <https://web.archive.org/web/20141221035810/http://www.piluli.kharkov.ua/drug/dekasan> (preserved Way Back Machine 21.12.2014, retrieved 25.08.2016)

Obosnovanie effektivnosti antisepticheskogo preparata Dekasan v lechenii bolnykh gnoinovospalitelnykh zabolevaniyami / G.K. Palii, B.P. Kovalchuk, N.N. Derkach, D.V. Palii // Ukrainskii khimioterapevticheskii zhurnal. - 2010. - No. 1-2(23). - P. 78-82, see p. 80, right column, 2nd paragraph

Effektivnost primeneniia dekametoksina u bolnykh khronicheskim gastritom i gastrodoudenitom v sochetanii s zabolevaniyami zhelchevyvodiashchikh putei / I.K. Mokhun, I.K. Vladkovskii, D.G. Lukianchuk, A.A. Shubravskii, V.A. Gaidukov, N.S. Sobolev // Vrachebnoe delo. -1982. - No. 4. - S. 23-26, see the whole document

(57) Изобретение относится к новому применению декаметоксина, а именно к применению водного раствора декаметоксина для лечения инфекционного колoproктита. Техническим решением является пероральное применение декаметоксина для лечения инфекционного колoproктита. Техническим результатом является расширение ассортимента фармацевтически активных веществ для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и кишечных инфекций и возможность эффективного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и кишечных инфекций, в частности инфекционного колoproктита.

Область техники

Техническое решение относится к новому применению декаметоксина, а именно, к пероральному применению водного раствора декаметоксина для лечения инфекционного колитокрита.

Предшествующий уровень техники

Декаметоксин - химическое соединение [1,10-декаметилен-бис-(N,N-диметилментокси-карбонилметил) аммония дихлорид], белый кристаллический порошок со слабым запахом, легко растворимый в воде, по химической структуре и антимикробному действию близкий к этонию. Имеет широкий спектр антимикробного действия на грамположительные (стафилококк, стрептококк, пневмококк), грамотрицательные (гонококк, менингококк) кокки, коринебактерии дифтерии, энтеробактерии, псевдомонады, простейшие, дерматофиты, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, хламидии и вирусы. В процессе применения очень медленно образуются резистентные к декаметоксину варианты микроорганизмов. (<http://compendium.com.ua/akt/68/610/decametoxinum>).

В связи с тем что декаметоксин является поверхностно-активным веществом, он изменяет проницаемость мембраны микробной клетки, приводя к деструкции и гибели микроорганизмов, что обуславливает его бактерицидное действие [Pashynskaya V.A., 2002; Shchetina V.N., 1990]. Антисептическое действие вещества основывается не только на бактерицидной, но и на бактериостатической активности. Бактериостатическое действие обусловлено следующими механизмами:

а) инактивация экзотоксинов микроорганизмов, что было продемонстрировано на возбудителях дифтерии и что позволило в 1994 году рекомендовать декаметоксин для борьбы с эпидемией дифтерии [Ковальчук В.П., 2002];

б) снижение адгезии патогенных микроорганизмов [Жорняк О.И., Стукан О.К., Сухляк В.В., 2010; Жорняк О.И., Стукан О.К., 2010]. Так, например, декаметоксин в концентрации 10 мкг/мл резко снижает адгезию коринебактерии, сальмонелл, стафилококков и эшерихий. Снижение адгезии может достигаться или конкурентным связыванием с бактериальными адгезинами, или с поверхностными рецепторами клеток хозяина;

в) разрушение белков фимбрий, жгутиков, расположенных на поверхности мембран (как известно, главная функция фимбрий - обеспечение адгезии грамотрицательных бактерий к клеткам хозяина, а жгутиков - передвижения микроорганизмов);

г) блокирование функции клеточной стенки (трансмембранный транспорт метаболитов, питание, дыхание), угнетение клеточного дыхания, синтеза белка и деления клетки.

Так, было показано, что декаметоксин блокирует дыхательную цепь синегнойной палочки [Bievskii T.; AN, 1994], что в присутствии декаметоксина значительно снижает активность дегидрогеназ у кишечной палочки, синегнойной палочки, *Micrococcus lysodeikticus* [Shchetina V.N., 1990], дегидрогеназ стафилококка и *Candida albicans* [Мороз В.М., 2002], что свидетельствует об угнетении аэробного окисления глюкозы, сукцината и пирувата, в то время как активность аспартата и аланинаминотрансферазы, напротив, растет [Shchetina V.N., 1990]; формирует комплексы с бактериальной ДНК [Sorokin V.A., 1990; Kukhar V.P., 1989]. Нарушение клеточного метаболизма и деления обеспечивает значительный лечебный эффект без лизиса микробной клетки [Пасечников С.П.; Фещенко Ю.И., 2002].

Декаметоксин применяется для местного лечения заболеваний полости рта (стоматиты, язвенно-некротический гингивит, дистрофично-воспалительная форма пародонтоза I-II степени в стадии обострения), глотки, гортани (при гингивите, кандидозе слизистой оболочки полости рта, фарингите, ларингите, тонзиллитах); для санации полости рта, глотки, носоглотки у носителей патогенного стафилококка, дифтерийной палочки, кандиды; для профилактики вторичной инфекции после хирургических вмешательств в полости рта, зева, гортани; местно также для лечения гнойничковых бактериальных и грибковых заболеваний кожи, микробной экземы, гнойно-воспалительных поражений мягких тканей (абсцессы, карбункулы, флегмоны, фурункулы, гнойные раны, панариции). Также применяется эндобронхиально при абсцессе легких, бронхоэктатических болезнях, кистозной гипоплазии легких, усложненной нагноением, хроническом бронхите в фазе обострения. Местно применяется при проктите и язвенном колите. В офтальмологии в виде глазных капель применяется при конъюнктивите и блефароконъюнктивите и для обработки контактных линз. Декаметоксин применяется также для стерилизации медицинских инструментов, приборов, шовного материала, резиновых перчаток и для химической стерилизации и консервирования костно-сухожильных трансплантатов [<http://uk.wikipedia.org/>].

Нифуроксазид - кишечный антисептик, производное 5-нитрофурана; активный относительно большинства возбудителей кишечных инфекций (в том числе штаммов-мутантов, стойких к другим противомикробным средствам). Проявляет локальное антибактериальное действие в просвете кишечника относительно некоторых видов грамположительных бактерий из семейства *Staphylococcus* и некоторых видов грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*: видов *Yersinia* spp., *Escherichia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. Недостатком средства является то, что в отличие от декаметоксина он не проявляет антибактериального действия на бактерии видов *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa* [<http://compendium.com.ua/info/172054/geideon-richter/nifuroksazid-rikhter>].

Фталазол, как и другие сульфаниламидные препараты, препятствует включению ПАБК в синтез фолиевой кислоты микробной клетки. Это приводит к нарушению образования фолиевой кислоты, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, от которых зависит рост и развитие микроорганизмов. Этот эффект развивается постепенно, потому в микробной клетке есть некоторые запасы ПАБК. Поэтому фталазол нужно вводить в достаточно высоких дозах. В ином случае могут образовываться стойкие штаммы возбудителей, которые не поддаются в дальнейшем действию сульфаниламидных препаратов. Имеет противопоказание: повышена индивидуальная чувствительность до препаратов сульфаниламидного ряда; болезни системы крови; диффузный токсический зоб; хроническая почечная недостаточность; гломерулонефрит; острый гепатит; кишечная непроходимость. И также имеет ряд побочных действий со стороны: нервной системы, сердечно-сосудистой системы, системы крови, органов ЖКТ, дыхательной системы, мочевыделительной системы, аллергические и токсико-аллергические реакции [http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5378.htm].

Фуразолидон - антибактериальное лекарственное средство группы нитрофуранов, синтетическое производное 5-нитрофурурола, что владеет выраженной противомикробной активностью относительно грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в меньшей мере чувствительны к действию препарата грамположительные аэробные микроорганизмы, некоторые простейшие и грибы (в частности грибы рода *Candida*). Фармакологическое действие препарата непосредственно зависит от дозы, при применении невысоких доз фуразолидон предоставляет бактериостатический эффект, при увеличении дозы отмечается выраженная бактерицидная активность. Недостатками этого средства является то, что его нельзя принимать длительно, потому что при длительном применении препарата возможно развитие гемолитической анемии и метгемоглобинемии (преимущественно у новорожденных и грудных детей), а также одышки, кашля, гипертермии и нейротоксических реакций. При применении повышенных доз препарата у пациентов возможно развитие токсических поражений печени, в том числе острого токсического гепатита. Кроме того, возможно развитие полиневрита (нейротоксическое действие) и гематотоксического действия фуразолидона [<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/furazolidonum/>].

Интестопан - препарат обладает антибактериальной и антипротозойной (подавляет жизнедеятельность простейших организмов) активностью и близкий по механизму действия к хлорхинальдолу. Недостатком этого средства является наличие брома в молекуле действующего вещества, которое может привести к опасным побочным действиям на организм [<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/2211/>].

Невзирая на достаточно широкий спектр действия указанных в уровне техники средств для лечения кишечных инфекций микробной и вирусной этиологии, а именно: сальмонеллез, дизентерия, дифтерия, энтерит, гастрит, гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит, бруцеллез, проктит, сигмоидит, колит и проч., существуют некоторые заболевания, которые лечатся лишь хирургическим путем, например инфекционный колпроктит.

Инфекционный колпроктит - это воспаление тканей, которые окружают прямую кишку.

По различным причинам, а иногда и без имеющейся причины в анальном канале образуется микротверстие, через которое инфекция из просвета прямой кишки проникает в окологрямокишечную клетчатку. Развивается воспаление, формируется гнойник, который поневоле раскрывается наружу или в просвет прямой кишки.

После обычного вскрытия гнойника при остром инфекционном колпроктите, без ликвидации его внутреннего отверстия, у 80-98% больных в дальнейшем формируются свищи прямой кишки (хронический инфекционный колпроктит).

Острый инфекционный колпроктит обычно начинается остро, клиническая картина достаточно ярка: появляется ухудшение общего состояния, слабость, недомогание, повышение температуры тела, озноб, боли в области заднего прохода и промежности. В зоне заднего прохода образуется небольшая болезненная припухлость, из которой позже развивается гнойник, который может находиться как непосредственно под кожей промежности, так и глубоко между мышцами промежности и ягодиц.

Если своевременно не проводят адекватное лечение, воспаление распространяется на смежные клетчаточные пространства, происходит прорыв гнойника в прямую кишку, или наружу через кожу промежности. Боли стихают, снижается температура тела, улучшается общее положение больного, но прорыв гнойника не приводит к полному выздоровлению, болезнь продолжает прогрессировать с формированием новых свищей прямой кишки (хронический инфекционный колпроктит).

Лечение острого инфекционного колпроктита - только хирургическое. Все без исключения пациенты нуждаются в экстренной хирургической помощи.

Основные принципы операции:

- 1) вскрытие и дренирование гнойника;
- 2) ликвидация его внутреннего отверстия, через которое полость гнойника сообщается с прямой кишкой.

Операция проводится под наркозом.

После операции проводят перевязки, назначают антибиотики, витамины, средства, которые повышают иммунитет.

Вскрытие гнойника не является радикальной операцией: после нее, как правило, возникают повторные нагноения (формируется хронический инфекционный колопроктит). Причина такого явления в сохранении воспалительного канала (свища) между прямой кишкой и окружающими тканями. При этом происходит повторное заражение кишечной флорой через внутреннее отверстие свища, который постоянно поддерживает воспалительный процесс.

Для полного лечения необходима повторная операция - радикальная, потому что приводит к полному выздоровлению. В результате такой операции связь между полостью кишки и гнойника ликвидируется.

Длительное существование воспалительного очага в промежности ведет к появлению раздражительности, бессонницы, головной боли, снижается работоспособность, возможно развитие неврастении, импотенции. Промедление ухудшает не только общее положение больного, но и прогноз, поскольку повышается вероятность распространения гнояного процесса по клетчаточным пространствам таза, разрушения мышечных структур сфинктера, тазового дна и стенки прямой кишки.

На сегодняшний день единственный метод лечения больных со свищами прямой кишки - радикальная операция, когда кроме вскрытия гнойника ликвидируется внутреннее отверстие, которое стало собственным источником этого заболевания [<http://www.doctor-maximov.ru/paraproktit/>].

Как отмечено выше, лечение острого инфекционного колопроктита возможно только хирургическим путем, во время операции осуществляется лишь механическое устранение гнойника и источника воспаления, выполняется дренирование гноя антисептическими средствами. Но это приводит лишь к частичному выздоровлению пациента, потому что микробы, которые находятся в просвете отделов ЖКТ, могут легко попасть к уже поврежденному участку, который лишь начинает заживать, и это может привести к возобновлению воспалительного процесса и переходу острой формы заболевания к хронической.

Именно, для того чтобы избежать попадания бактерий из других отделов ЖКТ, является целесообразным использование средств, которые имеют антимикробные свойства не только как местное средство, но и как пероральное средство, которое будет уничтожать патогенную микрофлору в просвете всех отделов ЖКТ, которая может спровоцировать возобновление заболевания. Преимуществом перорального применения фармацевтически активного вещества является то, что его действие распространяется на все участки ЖКТ, потому что окутывает все слизистые оболочки при прохождении вещества от ротовой полости к прямой кишке, а не какой-то конкретный участок, как при использовании местно действующих средств. Следует отметить также то, что при использовании средств местного действия человек нуждается в помощи специалиста или специальных средствах для проведения манипуляции, что, безусловно, усложняет лечение заболевания. В этом случае пероральное введение имеет очень существенное преимущество, потому что не нуждается в посторонней помощи и может осуществляться больным самостоятельно и даже в домашних условиях.

Анализ публикаций на тему применения декаметоксина показал, что он никогда не использовался как средство для перорального введения. Известные методы использования данного антисептика ограничивались лишь на краткосрочном действии декаметоксина на поверхности кожи или слизистых оболочек. Эти методы включают ингаляции, полоскания, санацию, дренаж растворами декаметоксина, примочки, нанесения мазей, гелей, паст, которые включают декаметоксин как один из компонентов.

Причиной того, что декаметоксин не использовался в качестве перорального лекарственного средства, может быть отсутствие информации об острой токсичности декаметоксина, хронической и специфической токсичности при длительном энтеральном введении декаметоксина, возможное местнораздражающее и аллергизирующее действие, его всасываемость и влияние на активность холинэстеразы крови, также является неопределенной эффективность декаметоксина как антимикробного средства *in vivo*, также основная причина неиспользования декаметоксина - это принадлежность его к ПАВам. Таким образом, есть стойкое убеждение относительно использования декаметоксина исключительно как ПАВ, т.е. для обработки поверхностей, не для внутреннего введения. Еще одной причиной неиспользования декаметоксина как внутреннего средства является его очень горький и неприятный вкус.

Раскрытие изобретения

Задачей технического решения является совершенствование лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и кишечных инфекций микробной и вирусной этиологии, в частности совершенствование лечения такого заболевания, как инфекционный колопроктит. Также задачей этого технического решения является расширение ассортимента фармацевтически активных веществ для лечения такого заболевания желудочно-кишечного тракта, как инфекционный колопроктит. Еще одной задачей представленного технического решения является расширение ассортимента фармацевтически активных веществ для лечения инфекционного колопроктита без хирургического вмешательства.

Задача решается пероральным применением водного раствора декаметоксина с концентрацией 0,02-0,2 мас. % для лечения инфекционного колопроктита.

Кроме того, водный раствор декаметоксина может быть применен в составе фармацевтической композиции.

Авторами технического решения было предложено новое применение декаметоксина - применение для лечения инфекционного колoproктита, исходя из проявленного им антимикробного действия на широкий спектр микробов, которые вызывают заболевание желудочно-кишечного тракта. Для этого были проведены исследования относительно его токсичности при пероральном введении и относительно изучения его действия на ряд микроорганизмов, что вызывают заболевания желудочно-кишечного тракта. В результате были изучены новые свойства декаметоксина и его влияние на болезни, которые раньше не подлежали медикаментозному лечению, и доказана возможность его использования перорально благодаря отсутствию токсического действия его на организм.

Краткое описание чертежей

Для определения эффективности и безопасности использования декаметоксина перорально для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта были проведены исследования, результаты которых предоставлены дальше в виде схемы, графиков и таблиц. Схемы и графики изображены на фиг. 1-4.

Фиг. 1 - схема способа определения антихолинэстеразной активности ингибиторов по неизрасходуванному ацетилхолину с использованием индикаторной реакции присоединительного окисления п-фенетидина (хромоген) пероксидом водорода, в котором использовано в качестве индикаторной реакции на ацетилхолин окисление п-фенетидина перуксусной кислотой, образованной в начальной реакции пергидролиза (с избытком пероксида водорода), что позволяет контролировать активность фермента холинэстеразы в присутствии экзогенного ингибитора - декаметоксина (ингибитор).

Фиг. 2 - график с кинетическими кривыми присоединительного окисления п-фенетидина пероксидом водорода в присутствии ацетилхолина (далее сокращенно АХ) - это контрольная проба, АХ + холинэстеразы (далее сокращенно ХЭ) - это холостая проба, смеси (ХЭ + декаметоксин) + АХ - это калибровочная проба, смеси (ХЭ + перфузат) + АХ - это испытываемая проба.

Фиг. 3 - график с кинетическими кривыми присоединительного окисления п-фенетидина пероксидом водорода в присутствии АХ - это контрольная проба, смеси АХ и эндогенной ХЭ плазмы крови кролей контрольной группы, через 30 и 60 мин после введения 0,9% раствора натрия хлорида.

Фиг. 4 - график с кинетическими кривыми присоединительного окисления п-фенетидина пероксидом водорода в присутствии АХ - это контрольная проба, смеси АХ и эндогенной ХЭ плазмы крови кролей опытной группы, через 30 и 60 мин после введения раствора декаметоксина.

Вариант (варианты) осуществления изобретения

Для определения безопасности использования декаметоксина перорально для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (далее сокращенно ЖКТ), авторами были проведены следующие исследования.

1. Исследование способности декаметоксина к всасыванию из желудочно-кишечного тракта (резорбтивное действие) путем определения его концентрации в перфузате кишечника *in situ* и влиянию на активность ХЭ крови при оральном введении.

Опыты выполняли на пяти белых рандомизированных крысах-самцах и на восьми кроликах породы шиншилла.

Изолированный участок кишки перфузировали раствором декаметоксина концентрацией 0,02-0,2%, в течение 30 мин. В перфузате определяли содержание декаметоксина по реакции ингибирования экзогенной ХЭ. Сравнивали степень ингибирования реакции в присутствии перфузата и раствора декаметоксина с концентрацией 0,02 мас.%, что позволило определить содержание последнего в перфузате. Снижение концентрации декаметоксина в перфузате по сравнению с таким в исходном растворе указывает на всасывание этого соединения в кишечнике крыс.

В экспериментальной группе кролей способность раствора декаметоксина всасываться в кровь определяли по влиянию на активность ХЭ через 30 и 60 мин после однократного перорального введения в дозе 6 мл/кг, который отвечает 1,2 мг/кг декаметоксина. Пробы крови брали до, через 30 и 60 мин после введения раствора декаметоксина. Животным контрольной группы вместо раствора декаметоксина вводили 0,9% раствор натрия хлорида.

В качестве индикаторной реакции на ацетилхолин использовали реакцию окисления п-фенетидина перуксусной кислотой ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$), образованной *in situ* во вспомогательной реакции пергидролиза (с избытком пероксида водорода) ацетилхолина субстрата ферментативной реакции. Схема этого метода представлена на фиг. 1. Использован раствор ХЭ 200 АО/мл (ацилгидролаза сыворотки крови коня К.Ф.3.1.1.8 НПО "Биомед", Россия VI кл, флакон по 80 мг с активностью 25 АО/мг) и раствор субстрата ацетилхолин. Определения проводили спектрофотометрически при 358 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Скорость данной реакции характеризует тангенс угла наклона прямолинейного начального участка кинетической кривой после индукционного периода в координатах "оптическая плотность продукта окисления п-фенетидина - час".

Активность ХЭ в крови кроликов определяли описанным выше энзимо-кинетическим методом. Снижение активности ХЭ через 30 и 60 мин после введения животным раствора декаметоксина в сравнении с исходной и такой у животных контрольной группы служило маркером всасывания декаметоксина в

желудочно-кишечном тракте.

Результаты исследования представлены на фиг. 2-4 и в табл. 1-3. Значение тангенса угла наклона испытуемых проб и результаты количественного определения содержащего декамтоксина в перфузате кишечника крыс представлены в табл. 1. Разница значений тангенсов угла наклона кривой контрольной и холостой пробы - это диапазон, который отображает относительное изменение активности ХЭ от условных 100% (холостая проба) до 0% (контрольная проба).

Содержание декамтоксина в растворе представляет 0,200 мг/мл, в перфузате - $0,195 \pm 0,003$ мг/мл. Статистически значимые отличия между содержанием декамтоксина в исходном растворе и перфузате кишечника крыс отсутствуют. Это свидетельствует о том, что декамтоксин не всасывается в кишечнике.

В табл. 2 приведены полученные в опыте значения тангенсов угла наклона кинетических кривых проб и изменения тангенса угла наклона кинетической кривой, которая отвечает изменению активности холинэстеразы на 1%, под воздействием 0,02 мас.% раствора декамтоксина. Исходная активность ХЭ, определенная в плазме крови кролей к введению раствора декамтоксина, принята за 100%.

Таблица 1

Изучение содержания декамтоксина в перфузате кишечника крыс

Исследуемые вещества	№ п/п животного	tgα, тангенс угла наклона кинетической кривой	Содержание декамтоксина в пробе		Среднее значение содержания, мг/мл
			%	мг/мл	
Аликвота перфузата кишечника крыс	1	0,0215	0,019	0,185	$0,195 \pm 0,003$
	2	0,0232	0,020	0,199	
	3	0,0229	0,020	0,197	
	4	0,0234	0,020	0,201	
	5	0,0225	0,019	0,193	
Раствор декамтоксина	—	0,0233	0,020	0,200	0,200

Таблица 2

Значение тангенсов угла наклона кинетических кривых проб и изменения тангенса угла наклона кинетической кривой, которая отвечает изменению активности холинэстеразы на %

№ п/п	Значение tgα, тангенс угла наклона кинетической кривой				Δtg 1%
	Контрольная проба, tgα _к	Исходное состояние (холостая проба), tgα ₀	Через 30 мин. после введения раствора декамтоксина, tgα ₃₀	Через 60 мин. после введения раствора декамтоксина, tgα ₆₀	
	0,0677	—	—	—	—
Контрольная группа (животные, которые получали 0,9% раствор натрия хлорида)					
1	—	0,0305	0,0274	0,0280	0,000372
2	—	0,0307	0,0278	0,0303	0,000370
3	—	0,0305	0,0281	0,0317	0,000372
4	—	0,0306	0,0273	0,0301	0,000371

Продолжение табл. 2

№ п/п	Значение tgα, тангенс угла наклона кинетической кривой				Δtg 1%
	Контрольная проба, tgα _к	Исходное состояние (холостая проба), tgα ₀	Через 30 мин. после введения раствора декамтоксина, tgα ₃₀	Через 60 мин. после введения раствора декамтоксина, tgα ₆₀	
	—	—	—	—	—
Исследуемая группа (животные, которые получали 0,02% раствор декамтоксина)					

1	–	0,0284	0,0273	0,0297	0,000393
2	–	0,0313	0,0237	0,0299	0,000364
3	–	0,0316	0,0313	0,0276	0,000361
4	–	0,0273	0,0237	0,0316	0,000404

Результаты определения активности ХЭ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Изменение активности холинэстеразы плазмы кроликов
в эксперименте под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина

Условия опыта, растворы	№ п/п	Активность холинэстеразы плазмы кроликов до и после введения раствора декаметоксина, %			Изменение активности холинэстеразы относительно исходного состояния после введения раствора декаметоксина, %	
		исходная	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 30 мин	Через 60 мин
0,9% раствор натрия хлорида	1	100	108,3	106,7	8,33	6,72
	2	100	107,8	101,1	7,84	1,08
	3	100	106,5	96,8	6,45	–3,23
	4	100	108,9	101,3	8,89	1,35
	Среднее	100	107,8±0,5	101,5±2,0	7,88±1,48	1,48±2,04
Раствор декаметок- сина	1	100	102,8	96,7	2,80	–3,31
	2	100	120,9	103,8	20,88	3,85
	3	100	100,8	111,1	0,83	11,08
	4	100	108,9	89,4	8,91	–0,64
	Среднее	100	108,4±4,5	100,2±4,7	8,36±4,52	0,24±4,67

Статистически значимых отличий активности фермента плазмы кроликов после введения раствора декаметоксина между контрольной и опытной группами не выявлено. Это свидетельствует об отсутствии всасывания декаметоксина из желудочно-кишечного тракта кроликов, который подтверждает вышеприведенные данные об отсутствии его всасывания из тонкой кишки крыс. Результаты исследований относительно воздействия раствора декаметоксина с концентрацией 0,2 мас.% имели приблизительно такие же результаты, как и для раствора декаметоксина с концентрацией 0,02 мас.%, потому для экономии эти данные не приведены.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что применение декаметоксина перорально является безопасным - потому что он практически не всасывается в ЖКТ, действует лишь в просвете кишечника и не влияет на жизнедеятельность других систем органов.

Все исследования проводились на основе раствора декаметоксина в воде, для представления в материалах заявки выбраны концентрации с вариацией 0,02-0,2 мас.%, однако для лечения разных степеней болезней ЖКТ и кишечных инфекций микробной и вирусной этиологии перорально могут быть использованы другие концентрации, поэтому эти примеры приведены лишь для иллюстрации результатов исследований.

2. Исследование параметров острой токсичности раствора декаметоксина.

Изучение острой токсичности раствора декаметоксина при пероральном введении проводили также на беспородных крысах обоего пола (n=60) и беспородных мышах обоего пола (n=72) с определением полулетальной дозы (ЛД₅₀). Пероральное введение крысам максимально допустимого объема (5 мл) раствора декаметоксина подтвердило отсутствие интоксикации в животных и невозможность установления ЛД₅₀. Определение ЛД₅₀ раствора декаметоксина на крысах (результаты исследования предоставлены в табл. 4) показало, что величина ЛД₅₀ раствора декаметоксина находится в интервале доз 500-750 мг/кг для крыс и после дополнительного исследования составила 586 мг/кг при внутрижелудочном введении. В соответствии с общепринятой классификацией, раствор декаметоксина при однократном внутрижелудочном введении крысам относится к IV классу малотоксичных веществ (500 мг/кг < ЛД₅₀ < 5000 мг/кг).

Таблица 4

Заключительное исследование острой токсичности
раствора декаметоксина на крысах при внутрижелудочном введении

№ п/п	Доза, мг/кг	Количество животных	Наблюдаемый эффект, Погибшие животные / количество животных
1	398	3	0/3
2	500	3	1/3
3	750	3	2/3
4	1000	3	2/3
5	1580	3	3/3

Определение влияния на функциональное состояние организма однократного внутрижелудочного введения токсической дозы раствора декаметоксина, которая не вызывает гибель (400 мг/кг), проводили на 12 животных, после чего за животными наблюдали в течение 14 дней.

Оценивали общее положение животных, летальность, динамику массы тела, а по окончании опыта после выведения животных из эксперимента проводили макроскопическую оценку состояния внутренних органов и систем и рассчитывали коэффициенты массы внутренних органов, гистологическое исследование внутренних органов на 2 и 14 сутки после введения декаметоксина. Анализируя полученные макро- и микроскопические данные, можно сделать вывод, что одноразовое внутрижелудочное введение раствора декаметоксина в дозе 400 мг/кг приводит в ранние сроки наблюдения (через 2 дня) к развитию признаков раздражения слизистой оболочки желудка, реактивным сдвигам в тимусе, некоторому напряжению адренкортикоцитов пучковой зоны коры и хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, незначительному снижению защитных возможностей слизистой оболочки тонкой кишки. Эти изменения носят временный характер и через 14 дней после внутрижелудочного введения раствора декаметоксина в дозе 400 мг/кг морфологические нарушения в перечисленных выше тканевых структурах не регистрируются. Со стороны других органов и систем видимых изменений ни в один из сроков исследования не выявлено. Результаты исследования представлены в табл. 5, 6.

Таблица 5

Динамика массы тела крыс обоего пола (г) после одноразового
внутрижелудочного введения токсической дозы раствора декаметоксина

Условия опыта	Исходные данные	3 дня	7 дней	14 дней
Самцы				
Интактный контроль	188±3	190±5	194±4	202±2
Декаметоксин, 400 мг/кг	190±4	192±4	196±4	204±3
Самки				
Интактный контроль	189±5	193±4	196±4	204±5
Декаметоксин, 400 мг/кг	191±6	195±6	198±5	205±5

Пероральное введение крысам максимально допустимого объема декаметоксина (0,02 мас.% раствора) подтвердило отсутствие интоксикации у животных. ЛД₅₀ раствора декаметоксина (586 мг/кг) позволяет отнести декаметоксин к IV классу малотоксичных соединений (500 мг/кг < ЛД₅₀ < 5000 мг/кг). Выявленные морфологические изменения при введении раствора декаметоксина в дозе 400 мг/кг (максимальная токсическая доза, которая не вызывает гибель животных) носят временный характер и через 14 дней не регистрируются. Исследование относительно воздействия раствора декаметоксина с концентрацией 0,2 мас.% показали его ЛД₅₀ в 734 мг/кг, что позволяет отнести декаметоксин к IV классу малотоксичных соединений (500 мг/кг < ЛД₅₀ < 5000 мг/кг), кроме того, выявлены морфологические изменения при введении раствора декаметоксина в дозе 400 мг/кг (максимальная токсическая доза, которая не вызывает гибель животных) носят временный характер и через 14 дней не регистрируются.

Полученные данные свидетельствуют о том, что декаметоксин в виде 0,02 мас.% раствора и 0,2 мас.% раствора при пероральном введении является относительно безопасным.

Таблица 6

Коэффициенты массы внутренних органов крыс (г/100 г)
 обоего пола после однократного внутрижелудочного введения
 токсической дозы раствора декаметоксина

Органы		Самцы		Самки	
		Интактный контроль	Декаметоксин, 400 мг/кг	Интактный контроль	Декаметоксин, 400 мг/кг
Печень		2,99±0,09	3,04±0,09	3,13±0,13	2,99±0,14
Почки	правая	0,36±0,01	0,37±0,01	0,38±0,01	0,38±0,01
	левая	0,35±0,01	0,36±0,01	0,38±0,01	0,38±0,01
Сердце		0,39±0,01	0,40±0,01	0,39±0,01	0,36±0,02
Легкие		0,79±0,01	0,79±0,01	0,79±0,00	0,78±0,01
Селезенка		0,59±0,01	0,58±0,01	0,59±0,00	0,59±0,00
Надпочечники		0,041±0,002	0,044±0,001	0,044±0,001	0,043±0,001
Тимус		0,078±0,003	0,083±0,001	0,084±0,001	0,083±0,001
Семен- ники	Правый	0,58±0,01	0,57±0,01	—	—
	Левый	0,57±0,01	0,58±0,01	—	—

Были проведены исследования возможных проявлений местнораздражающего, алергизирующего действия декаметоксина. Изучение местнораздражающего действия при субконъюнктивном введении проводили на кролях породы шиншилла (n=9) и при пероральном введении - на беспородных крысах обоего пола (n=48) со следующим патоморфологическим исследованием слизистой оболочки желудка и кишечника. Растворы декаметоксина 0,02 и 0,2 мас.%, в объеме 0,01 мл вводили в конъюнктивный мешок правого глаза кролика. Левый глаз служил контролем, в него в аналогичном объеме вводили дистиллированную воду. Результаты исследований представлены в табл. 7 и 8 (примечание: 0 - реакция у животных отсутствует; n=3 - количество животных).

Таким образом, было определено, что 0,02 и 0,2 мас.% растворы декаметоксина при местном применении в терапевтической дозе не оказывают местнораздражающего действия на слизистые оболочки лабораторных животных.

Исследование местнораздражающего действия декаметоксина (0,02 и 0,2 мас.% растворы) при пероральном введении изучали в рамках исследования хронической токсичности и проводили на крысах, которым внутрижелудочно вводили декаметоксин в дозах 3 мл/кг и 30 мл/кг в течение 28 суток ежедневно. Ежедневно оценивали летальность, поведение, активность, потребление еды и воды.

Таблица 7

Результаты изучения влияния раствора декаметоксина на состояние глаз
 у кроликов при местном применении, n=3

Условия экспери- мента	Количество, мл/животное	Роговая оболочка глаза										Радужная оболочка глаза				
		Замутнения (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Площадь повреждения роговой оболочки (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Оценка (количество животных с реакцией)/общее количество животных				
		15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час
Декаме- токсин	0,01	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

0,02% раствор (правый глаз)																
Дистилли- рованная вода (левый глаз)	0,01	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Декаме- токсин, 0,02% раствор (правый глаз)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0

Продолжение табл. 7

Условия экспери- мента	Слизистая оболочка глаза															Об- щие коли- чес- тво баллов для каж- дого живот- ного
	Покраснение (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Хемоз (отек) (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Выделения (количество животных с реакцией)/общее количество животных					
	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	
Дистилли- рованная вода (левый глаз)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0

Таблица 8

Результаты изучения влияния раствора декаметоксина на состояние глаз
у кроликов при местном введении, n=3

Условия экспери- мента	Количество, мл/животное	Роговая оболочка глаза										Радужная оболочка глаза				
		Замутнения (количество животных с реакцией)/ общее количество животных					Площадь повреждения роговой оболочки (количество животных с реакцией)/ общее количество животных					Оценка (количество животных с реакцией)/ общее количество животных				
		15 мин	1 час	24 г час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час
Декаме- токсин 0,2% раствор (правый глаз)	0,01	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

Продолжение табл. 8

Условия эксперимента	Слизистая оболочка глаза															Общие количество баллов для каждого животного
	Покраснение (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Хемоз (отек) (количество животных с реакцией)/общее количество животных					Выделения (количество животных с реакцией)/общее количество животных					
	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	15 мин	1 час	24 час	48 час	72 час	
Дистиллированная вода (левый глаз)	0,01	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Декаметоксин, 0,2% раствор	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0
(правый глаз)																
Дистиллированная вода (левый глаз)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0

Морфологические исследования пищевода, желудка, тонкой, толстой и прямой кишок через 28 дней показали отсутствие любых изменений со стороны ЖКТ, что подтверждает отсутствие раздражающего действия 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина на перечисленные органы крыс.

Вывод. Таким образом, препарат в виде 0,02-0,2 мас.% раствора декаметоксина при длительном (28 дней) пероральном введении не оказывает местнораздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ лабораторных животных в терапевтической дозе.

3. Изучение аллергизирующего действия декаметоксина проводили при пероральном пути введения на морских свинках (n=60) и при парентеральном пути введения на мышах (n=40) с использованием тестов "активная кожная анафилаксия", "конъюнктивная проба", "гиперчувствительность замедленного типа".

а) Испытание декаметоксина на модели активной кожной анафилаксии (АША) на морских свинках (n=30) показало отсутствие реакции (см. табл. 9). Модель АША являет собой реакцию капилляров кожи на месте внутрикожного введения антигена (в данном случае 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина) активно сенсибилизированным морским свинкам. Внутривенное введение раствора красителя, который легко разносится кровью по всему организму, и за счет выхода из кровяного русла в месте воспаления ткани (внутрикожного введения антигена) образует синее пятно. Отсутствие реакции показало, что декаметоксин не является потенциальным аллергеном, поскольку при пероральном введении в дозе 3 мл/кг и 30 мл/кг не вызывает сенсибилизации организма и развития анафилактической реакции немедленного типа.

Таблица 9

Определение аллергизирующего действия 0,2 мас. % раствора декаметоксина на модели "Активная кожная анафилаксия", Me (Q₂₅; Q₇₅)

Группы животных	Доза, мл/кг	n	Площадь окрашенного пятна, мм ²	Критерий Краскела-Уолиса
контроль	–	10	7,1(0; 12,6)	p=0,15
0,2% раствор декаметоксина	3	10	0 (0; 0)	
0,2% раствор декаметоксина	30	10	7,1 (7,1; 19,6)	

б) Изучение аллергизирующего действия 0,02 и 0,2 мас. % растворов декаметоксина в тесте "Конъюнктивная проба" на морских свинках (n=30) показало отсутствие аллергической воспалительной реакции слизистой оболочки глаза (см. табл. 10). Выразительность офтальморекции зависит от способности аллергена (исследуемого препарата) сенсibilизировать организм и в месте введения завершающей дозы резко увеличивать проницаемость стенок капиллярных сосудов и вызывать, таким образом, отек тканей в месте введения антигена.

Сенсibilизированным перорально животным на 10-, 20- и на 30-й день проводили тестирование: вводили под верхнее веко животных 1 каплю исследуемого препарата, в концентрации, которая не вызывала у интактных животных местнораздражающего действия. Вторым глазом служил контролем. Через 15 мин, 1 ч (реакция гиперчувствительности немедленного типа) и 24 ч (гиперчувствительность замедленного типа) проводили оценку выраженности офтальморекции по бальной шкале (от 0 до 3 - от отсутствия реакции к покраснению всей конъюнктивы). Как свидетельствуют данные таблицы 10, у всех животных опытных групп наблюдали отсутствие аллергической воспалительной реакции слизистой оболочки глаза. Растворы декаметоксина 0,02 и 0,2 мас. % в дозах 3 и 30 мл/кг не вызывают сенсibilизацию организма и развитие аллергической реакции мгновенного и замедленного типа в тесте "Конъюнктивная проба"

Таблица 10

Определение аллергизирующего действия 0,2 мас. % раствора декаметоксина в тесте "Конъюнктивная проба", Me (Q₂₅; Q₇₅)

Группы животных	Доза, мл/кг	n	Выраженность офтальморекции, мм			Выраженность офтальморекции, мм			Выраженность офтальморекции, мм		
			10 сутки			20 сутки			30 сутки		
			15 мин	1 ч	24 ч	15 мин	1 ч	24 ч	15 мин	1 ч	24 ч
Контроль	–	10	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)
0,2% раствор декаметоксина	3	10	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)
0,2% раствор декаметоксина	30	10	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)

в) Изучение аллергизирующего действия 0,02 и 0,2 мас. % растворы декаметоксина в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГСТ) на мышах (n=40) в дозе 1,3 и 13 мг/кг, не сенсibilизирует организм животных и не вызывает развитие аллергического воспаления, которое протекает по замедленному типу гиперчувствительности. Данная реакция позволяет выявить способность исследуемого вещества сенсibilизировать лимфоциты-эффекторы, что приводит к выбросам из них медиаторов, под действием которых происходит инфильтрация ткани клеточными элементами и локальный отек. Сенсibilизированным животным через 5 сутки в подушечку задней правой лапы (опытной) вводили 40 мкл суспензии исследуемого раствора декаметоксина в растворе Хенкса. В подушечку левой лапы (контроль-

ной) - эквивалентный объем раствора Хенкса. Через 24 ч определяли местную воспалительную реакцию, которую оценивали за разницей массы опытной (Рд) и контрольной (Рк) лап. Количественную оценку реакции излагали индексом реакции (ИР) (см. табл. 11).

Таблица 11
Изучение алергизирующих свойств 0,2 мас. % раствора декаметоксина в реакции ГСТ, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Группы животных	Сенсибилизирующая доза, мг/кг	Завершающая доза, мг/кг	n	Индекс реакции (ИР), % критерий Манна-Уитни
Не сенсибилизированный контроль	—	1,3	9	5,0(3,8;9,7)
Декаметоксин	1,3	1,3	8	2,9(1,7;7,0) p=0,29
Не сенсибилизированный контроль	—	13	7	33,1(9,0;38,6)
Декаметоксин	13	13	10	34,8(29,6;45,0) p=0,21

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение раствора декаметоксина в дозе 1,3 и 13 мг/кг, не сенсибилизирует организм животных и не вызывает развитие аллергического воспаления, которое протекает по замедленному типу гиперчувствительности. Таким образом, в реакции ГСТ на мышцах установлено, что раствор декаметоксина при парентеральном введении не проявляет алергизирующих свойств.

Следовательно, декаметоксин в виде 0,02 и 0,2 мас. % растворов для перорального введения не оказывает местнораздражающего действия на слизистые оболочки лабораторных животных при местном и пероральном введении в терапевтической дозе. Анализ результатов изучения потенциального алергизирующего действия декаметоксина в виде 0,02-0,2 мас. % растворов для орального введения свидетельствует об отсутствии алергизирующих свойств.

4. Были проведены исследования параметров хронической и специфичной токсичности декаметоксина в условиях продолжительного энтерального введения, в том числе влияние на иммунную систему, мутагенные, гонадо-, эмбриотоксические и тератогенные свойства.

Изучение хронической токсичности при пероральном введении в дозах 3 мл/кг (0,6 мг/кг по декаметоксину, условно-терапевтическая доза) и в 10 раз ее превышающей - 30 мл/кг (6 мг/кг по декаметоксину) в течение 1 месяца проводили на беспородных крысах обоего пола (n=36) с исследованием внешних интегральных показателей, клинко-лабораторных показателей (гематологических, биохимии крови, свертывания крови, выделительной функции почек, патоморфологических исследований). Результаты исследований представлены в табл. 12-28.

Таблица 12
Летальные результаты у лабораторных крыс после внутрижелудочного введения 0,2 мас. % раствора декаметоксина при длительном наблюдении

№ группы	Экспериментальные группы	Доза, мл/кг	Вызванный эффект, погибшие животные / количество животных	
			самцы	самки
1	Контроль (растворитель)	30	0/8	0/8
2	0,2% раствор декаметоксина	3	0/8	0/8
3	0,2% раствор декаметоксина	30	0/8	0/8

Таблица 13

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на массу тела (г) крыс самцов ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Сроки исследования	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Исходное состояние	257±8	260±9	259±5
1 неделя	266±9	271±10	272±7
2 неделя	276±9	280±11	281±9
3 неделя	285±10	287±11	289±9
4 неделя	296±11*	303±12*	316±10*

Таблица 14

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на массу тела (г) крыс самок ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Сроки исследования	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Исходное состояние	231±4	229±4	229±5
1 неделя	240±4	239±4	233±5
2 неделя	245±3	245±4	238±6
3 неделя	252±5*	252±3*	243±5
4 неделя	253±3*	254±7*	249±5*

Примечание: * Отклонения значимы относительно выходных данных, $p < 0,05$.

Таблица 15

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на показатели функционального состояния ЦНС крыс самцов в тесте открытого поля ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Количество пересеченных квадратов	13,63 (5÷34)	12,00 (4÷24)	12,63 (4÷26)
Количество вертикальных стоек	1,50 (0÷4)	3,50 (0÷8)	1,13 (0÷3)
Количество обследованных			
отверстий	5,50 (3÷9)	9,63 (2÷18)	5,75 (3÷11)
Количество дефекаций	1,63 (0÷5)	2,38 (0÷6)	0,88 (0÷3)
Количество уринаций	1 (0÷3)	2,75 (0÷15)	0,50 (0÷2)
Количество умываний	0,50 (0÷3)	0,25 (0÷1)	0,00 (0÷0)
Сумма всех активностей	23,75 (13÷51)	32,13 (7÷67)	20,88 (9÷38)

Таблица 16

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на показатели функционального состояния ЦНС крыс самок в тесте открытого поля ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Количество пересеченных квадратов	12,87 (3÷23)	11,25 (4÷21)	9,50 (7÷15)
Количество вертикальных стоек	4,25 (1÷8)	4,00 (1÷7)	3,75 (0÷5)
Количество обследованных отверстий	7,38 (5÷11)	5,13 (2÷10)	6,13 (3÷10)
Количество дефекаций	0,88 (0÷3)	1,38 (0÷4)	0,88 (0÷2)
Количество уринаций	0,25(0÷1)	1,00 (0÷4)	0,25 (0÷1)
Количество умываний	0,50 (0÷2)	0,63 (0÷2)	0,75 (0÷3)
Сумма всех активностей	26,13 (13÷40)	23,38 (12÷41)	21,25 (16÷27)

Таблица 17

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на гематологические показатели у крыс самцов ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$, $(\bar{X} \pm s_x)$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
гемоглобин, г/л	155,8±3	139,9±5	146,8±5
эритроциты, $10^{12}/л$	6,8±0,2	6,3±0,2	6,7±0,1
лейкоциты, $10^9/л$	15,6±1,1	15,1±1,7	14,5±0,8
<i>Лейкоцитарная формула, %:</i>			
нейтрофилы	0,0(0+0)	0,3(0+1)	0,2(0+1)
нейтрофилы	18,3(10+27)	33,2(17+60)	26,7(17+51)
эозинофилы	1,8(0+5)	3,2(1+5)	3,3(0+8)
лимфоциты	79,2(72+87)	68,7(61+79)	69,3(46+77)
моноциты	0,7(0+1)	0,5(0+2)	0,5(0+1)

Таблица 18

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на гематологические показатели у крыс самок ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$, $(\bar{X} \pm S_x)$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
гемоглобин, г/л	158,2±2,5	156,6±2,9	151,4±3,8
эритроциты, 10 ¹² /л	6,1±0,2	5,7±0,1	5,6±0,1
лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2±1,3	8,6±0,6	8,4±0,3
<i>Лейкоцитарная формула, %:</i>			
нейтрофилы	0,2(0+1)	0,0(0+0)	0,0(0+0)
палочкоядерные нейтрофилы	29,3(23+40)	24,0(14+33)	29,0(20+40)
сегментоядерные эозинофилы	3,8(2+7)	3,2(1+6)	6,0(1+10)
лимфоциты	66,2(54+75)	72,2(63+82)	64,5(53+74)
моноциты	0,5(0+2)	0,7(0+3)	0,5(0+1)

Таблица 19

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на биохимические показатели сыворотки крови у крыс самцов ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Общий белок, г/л	71,83±1,03	69,82±0,66	71,76±1,48
Альбумины, %	34,66±1,58	23,35±1,43*	26,51±1,97*
Глобулины, %	α ₁	5,72±0,94	6,37±0,62
	α ₂	14,4±1,37	16,08±1,10
	β	13,08±0,62	15,90±1,48
	γ	11,18±1,13	12,45±1,05
АсАТ, ммоль/л·час	0,83±0,04	0,90±0,03	0,84±0,05
АлАТ, ммоль/л·час	0,69±0,02	0,72±0,03	0,65±0,04
Креатинин, ммоль/л	0,1222±0,010	0,117±0,003	0,124±0,007
Мочевина, ммоль/л	3,98±0,13	4,37±0,16	4,60±0,59
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	6,99±0,82	7,47±0,95	7,93±0,74
Глюкоза, ммоль/л	6,84±0,21	6,66±0,17	6,50±0,22
Холестерин, ммоль/л	1,06±0,18	0,94±0,14	1,21±0,13
Общие липиды	1,85±0,10	1,68±0,13	1,69±0,14
Хлориды, ммоль/л	86,54±3,34	93,32±7,41	82,57±2,91

* Отклонения значимы относительно контроля, p<0,025.

Таблица 20

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на биохимические показатели сыворотки крови у крыс самок ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатели		Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Общий белок, г/л		69,58±2,62	66,06±1,58	70,13±0,71
Альбумины, %		32,54±4,87	31,31±6,22	27,73±2,89
Глобулины, %	α_1	6,35±2,13	3,45±0,31	5,45±0,94
	α_2	19,03±1,58	14,92±1,66	14,98±1,57
	β	12,15±2,04	14,10±2,10	19,05±1,99
	γ	14,57±0,85	12,98±1,96	17,8±0,82
АсАТ, ммоль/л·час		0,88±0,03	0,80±0,03	0,82±0,04
АлАТ, ммоль /л·час		0,53±0,02	0,60±0,03	0,57±0,02
Креатинин, ммоль/л		0,161±0,004	0,155±0,006	0,150±0,005
Мочевина, ммоль/л		4,30±0,12	4,70±0,28	3,91±0,15
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л		4,24±0,34	5,62±0,25	5,44±0,74
Глюкоза, ммоль/л		6,58±0,20	7,16±0,38	7,15±0,28
Холестерин, ммоль/л		0,84±0,13	0,91±0,13	1,21±0,17
Общие липиды, г/л		1,68±0,12	1,57±0,23	1,93±0,20
Хлориды, ммоль/л		82,07±3,69	82,64±2,64	81,21±3,42

Таблица 21

Результаты влияния 0,2 мас.% раствора декаметоксина на показатели гемостаза у крыс самцов ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Время свертывания крови, мин	155,3±9,3	168,3±18,4	150,8±13,2
Фибриноген, г/л	2,53±0,11	2,50±0,13	2,24±0,15
Протромбиновое время, с	15,54±0,99	15,13±0,83	14,95±0,52

Таблица 22

Результаты влияния 0,2 мас.% раствора декаметоксина на показатели гемостаза у крыс самок ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Время свертывания крови, мин	155,3±9,3	168,3±18,4	150,8±13,2
Фибриноген, г/л	2,78±0,30	2,44±0,15	2,43±0,14
Протромбиновое время, с	18,39±1,25	16,21±0,77	16,40±0,48

Таблица 23

Влияние 0,2 мас. % раствора декаметоксина на показатели функционального состояния почек у крыс самцов в моче ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Диурез, мл/100г массы	1,54±0,17	1,91±0,18	1,85±0,10
pH мочи	7,33±0,17	7,42±0,40	7,67±0,21
Плотность	1,013±0,002	1,012±0,001	1,011±0,001
Креатинин, ммоль/л	0,62±0,11	0,90±0,19	0,96±0,13
СКФ, мл/мин на 100 г массы	0,05±0,01	0,07±0,03	0,08±0,02
Реабсорбция воды, %	82,49±1,62	78,62±7,16	83,88±4,54
Экскреция мочевины, мкм/3 год на 100 г массы	453,97±77,39	416,70±44,30	513,66±40,38
Хлориды, ммоль/л	18,11±4,11	13,38±4,40	12,51±1,35
Калий, ммоль/л	17,19±4,63	17,66±4,69	17,14±2,42
Экскреция калия, мкм/3 час на 100 г массы	21,91±5,01	28,68±10,53	22,82±3,42
Натрий, ммоль/л	13,63±2,53	13,82±4,06	12,34±1,56
Экскреция натрия, мкм/3 час на 100 г массы	28,27±8,66	36,74±12,04	31,10±3,78
Фильтрационный заряд натрия, мкмоль/мин на 100 г	1182,9±170,7	1702,3±634,4	1938,3±528,0
Реабсорбция натрия, %	97,64±0,68	98,07±0,54	98,01±0,47

Таблица 24

Влияние 0,2 мас. % раствора декаметоксина на показатели функционального состояния почек у крыс самок в моче ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Диурез, мл/100г массы	1,57±0,18	1,70±0,26	1,78±0,21
pH мочи	7,08±0,15	7,58±0,15	7,25±0,36
Плотность	1,011±0,001	1,011±0,002	1,010±0,001
Креатинин, ммоль/л	0,94±0,20	0,91±0,24	0,74±0,06
СКФ, мл/мин на 100 г массы	0,05±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01
Реабсорбция воды, %	75,46±7,38	74,02±5,83	77,33±2,5
Экскреция мочевины, мкм/3 час на 100 г массы	400,82±49,11	526,75±72,11	439,57±64,68
	8,54±1,38	12,05±2,64	7,73±0,87

Диурез, мл/100г массы	1,57±0,18	1,70±0,26	1,78±0,21
pH мочи	7,08±0,15	7,58±0,15	7,25±0,36
Плотность	1,011±0,001	1,011±0,002	1,010±0,001
Креатинин, ммоль/л	0,94±0,20	0,91±0,24	0,74±0,06
СКФ, мл/мин на 100 г массы	0,05±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01
Реабсорбция воды, %	75,46±7,38	74,02±5,83	77,33±2,5
Экскреция мочевины, мкм/3 час на 100 г массы	400,82±49,11	526,75±72,11	439,57±64,68
	8,54±1,38	12,05±2,64	7,73±0,87

Таблица 25

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина
на показатели ЭКГ у крыс самцов ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
ЧСС, уд/мин	501,63±21,96	461,54±17,41	498,23±25,10
СП, %	51,25±2,19	47,25±2,02	54,38±1,96
PQ, с	0,044±0,002	0,044±0,003	0,041±0,001
QRS, с	0,011±0,001	0,014±0,001	0,013±0,001
QT, с	0,061±0,001	0,061±0,001	0,065±0,002
R, мВ	0,49±0,03	0,52±0,05	0,063±0,10
P, мВ	0,09±0,01	0,10±0,01	0,13±0,01
T, мВ	0,16±0,02	0,14±0,01	0,18±0,01

Таблица 26

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина
на показатели ЭКГ у крыс самок ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
ЧСС, уд/мин	505,20±19,77	462,09±29,91	504,38±16,86
СП, %	51,63±2,21	47,63±2,43	50,63±1,75
PQ, с	0,044±0,002	0,048±0,002	0,043±0,002
QRS, с	0,013±0,001	0,015±0,001	0,010±0,003
QT, с	0,063±0,001	0,061±0,001	0,060±0,000
R, мВ	0,50±0,06	0,66±0,06	0,049±0,05
P, мВ	0,13±0,02	0,12±0,01	0,12±0,02
T, мВ	0,15±0,02	0,16±0,01	0,12±0,01

Таблица 27

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на коэффициенты массы внутренних органов у крыс самцов ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$)

Показатели		Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Печень		3,54 (3,05+3,97)	3,47 (2,99+3,96)	3,52 (2,70+3,95)
Почки	прав.	0,32 (0,29+0,36)	0,30 (0,28+0,34)	0,32 (0,23+0,37)
	лев.	0,32 (0,30+0,36)	0,30 (0,27+0,34)	0,32 (0,23+0,37)
Сердце		0,31 (0,27+0,36)	0,28 (0,26+0,30)	0,29 (0,21+0,33)
Легкие		0,59 (0,48+0,68)	0,62 (0,44+0,99)	0,58 (0,39+0,73)
Селезенка		0,35 (0,25+0,46)	0,37 (0,26+0,56)	0,37 (0,22+0,52)
Надпочечник		0,015 (0,007+0,024)	0,015 (0,009+0,019)	0,016 (0,013+0,020)
Тимус		0,109 (0,066+0,176)	0,109 (0,068+0,171)	0,090 (0,031+0,138)
Семенники	прав.	0,54 (0,44+0,65)	0,54 (0,42+0,64)	0,53 (0,43+0,61)
	лев.	0,54 (0,47+0,64)	0,54 (0,42+0,65)	0,54 (0,43+0,62)
Головной мозг		0,65 (0,55+0,77)	0,59 (0,47+0,72)	0,59 (0,52+0,68)

Таблица 28

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на коэффициенты массы внутренних органов у крыс самок ($\bar{X}(X_{\min} + X_{\max})$)

Показатели		Контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Печень		3,32 (3,06+3,58)	3,47 (3,29+3,74)	3,46 (3,21+3,80)
Почки	прав.	0,29 (0,26+0,35)	0,30 (0,26+0,36)	0,31 (0,28+0,36)
	лев.	0,28 (0,24+0,35)	0,30 (0,27+0,35)	0,31 (0,26+0,36)
Сердце		0,30 (0,26+0,36)	0,30 (0,26+0,44)	0,33 (0,28+0,39)
Легкие		0,62 (0,51+0,87)	0,63 (0,50+0,98)	0,63 (0,53+0,79)
Селезенка		0,36 (0,25+0,50)	0,39 (0,30+0,52)	0,37 (0,30+0,47)
Надпочечник		0,029 (0,020+0,043)	0,030 (0,021+0,041)	0,34 (0,022+0,044)
Тимус		0,138 (0,059+0,194)	0,134 (0,074+0,192)	0,147 (0,093+0,203)
Головной мозг		0,72 (0,55+0,90)	0,70 (0,63+0,81)	0,71 (0,63+0,78)

Вывод. Результаты исследования показали, что пероральное введение условнотерапевтической дозы 3 мл/кг (0,6 мг/кг по декаметоксина) и дозы, что в 10 раз ее превышает, - 30 мл/кг (6 мг/кг по декаметоксина) не вызывает морфологических признаков кардиотоксического, нефротоксического, гепатотоксического действия на организм экспериментальных животных, не вызывает реактивных изменений коры надпочечников, не нарушает состояние легочной ткани, не оказывает влияния на морфофункциональное состояние органов иммунной системы, репродукции, сенсомоторной коры больших полушарий и не оказывает негативного влияния на внутренние органы животных при других исследуемых показателях.

Изучения кумулятивного действия при пероральном введении проводили на беспородных крысах обоего пола (n=12), которым препарат вводили в течение 28 дней в растущих дозах от начальной дозы (0,1 ЛД₅₀), которая представляла 60 мг/кг. Каждые четыре дня дозу препарата увеличивали в 0,1; 0,15; 0,22; 0,34; 0,5; 0,75; 1,12 раза от ЛД₅₀ (600 мг / кг для крыс). Результаты приведены в табл. 29 и 30.

Вывод. Результаты изучения кумулятивного действия 0,02 и 0,2 мас.% растворы декаметоксина указывают на отсутствие гибели животных, которая свидетельствует не только об отсутствии кумулятивных свойств у препарата, но и о развитии адаптивных процессов, которые в результате длительного

введения исследуемого фармацевтически активного вещества способствуют выживанию животных при введении дозы, которая превышает ЛД₅₀.

Таблица 29

Определение кумулятивного эффекта 0,2 мас. % раствора
декаметоксина по методу Lim. Гибель животных
в зависимости от суммарной дозы

Дни экспери- мента	Доза ежедневная		Доза суммарная		Гибель животных
	в частях от дозы ЛД ₅₀	в мг/кг	в частях от дозы ЛД ₅₀	в мг/кг	
1	0,1	60	0,1	60	-
2	"	"	0,2	120	-
3	"	"	0,3	180	-
4	"	"	0,4	240	-
5	0,15	90	0,55	330	-
6	"	"	0,70	420	-
7	"	"	0,85	510	-
8	"	"	1,00	600	-
9	0,22	132	1,22	732	-
10	"	"	1,44	864	-
11	"	"	1,66	996	-
12	"	"	1,88	1128	-
13	0,34	204	2,22	1332	-
14	"	"	2,56	1536	-
15	"	"	2,90	1740	-
16	"	"	3,24	1944	-
17	0,5	300	3,74	2244	-
18	"	"	4,24	2544	-
19	"	"	4,74	2844	-
20	"	"	5,24	3144	-
21	0,75	450	5,99	3594	-
22	"	"	6,74	4044	-
23	"	"	7,49	4494	-
24	"	"	8,24	4944	-
25	1,12	672	9,36	5616	-
26	"	"	10,40	6288	-
27	"	"	11,60	6960	-
28	"	"	12,72	7632	-

Таблица 30

Динамика массы тела животных при изучении кумулятивного действия
0,2 мас.% раствора декаметоксина ($\bar{x} \pm s_x$)

Сроки исследования	Крысы самцы	Крысы самки
Исходные данные	177,5±1,6	204,6±5,6
4 сутки	176,3±3,1	199,2±8,6
8 сутки	176,3±4,4	194,2±9,3
12 сутки	195,0±6,6	205,0±11,3
16 сутки	198,8±2,2*	204,6±10,7
20 сутки	193,3±2,4*	202,9±8,9
24 сутки	200,8±2,6*	204,2±9,4
28 сутки	200,0±1,8*	203,8±8,4

* Отклонение достоверно относительно исходных показателей, $p \leq 0,05$.

Изучение мутагенного действия проводили на беспородных мышах обоего пола ($n=24$) при пероральном одноразовом введении в дозах 5 мл/кг (1 мг/кг) и 50 мл/кг (10 мг/кг) за 6, 24 и 48 ч до выведения из опыта с дальнейшим подсчетом клеток костного мозга с абберациями хромосом в стадии метафазы. За 2 ч до выведения животных из эксперимента с целью накопления клеток в метафазе разделения внутрибрюшинно вводили 0,025% раствор колхицина. У каждого животного брали обе бедренные кости, из которых вымывали костный мозг. Результаты приведены в табл. 31.

Вывод. Пятидневное внутрижелудочное введение 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина в дозах 5 мл/кг и 50 мл/кг самцам мышей стимулировало увеличение числа абберантных клеток, а так же не вызывало аббераций хромосомного и хроматидного типов. Таким образом, результаты количественной оценки цитогенетической активности декаметоксина в клетках костного мозга мышей самцов при внутрижелудочном пути введения свидетельствуют об отсутствии мутагенных свойств.

Изучение иммунотоксического действия препарата проводили при пероральном введении на беспородных мышах ($n=70$) путем оценивания влияния на гуморальный и клеточный иммунитет. Изучение токсического действия на клеточный иммунитет проводили на 40 половозрелых мышах ($n=40$) в тесте "Реакция гиперчувствительности замедленного типа" (ГСТ) по методу КР Kitamura. Реакция нацелена на определение способности исследуемого вещества влиять на продукцию сенсibilизированными Т-лимфоцитами-эффекторами медиаторов, которые вызывают инфильтрацию ткани клеточными элементами.

Таблица 31

Результаты оценки цитогенетической активности
0,2 мас.% раствора декаметоксина в тестах с учетом
хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышей самцов,
Me (Q_{25} ; Q_{75}) ($n=6$)

Показатели	Интakтный контроль	Негативный контроль	5 мл/кг	50 мл/кг,	p (по критерию Крускаса-Уолиса)
1	2	3	4	5	6
Количество проанализированных метафаз	600	600	600	600	—
Единичные фрагменты	2(2;3)	2(2;3)	2(2;2)	2(2;3)	$p=0,8545$

Парные фрагменты	1(0;1)	1(0;2)	1(0;1)	1(0;2)	p=0,9703
Хромосомные обмены	2(1;2)	1,5(0;2)	2(1;3)	1(1;3)	p=0,7237
1	2	3	4	5	6
Хроматидные обмены	0(0;1)	0,5(0;1)	0,5(0;1)	0,5(0;1)	p=0,9227
Полипloidия	0(0;1)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;1)	p=0,8370
Количество метафаз с абберациями	4(3;5)	5(4;5) p1 =0,5862	5(3;6) p1 =0,7815 p2=0,7892	4,5(4;7) p1 =0,5001 p2=0,8964	–
Ахроматические прогалины(гепы)	1,5(1;2)	1,5(1;2)	2(1;2)	1,5(1;2)	p=0,8983

Примечания:

1. p1 - уровень достоверности отличий по отношению к интактному контролю, χ^2 ;
2. p2 - уровень достоверности отличий по отношению к негативному контролю, χ^2 ;
3. n - количество наблюдений.

Введение антигена в подушечку лапки животного приводит к развитию локального отека; 0,02 и 0,2 мас.% растворы декаметоксина вводили внутривенно один раз в сутки за 1 ч до и в течение всего периода иммунизации (5 суток) до дня учета результатов в условнотерапевтической дозе 6,5 мл/кг (1,3 мг/кг по декаметоксину) и в 10 раз большей - 65 мл/кг (13 мг/кг по декаметоксину).

Животных иммунизировали однократным введением суспензии свежесобраных эритроцитов барана (ЭБ). На 5-е сутки для выявления иммунизации мышам под апоневротическую пластинку одной из задних конечностей вводили завершающую дозу антигена. В контралатеральную лапу вводили раствор Хенкса. Через 24 ч у выведенных из эксперимента животных проводили взвешивание отсеченных лап, на основании чего делали вывод о степени отека конечности в результате реакции гиперчувствительности замедленного типа. Результаты исследования влияния декаметоксина на функциональную активность Т-клеток-эффекторов в реакции гиперчувствительности замедленного типа приведены в табл. 32.

Таблица 32

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на первичный клеточный иммунный ответ мышей, иммунизированных эритроцитами барана

Группы животных	Дозы, мг/кг	n	Индекс реакции (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) тест Манна-Уитни)
контрольно иммунизированный контроль	–	10	36 (24;50)
иммунизированный контроль (ЭБ)	–	8	14,6 (8,5; 19,8)*
0,2 массовых % раствор	6,5	7	10,7 (8,3;21,3)*
декаметоксина	65	8	9,8 (6,9; 14,8)*

Характер влияния 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина на гуморальный иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титров геммагглютинина (А) в сыворотке крови 30 иммунизированных мышей. На 5-ые сутки после иммунизации определяли количество АОК в селезенке, в сыворотке крови - титры А. Определения количества АОК в селезенке проводили с помощью метода локального гемолиза в геле. Этот метод основан на способности лимфоидных клеток экспериментальных животных, иммунизированных инородными эритроцитами, секретировать антиэритроцитарные антитела, которые вызывают лизис эритроцитов в присутствии комплемента.

По количеству макроскопически видимых зон гемолиза вокруг антителообразующих клеток определяли количество продуцентов антител на лимфоидный орган. Титры А в сыворотке крови иммунизированных животных определяли методом серийных разведений в полистироловых планшетах. Реакция агглютинации основывается на способности антител (агглютининов), которые содержатся в сыворотке крови иммунизированных животных, склеивать эритроциты барана, используемые как антиген. Резуль-

таты определения потенциальных иммунотоксических свойств декаметоксина приведены в табл.33.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что декаметоксин в виде 0,02 и 0,2 мас.% растворов при внутрижелудочном введении мышам в условнотерпевтической дозе 6,5 мл/кг (1,3 мг/кг по декаметоксину) и в 10 раз ее превышающей - 65 мл/кг (13 мг/кг по декаметоксину) не обладает иммунотоксическим действием на гуморальный и клеточный иммунный ответ мышей.

Таблица 33

Влияние 0,2 мас.% раствора декаметоксина на первичный гуморальный иммунный ответ мышей, иммунизированных эритроцитами барана

Группы животных	Дозы, мл/кг	Количество на селезенку		Титры ГА, Log2	
		n	(mean $\pm$ St. er) Тест Ньюмена-Кейлса	n	(Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) тест Манна-Уитни
Иммунизированный контроль (ЕБ)	—	10	17992,0 $\pm$ 3506,5	10	11,0(9; 12)
0,2% раствор декаметоксина	6,5	9	16168,9 $\pm$ 2631,2	10	9,5 (9; 11)
	65	9	20204,4 $\pm$ 2976,2	10	11,0 (11; 12)

Изучение гонадотоксичности 0,02-0,2 мас.% растворов декаметоксина проводили на 72 крысах (40 самцов и 32 самки) путем перорального введения препарата один раз в сутки в дозах 3 и 30 мл/кг в течение 15 дней, что отвечает 3 астральным циклам самок, с дальнейшим изучением функционального состояния и микроструктуры яичников самок и семенников самцов крыс. Результаты исследования представлены в табл. 34-36.

Таблица 34

Длительность эстрального цикла у крыс самок, которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг, Me (Q₂₅; Q₇₅) (n=8)

Показатели	Доза, мл/кг	Продолжительность цикла, дни	
		до введения препарата	после введения препарата
Интактный контроль	—	4 (4; 5)	4,5 (4; 5)
Негативный контроль	—	4,5 (4; 5)	5 (4; 5)
0,2% раствор декаметоксина	3	4,5 (4; 5)	4,5 (4; 5)
0,2% раствор декаметоксина	30	5 (4,5; 5)	5 (4; 5)

Таблица 35

Макрометрические показатели яичников крыс самок, которым вводили 0,2 мас.% раствора декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг, M $\pm$ m (n=5)

Показатели	Доза, мл/кг	Коэффициент массы яичников, мг/100г
Интактный контроль	—	0,064 $\pm$ 0,003
Негативный контроль	—	0,066 $\pm$ 0,003
0,2% раствор декаметоксина	3	0,060 $\pm$ 0,004
0,2% раствор декаметоксина	30	0,054 $\pm$ 0,004

Таблица 36

Состав структурно-функциональных элементов яичников крыс самок, которые получали 0,2 мас.% раствор декаметоксина (n=5)

Показатели	Экспериментальные группы							
	Интактный контроль		Негативный контроль		0,2% раствор декаметоксина			
					3 мл/кг		30 мл/кг	
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	%	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	%	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	%	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	%
Примордиальные фолликулы и фолликулы с 1-м слоем гранулезных клеток	750 (650; 770)	36,9	710 (670; 750)	35,4	720 (670; 810)	36,8	550 (510; 640) *	32,4 *
Фолликулы с 2-ма и больше слоями гранулезных клеток	70 (70; 80)	3,81	70 (65; 75)	3,58	70 (70; 75)	3,69	50 (45; 50) */**	2,83 */**
Зрелые фолликулы (Граафовы пузырьки)	5 (0; 5)	0,16	0 (0; 5)	0,10	5 (0; 5)	0,20	5 (0; 5)	0,17
Атрезирующие фолликулы и атллетические тела	1130 (1105; 1190)	58,5	1140 (1125; 1280)	60,2	1245 (1105; 1255)	58,6	1055 (1050; 1085)	63,8 *
Желтые тела	11 (10; 14)	0,63	15 (13; 16)	0,74	15 (13; 16)	0,70	12 (12; 18)	0,86
Общее количество генеративных форм	1974 (1841; 2030)	100	1948 (1885; 2136)	100	2096 (2003; 2100)	100	1702 (1511; 1768)	100

Примечания:

- * Статистически значимые отличия относительно интактного контроля, негативного контроля, критерий Манна-Уитни ($p \leq 0,05$)/
- n - количество животных в каждой группе.

Вывод. Установлено, что внутрижелудочное введение 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина самкам в терапевтической дозе 3 мг/кг не оказывает негативного влияния на структурную организацию яичников, не снижает резерв фолликулогенеза, не влияет на темпы развития яйцевых фолликулов, не повышает уровень атрезии фолликулов. Но в дозе 30 мл/кг, что в 10 раз превышает условно-терапевтическую, декаметоксин способствует снижению численности примордиальных и растущих фолликулов, и приводит к небольшому снижению массовых коэффициентов яичников, что можно расценить как проявление гонадотоксического действия у самок.

Результаты исследования гонадотоксичности у самцов представлены в табл. 37-39.

Таблица 37

Макрометрические показатели семенников крыс, которым внутрижелудочно вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг, $M \pm m$ (n=10)

Показатели		Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина	
				3 мл/кг	30 мл/кг
Коэффициент массы семенников, г/100 г	правый	0,573±0,017	0,586±0,018	0,560±0,016	0,582±0,013
	левый	0,582±0,022	0,590±0,016	0,567±0,017	0,572±0,019
Длина семенников, мм	правый	21,6±0,2	22,3±0,4	21,6±0,3	21,9±0,3
	левый	21,9±0,1	22,3±0,3	21,9±0,2	22,2±0,2
Коэффициент массы придатков семенников, г/100 г		0,182±0,006	0,185±0,005	0,185±0,005	0,189±0,005

Вывод. Анализируя полученные данные, можно констатировать, что 0,2 мас.% раствор декаметоксина в обеих изученных дозах не оказывает негативного влияния как на функциональное состояние сперматозоидов, так и на структуру тестикулярной ткани и процесс сперматогенеза, т.е. не обладает гонадотоксическим действием на мужские гонады.

Таблица 38

Показатели функционального состояния сперматозоидов крыс,
которым внутрижелудочно вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина
в дозах 3 и 30 мл/кг (n=10)

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина	
			3 мл/кг	30 мл/кг
Концентрация, млн/мл, $M \pm m$	52,9 $\pm$ 2,1	59,7 $\pm$ 4,3	56,6 $\pm$ 3,5	57,6 $\pm$ 1,8
Продолжительность подвижности, мин, $M \pm m$	399 $\pm$ 10	408 $\pm$ 6	393 $\pm$ 6	405 $\pm$ 5
Осмотическая резистентность, %, $Me (LQ;UQ)$	4,6 (4,4; 4,8)	4,8 (4,6; 4,8)	4,2 (4,2; 4,8)	4,4 (4,0; 4,6)
Кислотная резистентность, pH, $Me (LQ;UQ)$	3,8 (3,6; 3,9)	3,5 (3,3; 3,9)	3,9 (3,8; 4,0)	3,8 (3,4; 4,2)
Относительное количество патологических форм, %, $Me (LQ;UQ)$	60 (59; 64)	59 (57; 67)	67 (60; 70)	61 (59; 65)
Относительное количество неподвижных, %, $Me (LQ;UQ)$	7,5 (7; 8)	7,5 (5; 9)	9 (6; 11)	8 (7; 10)

Таблица 39

Морфометрические показатели процесса сперматогенеза крыс,
которым внутрижелудочный вводили 0,2 мас.% раствора декаметоксина
в дозах 3 и 30 мл/кг

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина	
			3 мл/кг	30 мл/кг
Количество нормальных сперматогоний, $M \pm m$	60,20 $\pm$ 0,89	60,81 $\pm$ 0,84	61,29 $\pm$ 0,86	60,94 $\pm$ 0,76
Индекс сперматогенеза, баллы, $Me (LQ;UQ)$	3,33 (3,33; 3,35)	3,33 (3,32; 3,34)	3,33 (3,33; 3,35)	3,34 (3,33; 3,34)
Количество канальцев с 12-ю стадией мейоза, %, $Me (LQ;UQ)$	4,0 (3,5; 4,5)	4,0 (3,5; 4,0)	4,0 (3,5; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)
Количество канальцев со слущенным эпителием, %, $Me (LQ;UQ)$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)

Изучение репродуктивной токсичности вещества проводили на 60 крысах-самцах и 120 самках со следующим определением влияния декаметоксина на стадии прогенеза: формирование мужских и женских гамет, нарушение полового поведения и транспорта продуктов зачатия. Результаты исследований на самцах представлены в табл. 40-49

Таблица 40

Показатели оплодотворяющей способности у самцов,
которые получали 0,2 мас.% раствора декаметоксина,
при спаривании с интактными самками

Показатели	Интакт-ный контроль	Негатив-ный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Индекс плодовитости, %	93	86	93	96
Индекс фертильности, %	85	79	85	92

Таблица 41

Показатели, которые регистрируются при вскрытии беременных самок на 20-й день гестации, оплодотворенных самцами, которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Количество беременных самок	12	11	13	13
Количество желтых тел, $Me (LQ;UQ)$	12,5 (10,0; 13,0)	13,0 (12,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)
Количество мест имплантации, $tMe(LQ;UQ)$	10,5 (9,5; 11,5)	12,0 (10,0; 13,0)	10,0 (9,0; 12,0)	10,0 (10,0; 11,0)
Количество мест резорбции, $Me (LQ;UQ)$	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)
Количество живых плодов, $Me (LQ;UQ)$	9,5 (9,0; 11,0)	11,0 (9,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,0)	9,0 (9,0; 11,0)
Количество мертвых плодов, $Me (LQ;UQ)$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Кранио-каудальный размер, мм, $M \pm m$	29,9 $\pm$ 0,8	28,7 $\pm$ 0,4	29,6 $\pm$ 0,9	28,3 $\pm$ 0,7
Масса плодов, г, $M \pm m$	2,25 $\pm$ 0,12	2,23 $\pm$ 0,10	2,35 $\pm$ 0,15	2,14 $\pm$ 0,11
Масса плаценты, г, $M \pm m$	0,54 $\pm$ 0,02	0,54 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,02
Плодово-плацентарный индекс, $M \pm m$	0,244 $\pm$ 0,009	0,241 $\pm$ 0,008	0,245 $\pm$ 0,017	0,283 $\pm$ 0,016

Таблица 42

Показатели эмбриолетального действия при введении
0,2 мас.% раствора декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Передимплантационная смертность, %, Me (LQ;UQ)	3,8 (0,0; 12,7)	0,0 (0,0; 9,1)	8,3 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 10,0)
Постимплантационная смертность, %, Me (LQ;UQ)	9,2 (0,0; 11,1)	10,0 (8,3; 15,4)	8,3 (0,0; 12,5)	7,1 (0,0; 11,1)
Общая эмбриональная смертность, % Me (LQ;UQ)	10,6 (9,2; 16,0)	14,3 (8,3; 23,1)	16,7 (8,3; 30,8)	10,0 (9,1; 18,2)

Таблица 43

Размер приплодов и половая принадлежность потомства самок, оплодотворенных самцами, которым вводили 0,2 мас.% раствора декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг, Me (LQ;UQ)

Показатели Экспериментальная группа	n	Количество новорожденных в приплодах	Распределение по половому признаку	
			самцы	самки
Интактный контроль	10	8,0 (8,0; 9,0)	4,5 (4,0; 5,0)	4,0 (4,0; 6,0)
Негативный контроль	8	10,0 (8,5; 11,0)	5,0 (4,0; 5,5)	5,5 (3,5; 6,5)
0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	10	9,0 (8,0; 10,0)	5,0 (4,0; 5,0)	5,0 (3,0; 6,0)
0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг	10	9,0 (8,0; 10,0)	4,0 (4,0; 5,0)	4,5 (3,0; 5,0)

Таблица 44

Динамика массы тела потомства самок, оплодотворенных самцами, которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг, $M \pm m$

Срок наблюдения	Интактный контроль		Негативный контроль		0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг		0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг	
	n	масса тела, г	n	масса тела, г	n	масса тела, г	n	масса тела, г
1 день	89	6,01±0,10	81	6,31±0,14	72	6,21±0,07	82	6,04 ±0,09
7 день	89	13,7±0,4*	67	14,4±0,4*	72	14,4±0,4 *	82	13,0±0,4 *
14 день	88	23,1±0,7*	67	23,0±0,7*	70	24,8±0,7 *	82	24,4±0,7 *
21 день	88	37,0±1,0*	67	34,5±1,0*	70	39,8±1,0 *	82	37,0±1,2 *
28 день	88	56,5±1,5*	67	55,3±1,5*	70	59,4±1,6 *	82	59,6±0,6 *

* Статистически значимые изменения относительно выходных данных, $p \leq 0,05$.

Результаты исследования на самках представлены в табл. 45-49.

Таблица 45

Показатели оплодотворяющей способности у самок,
которые получали 0,2 мас.% раствора декаметоксина,
при спаривании с интактными самцами

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Индекс плодовитости, %	97	93	93	93
Индекс беременности, %	83	68	71	82

Таблица 46

Показатели, которые регистрируются при вскрытии беременных самок на 20-й день гестации, которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Количество беременных самок	12	8	10	12
Количество желтых тел, $Me (LQ;UQ)$	10,5 (9,0; 13,0)	12,0 (10,5; 13,5)	12,0 (10,0; 15,0)	11,0 (10,0; 12,5)
Количество мест имплантации, $Me (LQ;UQ)$	10,0 (8,0; 11,5)	11,5 (10,0; 13,0)	10,5 (10,0; 12,0)	10,0 (8,0; 11,5)
Количество мест резорбции, $Me (LQ;UQ)$	1,0 (0,5; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 3,0)	0,5 (0; 1,0)
Количество живых плодов, $Me (LQ;UQ)$	8,0 (7,0; 10,5)	10,5 (8,5; 11,5)	9,0 (8,0; 12,0)	10,0 (6,0; 11,0)
Количество мертвых плодов, $Me (LQ;UQ)$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Кранио-каудальный размер, мм, $M \pm m$	30,9 $\pm$ 0,4	30,2 $\pm$ 1,0	29,4 $\pm$ 0,5	30,3 $\pm$ 0,3
Масса плодов, г, $M \pm m$	2,49 $\pm$ 0,08	2,33 $\pm$ 0,13	2,25 $\pm$ 0,08	2,41 $\pm$ 0,06
Масса плаценты, г, $M \pm m$	0,60 $\pm$ 0,02	0,54 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,02	0,60 $\pm$ 0,03
Плодово-плацентарный индекс, $M \pm m$	0,243 $\pm$ 0,008	0,234 $\pm$ 0,012	0,249 $\pm$ 0,012	0,250 $\pm$ 0,011

Таблица 47

Показатели эмбриолетального действия самок, которым вводили
0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг
Передимплантационная смертность, %, Me (LQ;UQ)	4,6 (0,0; 11,1)	7,6 (0,0; 9,2)	3,3 (0,0; 23,53)	3,9 (0,0; 31,7)
Постимплантационная смертность, %, Me (LQ;UQ)	12,5 (3,6; 23,2)	9,4 (0,0; 16,8)	10,0 (0,0; 27,3)	4,2 (0,0; 9,7)
Общая эмбриональная смертность, % Me (LQ;UQ)	20,7 (9,6; 33,3)	16,8 (11,3; 24,3)	15,0 (7,7; 36,4)	13,3 (0,0;40,0)

Таблица 48

Размер приплодов и половая принадлежность потомства самок,
которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг,
Me (LQ;UQ)

Показатели Экспериментальная группа	n	Количество новорожденных в приплодах	Распределение по половому признаку	
			самцы	самки
Интактный контроль	12	8,0(6,5; 8,0)	3,0(2,0; 5,0)	3,5(3,0; 5,0)
Негативный контроль	9	8,0(7,0; 9,0)	3,0(2,0; 5,0)	4,0(3,0; 7,0)
0,2% раствор декаметоксина, 3 мл/кг	10	9,0(8,0; 10,0)	4,0(3,0; 6,0)	5,0(4,0; 5,0)
0,2% раствор декаметоксина, 30 мл/кг	11	9,0(7,0; 9,0)	5,0(3,0; 5,0)	4,0(3,0; 5,0)

Таблица 49

Динамика массы тела потомства самок, оплодотворенных самцами,
которым вводили 0,2 мас.% раствор декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг,
M±m

Срок наблюдения	Интактный контроль		Негативный контроль		0,2% раствор декаметоксина, в дозе 3 мл/кг		0,2% раствор декаметоксина, в дозе 30 мл/кг	
	n	масса тела, г	n	масса тела, г	n	масса тела, г	n	масса тела, г
1 день	90	5,91±0,08	76	6,04±0,10	86	5,86±0,10	88	6,10 ±0,08
7 день	87	13,4±0,3*	68	13,9±0,3*	84	14,0±0,3 *	76	14,5±0,8 *
14 день	86	24,1±0,5*	63	24,8±0,7*	83	24,8±0,5 *	75	24,5±0,6 *
21 день	85	38,4±1,0*	63	39,9±1,1*	83	36,1±0,7 *	75	37,2±0,9 *
28 день	85	57,2±1,4*	63	54,4±1,3*	80	53,8±1,4 *	75	54,1±1,2*

* Изменения статистически значимы относительно выходных данных, p≤0,05.

Вывод. Изучение влияния перорального введения 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина в дозах 3 и 30 мл / кг в течение 60 дней самцам и 15 дней самкам крыс показало отсутствие негативного действия относительно репродуктивной функции животных.

Изучения эмбриотоксичности и тератогенности проводили на 160 беспородных крысах (40 самцах и 120 самках) путем перорального введения 0,02 мас.% раствора декаметоксина в условно-терапевтической дозе 3 мл/кг и в дозе, которая отвечает 10-кратной (максимальной дозе), - 30 мл/кг, со следующим определением параметров эмбриотоксичности (эмбриолетальное действие, отклонение в развитии: изменение массы тела, кранио-каудального размера плодов, задержке осификации скелета) и тератогенности (наличие видимых внешних аномалий развития и гематом, аномалии костной системы и центров окостенения). Результаты представлены в табл. 50-53.

Результаты исследования показали отсутствие эмбриотоксического действия 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина в терапевтической дозе 3 мл/кг. Введение токсической дозы 0,02 и 0,2 мас.% растворов декаметоксина 30 мл/кг, в 10 раз превышающей терапевтическую, оказало негативное влияние на эмбрионы в первом триместре гестации. Это выражалось как в повышении передимплантационной смертности, так и при введении в период имплантации и органогенеза (6-16 день), что выражалось в уменьшении массы плодов и их кранио-каудального размера. Установлено тератогенное действие декаметоксина при введении его в обеих дозах в период имплантации и органогенеза, что дает основание не рекомендовать применение препарата для лечения кишечных инфекций у беременных.

Таблица 50

Показатели, которые регистрируются при вскрытии беременных самок на 20-й день гестации, после введения 0,2 мас.% раствора декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг в разные периоды беременности

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 1-6 день 30 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 6-16 день 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 6-16 день 30 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 16-19 день 30 мл/кг
Количество беременных самок	18	19	19	16	15	18
Количество желтых тел, <i>Me</i> (LQ;UQ)	12,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)	10,0 (9,5; 11,5)	11,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)
Количество мест имплантации, <i>Me</i> (LQ;UQ)	10,0 (9,0; 12,0)	11,0 (9,0; 11,0)	10,0 (8,0; 10,0)	9,0 (9,0; 10,5)	10,0 (9,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)
Количество мест резорбции, <i>Me</i> (LQ;UQ)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,5)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Количество живых плодов, <i>Me</i> (LQ;UQ)	9,0 (8,0; 11,0)	10,0 (9,0; 11,0)	9,0 (7,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	9,5 (9,0; 11,0)
Количество мертвых плодов, <i>Me</i> (LQ;UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Кранио-каудальный размер, мм, $M \pm m$	31,4±0,4	31,7±0,4	29,6±0,8	30,0±0,4	29,2±0,4**	29,7±0,6
Масса плодов, г, $M \pm m$	2,59±0,05	2,55±0,05	2,51±0,13	2,32±0,06	2,19±0,06*/**	2,29±0,08
Масса плаценты, г, $M \pm m$	0,62±0,01	0,65±0,03	0,67±0,03	0,60±0,01	0,61±0,04	0,57±0,01
Плодово-плацентарный индекс, $M \pm m$	0,24±0,00	0,25±0,01	0,27±0,01	0,26±0,01	0,28±0,02	0,25±0,01

Примечания:

1. * Статистически значимые отличия при сравнении с группой интактного контроля, критерий Ньюмана-Кейлса ($p \leq 0,05$).

2. ** Статистически значимые отличия при сравнении с группой негативного контроля, критерий Ньюмана-Кейлса ($p \leq 0,05$).

Таблица 51

Показатели эмбриолетального действия при введении 0,2 мас.% раствора декаметоксина в дозах 3 и 30 мл/кг в разные периоды беременности

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина, 1-6 день 30 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 6-16 день 3 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 6-16 день 30 мл/кг	0,2% раствор декаметоксина, 16-19 день 30 мл/кг
Количество беременных самок	18	19	19	16	15	18
Передимплантационная смертность, %, $Me (LQ;UQ)$	0,0 (0,0; 18,1)	9,0 (0,0; 15,3)	11,1 (9,0; 35,7) *	8,7 (0,0; 12,1)	0,0 (0,0; 10,0)	8,0 (0,0; 10,0)
Постимплантационная смертность, %, $Me (LQ;UQ)$	8,3 (0,0; 11,1)	9,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 16,6)	0,0 (0,0; 9,1)	10,0 (0,0; 14,2)	10,0 (0,0; 16,6)
Общая эмбриональная смертность, %, $Me (LQ;UQ)$	10,0 (7,1; 25,0)	15,3 (9,0; 30,7)	22,2 (10,0; 35,7)	10,0 (0,0; 25,1)	12,5 (9,0; 25,0)	18,1 (10,0; 23,0)

* Статистически значимые отличия при сравнении с группой интактного контроля, критерий Манна-Уитни ($p \leq 0,05$).

Таблица 52

Состояние внутренних органов плодов самок 20-го дня гестации
после внутривенножелудочного введения 0,2 мас.% раствора декаметоксина
в дозах 3 и 30 мл/кг в разные периоды беременности, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина			
			1-6 30 мг/кг	6-16 3 мг/кг	6-16 30 мг/кг	16-19 30 мг/кг
Количество осмотренных плодов	81	82	74	66	65	81
Подкожные гематомы, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Увеличение размеров мочевого пузыря, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Кровоизлияния у внутренние органы, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Увеличение желудочков Головного мозга, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Гидронефроз, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Таблица 53

Состояние скелетной системы плодов самок 20-го дня гестации
после внутривенножелудочного введения 0,2 мас.% раствора декаметоксина
в дозах 3 и 30 мл/кг в разные периоды беременности

Показатели	Интактный контроль	Негативный контроль	0,2% раствор декаметоксина			
			1-6 30 мг/кг	6-16 3 мг/кг	6-16 30 мг/кг	16-19 30 мг/кг
1	2	3	4	5	6	7
Количество осмотренных плодов	90	93	81	78	73	77
Снижение количества костных закладок пясти, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 20)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	30 (0; 77) */**	40 (0; 75) */**	0 (0; 50)
Снижение количества	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 20)	0 (0; 0)

костных закладок плюсны, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)						
Отсутствие окостенения в подъязычной кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	16 (0; 50)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	0 (0; 40)	0 (0; 0)
Задержка окостенения в лобковой кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 6)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Отсутствие окостенения в лобковой кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	10 (0; 33,3)	45 (10; 77.5)	40 (0; 80)	20 (0; 33.3)
Задержка окостенения седалищной кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Отсутствие окостенения седалищной кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 50) **	0 (0; 20)
Задержка окостенения затылочной кости, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Отсутствие окостенения затылочной	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 50)	0 (0; 33)

кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$						
Задержка окостенения межтеменной кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 12)	0 (0; 40)	0 (0; 16)
Отсутствие окостенения межтеменной кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 33)	0 (0; 20)
Задержка окостенения теменной кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 20)	0 (0; 0)	0 (0; 40)	10 (0; 37)	0 (0; 75)	0 (0; 33)
Отсутствие окостенения теменной кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Задержка окостенения лобной кости, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 50)	0 (0; 0)
Отсутствие окостенения у дугах позвонков поясничного отдела позвоночника, %, $M(Q_{25}; Q_{75})$	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 12)	0 (0; 20)	0 (0; 0)
Отсутствие окостенения у телах	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	0 (0; 0)

позвонков поясничного отдела позвоночника, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)						
Отсутствие окостенения в дугах позвонков крестцового отдела позвоночника, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	17 (0; 20)	0 (0; 40)	29 (0; 60)	50 (0; 100) */**	75 (40; 100) */**	33 (0; 83)
Отсутствие окостенения в телах позвонков крестцового отдела позвоночника, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 28)	0 (0; 20)	29 (0; 60) *	66 (20; 100) */**	20 (0; 80)
Количество центров окостенения в поясничному отделе позвоночника, M±m	17,9±0,02	17,9±0,05	17,5±0,46	17,2±0,47	17,2±0,39	17,4±0,35
Количество центров окостенения в крестцовому отделе позвоночника, M±m	10,97±0,50	9,89±0,75	9,81±0,78	8,0±0,83 *	7,74±0,80 *	9,26±0,78
Количество центров	3,35±0,28	3,20±0,30	2,85±0,32	1,64±0,37 *	1,57±0,27 *	2,41±0,36

окостенения в груди, M±m						
Наличие 14-го рудиментарного ребра, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 20)
Укорочение 13-го ребра, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Увеличение темени, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 20)	0 (0; 16)	0 (0; 20)	12 (0; 70)	60 (0; 80) */**	0 (0; 33)
Слияние дуг, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Отсутствие грудных дуг, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Перерыв в ленте, %, M(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

* Статистически значимые отличия с интактным.

** С негативным контролем, критерий Манна-Уитни ($p \leq 0,05$).

Такие микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Burgholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *C.albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, вызывают следующие заболевания ЖКТ:

Pseudomonas aeruginosa: энтерит, колит, дисбактериоз, энтероколит;

Burgholderia cepacia: перитонит;

Staphylococcus aureus: диарея, колпроктиты;

E.coli: дисбактериоз, эшерихиозы;

C.albicans: кандидоз;

Klebsiella pneumoniae: дисбактериоз, гастрит, гастродуоденит, острый энтерит, энтероколит.

Для определения эффективности использования декаметоксина перорально для лечения заболеваний ЖКТ, которые вызываются отмеченными микроорганизмами, авторами были проведены следующие исследования:

1. Были проведены исследования специфической антимикробной активности декаметоксина на нескольких научно-исследовательских базах:

а) проводили исследование *in vitro* разных концентраций декаметоксина на 8 музейных штаммах микроорганизмов и 14 штаммах-клинических изолятах методом серийных разведений в твердой питательной среде и методом диффузии в агар.

Результаты исследования представлены в табл. 54-62.

Таблица 54

Влияние разных концентраций декаметоксина (в мас.%) на *Pseudomonas aeruginosa*

№п/п	Вид микроорганизма	Наличие и интенсивность роста при посеве на среду с разной концентрацией препарата				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	Контроль
1	<i>P.aeruginosa</i> 2293	+	+	-	-	+
2	<i>P.aeruginosa</i> 1299	+	+	-	-	+
3	<i>P.aeruginosa</i> 1327	+	±	±	-	+
4	<i>P.aeruginosa</i> 1642	+	+	±	-	+
5	<i>P.aeruginosa</i> 1645	+	+	+	-	+
6	<i>P.aeruginosa</i> 1644	+	+	±	-	+
7	<i>P.aeruginosa</i> 2268	+	±	±	-	+
8	<i>P.aeruginosa</i> 2306	+	+	±	-	+
9	<i>P.aeruginosa</i> 6756	+	+	-	-	+
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC	+	+	-	-	+
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6218	+	+	-	-	+

"+" - интенсивный рост микроорганизмов;

"±" - незначительный рост (одиночные колонии);

"- " - отсутствие роста.

Таблица 55

Влияние разных концентраций декаметоксина (в мас.%) на *Burgholderia cepacia*

№п/п	Вид микроорганизма	Наличие и интенсивность роста при посеве на среду с разной концентрацией декаметоксина				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	Контроль
1	<i>Burgholderia cepacia</i> 317	-	-	-	-	+
2	<i>Burgholderia cepacia</i> 312	-	-	-	-	+
3	<i>Burgholderia cepacia</i> 311	+	+	-	-	+
4	<i>Burgholderia cepacia</i> 321	+	-	-	-	+

Таблица 56

Влияние разных концентраций раствора декаметоксина (в мас.%)
на *S.aureus*, *E.coli*, *C.albicans*

№п/п	Вид микроорганизма	Наличие и интенсивность роста при посеве на среду с разной концентрацией препарата				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	Контроль
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC	-	-	-	-	+
2	<i>Staphylococcus aureus</i> 1273	-	-	-	-	+
3	<i>Staphylococcus aureus</i> 1629	-	-	-	-	+
4	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538	-	-	-	-	+
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 1260	-	-	-	-	+
6	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	+
7	<i>C.albicans</i>	-	-	-	-	+

Таблица 57

Установление противомикробной активности разных концентраций раствора декаметоксина (в мас.%) по отношению к клинически-изолированным штаммам *Pseudomonas aeruginosa* методом диффузии в агар ("метод лунок")

№п/п	Вид микроорганизма	Зона задержки роста (в мм) для разных концентраций декаметоксина				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	Контроль
		1	2	3	4	
1	<i>P.aeruginosa</i> 2293	0	14	16	18	0
2	<i>P.aeruginosa</i> 1299	14	16	18	20	0
3	<i>P.aeruginosa</i> 1327	12	15	18	19	0
4	<i>P.aeruginosa</i> 1642	15	16	18	20	0
5	<i>P.aeruginosa</i> 1645	13	14	16	17	0
6	<i>P.aeruginosa</i> 1644	12	15	19	21	0
7	<i>P.aeruginosa</i> 2268	13	16	20	23	0
8	<i>P.aeruginosa</i> 2306	13	16	19	21	0
9	<i>P.aeruginosa</i> 6756	0	13	16	18	0
10	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	15	17	19	20	0
11	<i>P. aeruginosa</i> 6218	15	17	20	22	0

Таблица 58

Установление противомикробной активности разных концентраций раствора декаметоксина (в мас.%) по отношению к музейным культурам *Burgholderia cepacia* методом диффузии в агар ("метод лунок")

№п/п	Вид микроорганизма	Зона задержки роста (в мм) для разных концентраций декаметоксина				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	Контроль
1	<i>Burgholderia cepacia</i> 311	0	15	19	21	0
2	<i>Burgholderia cepacia</i> 312	13	21	23	24	0
3	<i>Burgholderia cepacia</i> 317	18	21	24	24	0
4	<i>Burgholderia cepacia</i> 321	17	19	21	27	0

Таблица 59

Установление противомикробной активности разных концентраций раствора декаметоксина (в мас.%) по отношению к клинически-изолированным штаммам *Staphylococcus aureus* и музейным культурам *S.aureus*, *E.coli*, *Candida albicans* методом диффузии в агар ("метод лунок")

№п/п	Вид микроорганизма	Зона задержки роста (в мм) для разных концентраций декаметоксина				
		0,02%	0,05%	0,1%	0,2%	контроль
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	18	20	22	24	0
2	<i>Staphylococcus aureus</i> 1273	17	20	22	24	0
3	<i>Staphylococcus aureus</i> 1629	18	20	21	23	0
4	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538	19	21	22	25	0
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 1260	20	22	24	25	0
4	<i>E.coli</i>	15	17	19	21	0
5	<i>C.albicans</i>	18	20	22	23	0

Таблица 60

Установление "времени гибели" музейного и клинически-изолированных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в зависимости от концентрации декаметоксина (в мас.%) и времени его воздействия на микроорганизм

№п/п	Штамм м/о	Наличие и интенсивность роста при посеве														
		Через 1 час					Через 3 часа					Через 24 часа				
		0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	контроль	0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	контроль	0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	контроль
1	<i>P.aeruginosa</i> 2293	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
2	<i>P.aeruginosa</i> 1299	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
3	<i>P.aeruginosa</i> 1327	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
4	<i>P.aeruginosa</i> 1642	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
5	<i>P.aeruginosa</i> 1645	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
6	<i>P.aeruginosa</i> 1644	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
7	<i>P.aeruginosa</i> 2268	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
8	<i>P.aeruginosa</i> 2306	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
9	<i>P.aeruginosa</i> 6756	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
10	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
11	<i>P.aeruginosa</i> 6218	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+

Таблица 61

Установление "времени гибели" музейных культур *Burgholderia ceracia* в зависимости от концентрации декаметоксина (в мас.%) и времени его воздействия на микроорганизм

№п/п	Штамм м/о	Наличие и интенсивность роста при посеве														
		Через 1 час					Через 3 часа					Через 24 часа				
		0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	контроль	0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	контроль	0,02%	0,05%	0,2%	0,2%	Контроль
1	<i>B.cecilia</i> 311	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
2	<i>B.cecilia</i> 312	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
3	<i>B.cecilia</i> 317	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
4	<i>B.cecilia</i> 321	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+

Таблица 62

Установление "времени гибели" клинически-изолированных штаммов *Staphylococcus aureus*, музейных культур *S.aureus*, *E.coli*, *Canda albicans* в зависимости от времени влияния 0,2 мас.% раствора декаметоксина на микроорганизмы

№п/п	Штамм м/о	Наличие и интенсивность роста при посеве				
		Через 30 мин.	Через 1 час	Через 3 часа	Через 24 часа	Контроль росту
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	+
2	<i>Staphylococcus aureus</i> 1273	±	-	-	-	+
3	<i>Staphylococcus aureus</i> 1629	+	±	±	-	+
4	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538	-	-	-	-	+
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 1260	-	-	-	-	+
6	<i>E.coli</i>	+	+	-	-	+
7	<i>C.albicans</i>	+	+	±	-	+

Выводы по результатам исследований.

1. Наибольшую чувствительность к раствору декаметоксина проявляют стафилококки и грибы рода *Candida*, меньшую - буркхольдерии. Наиболее резистентными оказались музейные и клинические штаммы псевдомонад.

2. Декаметоксин в концентрации 0,02 мас.% актиен относительно стафилококков и грибов рода *Candida*; в концентрации 0,05 мас.% - относительно буркхольдерии и некоторых штаммов псевдомонад; в концентрации 0,1 мас.% -относительно всех использованных микроорганизмов.

3. Установлена корреляция антимикробного действия декаметоксина на разные виды микроорганизмов от времени воздействия его раствора. При контакте с микроорганизмами в течение 24 ч декаметоксин обнаруживает выраженное бактерицидное действие даже на мультирезистентные клинически-изолированные штаммы *P.aeruginosa* в минимальной концентрации - 0,02 мас.%.

б) Проводили исследование специфической активности *in vitro* путем определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) декаметоксина методом серийных разведений и чувствительности к декаметоксину методом диффузии в агар на 6 штаммах микроорганизмов и исследования *in vivo* (на 64 крысах) на 2 моделях инфекционного колoproктита, вызванного *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* со следующим определением внешних, клинико-лабораторных, микробиологических показателей.

Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) минимальной бактерицидной концентрации (МБК) 0,02 мас.% раствора декаметоксина методом серийных разведений представлены в табл. 63.

Таблица 63

Характеристика антимикробной активности 0,02 мас.% раствора декаметоксина методом кратных серийных разведений

Показатели	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
Микроорганизм		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,7±1,2	3,2±2,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,2±1,8	4,1±2,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	166,6±64,5	208,3±64,5
<i>Escherichia coli</i>	10,4±4,0	15,6±8,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,6±0,9	2,7±1,1
<i>Bacillus subtilis</i>	18,2±6,3	26,0±18,9
<i>Candida albicans</i>	9,75±4,7	15,6±8,5

Результаты изучения антимикробной активности декаметоксина методом лунок приведены в табл. 64.

Таблица 64

Характеристика антимикробной активности 0,02 мас.% раствора декаметоксина за влияние на зону роста микроорганизмов методом диффузии в агар (лунок)

Микроорганизм	Показатель	Зона задержки роста микроорганизма, мм
<i>Staphylococcus aureus</i>		41,16±4,79
<i>Streptococcus pyogenes</i>		38,20±13,70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		14,60±2,30
<i>Escherichia coli</i>		24,50±2,70
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		34,30±11,70
<i>Bacillus subtilis</i>		23,60±2,80
<i>Candida albicans</i>		29,00±4,50

1. По результатам проведенных исследований установлено, что декаметоксин в виде раствора проявил выраженную антимикробную активность, относительно грамположительных (*S.aureus*, *S.pyogenes*, *B.subtilis*), так и грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae*) микроорганизмов. По отношению к *P.aeruginosa* антимикробная активность менее выражена. Относительно грибов рода *Candida* декаметоксин проявил выраженную фунгистатическую активность. Таким образом, декаметоксин проявляет выраженную противомикробную активность в условиях *in vitro* и может быть рекомендован для лечения кишечных инфекций.

2. Были проведены исследования эффективности декаметоксина *in vivo* на моделях инфекционного колoproктита у крыс (n=32), вызванного *S.aureus* и *P.aeruginosa*, с морфологической верификацией по сравнению с Нифуроксазидом.

Результаты исследований на модели колoproктита, вызванного *S.Aureus*, представлены в табл. 65-70.

Таблица 65

Дизайн изучения антимикробной активности 0,02 мас.% раствора декаметоксина в условиях модели инфекционного колoproктита у крыс, вызванного *S.aureus*

Экспериментальные группы	Инфицирующая доза микроорганизмов <i>S.aureus</i>	Доза раствора, мл/кг	Количество крыс в группе
Интактный (оперируемый) контроль (ИОК)	–	–	8
Контрольная патология (КП)	1×10^8	–	8
0,02% раствор декаметоксина	1×10^8	3,0	8
Нифуроксазид	1×10^8	1,2	8

Таблица 66

Динамика массы тела крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, под воздействием декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Исходное состояние	131±4	131±4	131±3	131±3
1 сутки	118±4	119±4	113±2	121±3
4 сутки	127±5	131±4	134±3	129±5
7 сутки	147±4	136±3*	151±5**	133±5

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно ИОК, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно КП, $p < 0,05$.

Таблица 67

Динамика степени инфицирования фекалий крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	Колониеобразующих единиц, КОЕ/мл			
	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
3 сутки	$3 \cdot 10^4$	$3 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^7$	$8,6 \cdot 10^7$
6 сутки	$2 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^6$	$5,3 \cdot 10^5$	$3,9 \cdot 10^6$

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

Таблица 68

Гематологические показатели крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида ($\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Гемоглобин, г/л	155,58±4,39	150,35±2,98	156,63±7,00	166,74±2,68
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,02±0,08	5,06±0,10	5,03±0,14	5,46±0,07
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	23,39±2,32	18,61±1,09	22,00±2,36	19,70±1,71
Лейкоцитарная формула, %:				
Нейтрофилы палочкоядерные	1,0 (0,0÷2,0)	5,3 (4,0÷6,0)*	2,7 (0,0÷6,0)	3,8 (1,0÷6,0)*
Нейтрофилы сегментоядерные	12,0 (8,0÷19,0)	26,1 (22,0÷31,0)*	24,4 (21,0÷29,0)*	31,3 (11,0÷58,0)*
Эозинофилы	0,83 (0,0÷2,0)	4,0 (3,0÷6,0)*	1,3 (0,0÷3,0)**/***	3,5 (2,0÷6,0)*
Лимфоциты	84,5 (77,0÷90,0)	59,5 (54,0÷64,0)*	68,0 (64,0÷75,0)*/**	59,8 (39,0÷81,0)*
Моноциты	1,7 (1,0÷3,0)	5,0 (3,0÷6,0)*	4,1 (1,0÷6,0)*/**	1,5 (0,0÷3,0)**

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно оперируемого контроля, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно контрольной патологии, $p < 0,05$.

*** Отклонения значимы относительно препарата сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 69

Показатели гемостаза крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Время свертывания, с	149,33±10,43	153,29±14,61	164,43±14,03	155,71±7,97
Фибриноген, г/л	3,52±0,77	3,37±0,56	4,12±0,66	3,37±0,56
Протромбиновое время, с	23,98±4,78	28,90±6,36	20,67±3,16	27,78±6,58

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

Таблица 70

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при инфекционном колoproктите, вызванном *S.aureus*, под воздействием 0,02 мас. % раствора декаметоксина и нифуроксазида ($\bar{X} \pm s_x$)

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Мочевина, ммоль/л	4,61±0,11	4,14±0,22	4,43±0,30#	5,12±0,24**
АлАТ, ммоль/л·час	0,38±0,02	0,47±0,02*	0,45±0,02*	0,55±0,02*
АсАТ, ммоль/л·час	0,76±0,04	0,85±0,05	0,81±0,04	0,82±0,02
Креатинин, ммоль/л	0,091±0,008	0,082±0,004	0,076±0,005	0,082±0,006
Общий белок, г/л	64,63±1,43	57,71±1,52	56,69±2,74	56,64±2,49
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	7,18±1,27	6,03±0,61	5,26±0,43	8,66±0,85

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно ИОК, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно КП, $p < 0,05$.

Отклонения значимы относительно препарата сравнения, $p < 0,05$.

В условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, при пероральном введении 0,02 мас. % раствор декаметоксина проявляет выраженные антимикробные свойства, которые превосходят антимикробную активность нифуроксазида и способствуют возобновлению функционального состояния организма животных.

Так, в отличие от нифуроксазида, декаметоксин вызывает достоверное по сравнению с группой контрольной патологии увеличения на 11 % массы тела животных.

Выраженная антимикробная активность декаметоксина подтверждается снижением по сравнению с группой контрольной патологии почти на порядок (в 7,5 раза) числа колониеобразующих единиц возбудителя на 6-й день эксперимента, в то время как под воздействием Нифуроксазида этот показатель остается на уровне группы контрольной патологии.

При выраженности антимикробного действия декаметоксин превосходит референтный нифуроксазид в 7,4 раза. О терапевтическом эффекте и антимикробном действии декаметоксина свидетельствует достоверное по сравнению с группой контрольной патологии возобновление показателей лейкоцитарной формулы: эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Декаметоксин имеет заметный позитивный эффект на развитие патологического процесса в толстой кишке крыс. Он способствует очистке поверхности слизистой оболочки от очагов колонизации микроорганизмов, препятствует разрушению поверхностного эпителия, уменьшает воспалительную клеточную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. По лечебному эффекту декаметоксин превосходит препарат сравнения "Нифуроксазид" на модели инфекционного колoproктита, вызванного *S. Aureus*.

Результаты исследований на модели инфекционного колoproктита, вызванного *P.aeruginosa*, представлены в табл. 71-76.

Таблица 71

Дизайн изучения антимикробной активности 0,02 мас.% раствора декаметоксина в условиях модели инфекционного колопроктита у крыс, вызванного *P.aeruginosa*

Экспериментальные группы	Инфицирующая доза микроорганизмов <i>P.aeruginosa</i>	Доза, мл/кг	Количество крыс в группе
Интактный оперирован-ный контроль (ИОК)	–	–	8
Контрольная патология (КП)	1×10^8	–	8
0,02% раствор декаметоксина	1×10^8	3,0	8
Нифуроксазид	1×10^8	1,2	8

Таблица 72

Динамика массы тела крыс в условиях инфекционного колопроктита, вызванного *P.aeruginosa*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствора декаметоксина	Нифуроксазид
Исходное состояние	131±4	131±4	133±3	135±5
1 сутки	118±4	119±4	119±3	121±5
4 сутки	127±5	131±4	140±4	143±5
7 сутки	147±4	136±3*	155±6**	148±8

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно ИОК, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно КП, $p < 0,05$.

Таблица 73

Динамика степени инфицирования крыс в условиях инфекционного колопроктита, вызванного *P.aeruginosa*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	Колониеобразующие единицы, КОЕ/мл			
	ИОК	КП	0,02% раствора декаметоксина	Нифуроксазид
3 суток	$4 \cdot 10^3$	$9 \cdot 10^7$	$5,9 \cdot 10^7$	$20,1 \cdot 10^7$
6 суток	$3 \cdot 10^3$	$6 \cdot 10^6$	$3,3 \cdot 10^6$	$17,8 \cdot 10^7$

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

Таблица 74

Гематологические показатели крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *P.aeruginosa*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида
 $(\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max}), \bar{X} \pm S_{\bar{X}})$

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствора декаметоксина	Нифуроксазид
Гемоглобин, г/л	155,58±4,39	144,94±4,65	146,05±3,43	162,51±5,45
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,02±0,08	4,88±0,07	4,96±0,08	5,30±0,13
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	23,39±2,32	21,42±0,94	19,38±1,70	20,25±1,17
<i>Лейкоцитарная формула, %:</i>				
Нейтрофилы палочкоядерные	1,0 (0,0÷2,0)	5,3 (4,0÷7,0) *	1,5 (0,0÷3,0) **/***	4,4 (2,0÷5,0)
Нейтрофилы сегментоядерные	12,0 (8,0÷19,0)	29,0 (22,0÷36,0) *	28,3 (21,0÷37,0) */***	16,0 (7,0÷26,0) */**
Эозинофилы	0,83 (0,0÷2,0)	3,5 (2,0÷5,0) *	0,6 (0,0÷2,0) **	2,4 (0,0÷6,0)
Лимфоциты	84,5 (77,0÷90,0)	58,5 (50,0÷78,0) *	64,7 (57,0÷72,0) */***	74,9 (62,0÷85,0) */**
Моноциты	1,7 (1,0÷3,0)	3,8 (3,0÷4,5) *	4,8 (2,0÷9,0) */***	2,4 (1,0÷3,0) **

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно оперируемого контроля, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно контроля патологии, $p < 0,05$.

*** Отклонения значимы относительно препарата сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 75

Показатели гемостаза крыс в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *P.aeruginosa*, под воздействием 0,02 мас.% раствора декаметоксина и нифуроксазида

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Время свертывания крови, с	149,33±10,43	174,50±8,55	149,33±10,72	149,67±7,95
Фибриноген, г/л	3,52±0,77	4,30±0,70	5,62±0,25*	5,17±0,17*
Протромбиновое время, с	23,98±4,78	23,94±3,62	22,18±2,77	15,93±3,49*

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно оперируемого контроля, $p < 0,05$.

Таблица 76

Биохимические показатели сыворотки крови крыс в условиях
инфекционного колопроктита, вызванного *P.aeruginosa*,
под воздействием 0,02 мас.% раствора
декаметоксина и нифуроксазида ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	ИОК	КП	0,02% раствор декаметоксина	Нифуроксазид
Мочевина, ммоль/л	4,61±0,11	6,60±0,36*	5,98±0,74	6,96±0,61*/**
АлАТ, ммоль/л*час	0,38±0,02	0,39±0,03	0,46±0,02*	0,60±0,08*/**
АсАТ, ммоль/л*час	0,76±0,04	0,88±0,06	0,75±0,04	0,88±0,06
Креатинин, ммоль/л	0,091±0,008	0,078±0,005	0,091±0,004	0,083±0,010
Общий белок, г/л	64,63±1,43	60,70±1,62	59,71±2,81	67,49±3,75
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	7,18±1,27	4,70±0,51	5,15±0,61	4,78±0,51

ИОК - интактный (оперируемый) контроль.

КП - контрольная патология.

* Отклонения значимы относительно ИОК, $p < 0,05$.

** Отклонения значимы относительно КП, $p < 0,05$.

Отклонения значимы относительно препарата сравнения, $p < 0,05$.

Аналогичные результаты были получены и при исследовании концентраций до 0,2 мас.% декаметоксина.

В условиях инфекционного колопроктита, вызванного *P.aeruginosa*, при пероральном введении 0,02-0,2 мас.% раствор декаметоксина проявляет выраженные антимикробные свойства, которые превосходят антимикробную активность нифуроксазида и способствуют возобновлению функционального состояния организма животных. Так, в отличие от нифуроксазида декаметоксин вызывает достоверное по сравнению с группой контрольной патологии увеличения на 11 % массы тела животных. Гиперфибриногенемия на фоне как декаметоксина, так и нифуроксазида, не приводила к повышению свертывания крови, так как время свертывания не испытывало изменений. Выраженная антимикробная активность декаметоксина подтверждается снижением по сравнению с группой контрольной патологии в 1,8 раз числа колониеобразующих единиц на 6-й день эксперимента, в то время как под воздействием нифуроксазида данный показатель остается на уровне группы контрольной патологии. При выраженности антимикробного действия декаметоксин превосходит референтный нифуроксазид в 54 раза. О терапевтическом эффекте декаметоксина свидетельствует достоверное по сравнению с группой контрольной патологии возобновление показателей лейкоцитарной формулы: нейтрофилов палочкоядерных и эозинофилов. Результаты морфологических исследований свидетельствуют, что декаметоксин имеет выраженный лечебный эффект на развитие патологического процесса в толстой кишке крыс. Способствует очистке поверхности слизистой оболочки от очагов колонизации микроорганизмов, уменьшает воспалительную клеточную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки, препятствует разрушению поверхностного эпителия. Декаметоксин превосходит препарат сравнения "Нифуроксазид" по благоприятному влиянию на развившуюся экспериментальную патологию - колопроктит, вызванный синегнойной палочкой.

3. Проводили исследование определения антимикробной активности декаметоксина *in vitro* на штаммах микроорганизмов кишечной группы (*S.aureus*, *P.aeruginosa* и *E.coli.*, *C.albicans*, *S.paratyphi*) при разных значениях pH среды, влияние декаметоксина на пленкообразование и накопление биомассы

Результаты исследования представлены в табл. 77-79.

Таблица 77

Антибактериальная активность раствора декаметоксина

Микроорганизмы	МИК, мкг/мл			
Грамположительные бактерии				
S. aureus 042012	pH 5,1±0,2	pH 6,3±0,4	pH 7,15±0,2	pH 8,0±0,1
	1,25	1,25	0,62	0,62
Грамотрицательные бактерии				
E. coli 1512	12,5	6,25	6,25	3,12
S. paratyphi B 252	0,62	1,25	1,25	0,62
P. aeruginosa 2094	50,0	50,0	50,0	25,0

Таблица 78

Антифунгальная активность раствора декаметоксина

Микроорганизм	МИК, мкг/мл			
C. albicans 1486	pH 4,1±0,3	pH 5,1±0,2	pH 6,3±0,4	pH 7,15±0,2
	25,0	6,25	6,25	6,25

Таблица 79

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в присутствии декаметоксина при условии разных значений pH ($M \pm m$)

Микроорганизмы	Дозы	Зона задержки роста (d, мм)			
		pH 8,0±0,1	pH 7,15±0,2	pH 6,4±0,3	pH 5,1±0,2
1	2	3	4	5	6
E. coli 1512	100,0 мкг	24,2±1,08	23,8±2,58	21,2±0,08	22,3±0,25
	50,0 мкг	22,7±0,33	22,2±1,08	18,7±0,08	20,0±0,08
	25,0 мкг	20,7±0,33	19,7±0,08	17,2±0,08	17,5±0,05
	10,0 мкг	18,5±0,05	17,2±0,08	13,3±0,33	13,7±0,25
P. aeruginosa 2094	100,0 мкг	24,8±0,08	20,3±0,33	11,7±0,33	-
	50,0 мкг	21,5±0,25	17,8±0,08	-	-
	25,0 мкг	18,7±0,08	14,7±0,58	-	-
	10,0 мкг	14,0±3,0	-	-	-
S. aureus 042012	100,0 мкг	29,8±1,12	30,2±0,08	29,2±1,08	30,5±0,25
	50,0 мкг	29,3±1,12	29,0±1,75	27,8±0,08	28,5±0,25
	25,0 мкг	28,0±0,5	27,5±0,75	26,0±0,05	26,3±0,58
	10,0 мкг	26,0±0,5	25,2±0,58	24,0±0,25	23,6±0,58
S. paratyphi B 252	100,0 мкг	29,2±0,08	28,7±0,58	27,7±0,58	32,8±0,58
	50,0 мкг	27,0±0,05	26,7±1,33	26,2±0,58	30,3±0,58
	25,0 мкг	25,3±0,33	24,5±0,75	24,5±0,25	28,0±0,25
	10,0 мкг	23,8±0,08	22,8±0,58	22,3±0,08	25,5±0,08
C. albicans 1486		pH 7,15±0,2	pH 6,3±0,4	pH 5,1±0,2	pH 4,1±0,3
	100,0 мкг	21,8±0,08	20,3±0,08	20,0±0,05	#
	50,0 мкг	20,2±0,08	18,7±0,08	19,3±0,33	#
	25,0 мкг	18,0±0,25	16,8±0,08	17,5±0,75	#
	10,0 мкг	17,3±1,33	15,3±2,33	15,8±1,08	#

"-" Зона задержки роста отсутствует.

"#" Исследования не проводились.

Выводы по результатам исследований.

1. Установлено, что раствору декаметоксина присущи выраженные противомикробные свойства по отношению к P.aeruginosa, E.coli, S.aureus, S.paratyphi и C.albicans. Степень выраженности ингибирующего эффекта раствора декаметоксина зависит от вида микроорганизма и показателя pH. Антибактериальная активность декаметоксина относительно тестовых штаммов бактерий и грибов усиливалась в щелочной среде.

2. Декаметоксин во всех исследованных в разных дозах (10,0, 25,0, 50,0 и 100,0 мкг) проявляет выраженные антимикробные свойства. Диаметры зон задержки роста тестовых микроорганизмов изменяются в зависимости от вида микроорганизма и показателя pH. Наибольшая активность раствора декаме-

токсина по отношению к *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *E.coli* наблюдается при pH $8,0\pm 0,1$, относительно *C.albicans* - при $7,15\pm 0,2$, по отношению к *S.paratyphi* при значениях pH $8,0\pm 0,1$ и $5,1\pm 0,2$.

3. Раствор декаметоксина дозозависимо нарушает пленкообразование микроорганизмов. По степени ингибирующего воздействия по отношению к биопленкам *P.aeruginosa* и *E.coli* активность исследуемого раствора декаметоксина изменялась в зависимости от показателя pH. Наиболее выраженное ингибирующее действие декаметоксина регистрируется при показателе pH $8,0\pm 0,1$ в концентрации 10,0 МИК.

4. Установлено, что формирование биомассы микроорганизмов при действии декаметоксина зависит от концентрации вещества, времени экспозиции и pH среды. Угнетение прироста биомассы *E.coli* наблюдается уже через 1 ч при значениях pH $8,0\pm 0,1$ и усиливается с увеличением срока инкубации. Выявленное ингибирующее действие относительно *S. paratyphi* наблюдается через 24 и 48 ч в кислой и щелочной среде. Ингибирование роста и размножения *P. aeruginosa* наблюдается начиная с 6 ч действия декаметоксина при pH $6,3\pm 0,4$ и усиливается с увеличением срока инкубации. *S.aureus* обнаруживает чувствительность к действию декаметоксина в первые часы действия (через 6 ч) при pH $5,1\pm 0,2$. Через 24 и 48 ч наиболее выраженное угнетение прироста биомассы золотистого стафилококка регистрируется при pH $5,1\pm 0,2$ и pH $6,3\pm 0,4$. Установлено, что значение pH практически не влияет на чувствительность грибов *C. albicans* к действию декаметоксина.

5. Основные патогенные вирусы человека можно подразделить на три категории по отделам ЖКТ, в которых они привлекаются к патологическим процессам:

вирусы, которые вызывают острые гастроэнтериты, главным образом у детей: ротавирусы, калици-вирусы, кишечные аденовирусы, астровирусы, торовирусы;

вирусы, которые поражают слизистую оболочку толстой кишки: вирус простого герпеса типа 2 и цитомегаловирус;

вирусы, которые вызывают изменения в эпителии анального канала и перианальной кожи, в том числе вирус папилломы человека.

Были проведены исследования цитотоксичности и вирулицидного действия декаметоксина на некоторые виды вирусов.

Изучения цитотоксичности на культурах клеток проводили на двух научно-исследовательских базах:

1) изучали на культуре аденокарциномы человека (HEP-2) и клеточной линии почки собаки (MDCK);

2) Цитотоксичность изучали на 4 культурах клеток человека: CFTE 29 (трахеальный эпителий), АГС (эпителиальные клетки желудка, аденокарцинома), HGEPr.05 (эпителий десен), HBER.05 (эпителий мочевого пузыря) с помощью МТТ-теста, NR- теста, теста Бредфорда.

Результаты исследования представлены в таблицах 80-84. CD_{50} (цитотоксическая концентрация) определяли как таковую концентрацию действующего вещества декаметоксина в мкг/мл, который вызывает цитотоксический эффект в половине из обработанных им клеточных монослоев через 72 ч наблюдения. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) - наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), какая *in vitro* полностью подавляет видимый рост микроорганизмов.

Результаты исследования цитотоксичности 0,02 и 0,05 мас.% раствора декаметоксина на культуре аденокарциномы человека (HEP-2) и клеточной линии почки собаки (MDCK) показало, что чувствительность клеток к декаметоксину зависит от вида культуры клеток, и по показателям CD_{50} и МПК в культуре клеток MDCK декаметоксин был в несколько раз менее токсичным, чем в культуре HEP-2.

CD_{50} декаметоксин в культуре HEP-2 составила 3,213 мкг/мл, а в культуре MDCK - 12,5 мкг/мл (причем конечная концентрация декаметоксина с учетом разведения в культуральной среде составила 0,01 мас.%, т.е. в 2 раза меньше минимальной антисептической концентрации). МПК декаметоксина в культуре HEP-2 составила 1,563 мкг/мл, а в культуре MDCK - 6,25 мкг/мл. В обеих клеточных культурах цитотоксическое действие декаметоксина полностью реализовалось через 24 ч экспозиции и оставалось неизменным в течение 48 и 72 ч наблюдения.

Результаты исследования свидетельствуют, что декаметоксин в концентрации 0,05 мас.% имеет выраженный цитотоксический эффект на жизнеспособность клеток линии CFTE290 уже начиная со срока воздействия 30 сек, декаметоксин в концентрации 0,02 мас.% - начиная со срока воздействия 1 мин ($P<0,05$ относительно референтного препарата), декаметоксин в концентрации 0,05 мас.% - начиная со срока воздействия 5 мин ($P<0,05$ относительно референтного препарата). Подобные цитотоксические эффекты проявляют и референтные препараты Дезин (0,02 и 0,05%), Мирамистин (0,01%) и Ксилометазолин (0,10%) - увеличение срока инкубации с этими препаратами до 30 мин приводит к полной гибели клеток линии CFTE290. Препарат Сальбутамол (0,10%) проявлял наименьший цитотоксический эффект. Декаметоксин в концентрациях 0,05 и 0,02 мас.% имеет достоверно высшую цитотоксичность относительно соответствующей концентрации Хлоргексидина при краткосрочном влиянии (0,5 и 1 мин) на клетки линии AGS. Исследование влияния декаметоксина на жизнеспособность эпителиальных клеток человека линий HGEp и HBER показало, что в концентрациях 0,02 и 0,05 мас.% достоверной разницы между цитотоксическим влиянием декаметоксина и Дезина на клетки отмеченных линий выявлено не

было.

Таблица 80
Исследование цитотоксического действия декаметоксина (0,02 мас.% раствор)
в культурах клеток HEP-2 и MDCK

Исследуемый образец декаметоксина	Разведение	Концентрация, мкг/мл	Количество исследуемых клеточных	Наличие цитотоксического эффекта	CD ₅₀ мкг/мл	МПК мкг/мл
Культура клеток HEP-2						
Декаметоксин	2 ⁻¹	100	4	4/4	3,213	1,563
	2 ⁻²	50	4	4/4	(от	(от
	2 ⁻³	25	4	4/4	2,627	1,314
	2 ⁻⁴	12,5	4	4/4	до	до
	2 ⁻⁵	6,2	4	4/4	3,716)	1,858)
	2 ⁻⁶	3,125	4	2/4		
	2 ⁻⁷	1,563	4	0/4		
	2 ⁻⁸	0,780	4	0/4		
	2 ⁻⁹	0,390	4	0/4		
	2 ⁻¹⁰	0,195	4	0/4		
Контроль		нет	4	0/4		
$\text{Log}_2\text{CD}_{50} = \text{L-d}(S-0,5) = -1-1(5,5-0,5) = -6,0 \pm 0,25$ (от -6,25 до -5,75)						
$\text{CD}_{50} = 200,0 \text{ мкг/мл} * 2^{-(6,0 \pm 0,25)} = 3,213$ (от 2,627 до 3,716) мкг/мл						
$\text{Log}_2\text{МПК} = -7,0 \pm 0,25$ (от -7,25 до -6,75)						
$\text{МПК} = 200 * 2^{(7,0 \pm 0,25)} = 1,563$ (от 1,314 до 1,858)						
Культура клеток MDCK						
Декаметоксин	2 ⁻¹	100	4	4/4	12,5	6,25
	2 ⁻²	50	4	4/4	(от	(от
	2 ⁻³	25	4	4/4	10,51	5,26 до
	2 ⁻⁴	12,5	4	2/4	до	7,43)
	2 ⁻⁵	6,25	4	0/4	14,87)	
	2 ⁻⁶	3,125	4	0/4		
	2 ⁻⁷	1,563	4	0/4		
	2 ⁻⁸	0,780	4	0/4		
	2 ⁻⁹	0,390	4	0/4		
	2 ⁻¹⁰	0,195	4	0/4		
Контроль		нет	4	0/4		
$\text{Log}_2\text{CD}_{50} = \text{L-d}(S-0,5) = -1-1(3,5-0,5) = -4,0 \pm 0,25$ (от -4,25 до -3,75)						
$\text{CD}_{50} = 200,0 \text{ мкг/мл} * 2^{-(4,0 \pm 0,25)} = 12,50$ от 10,51 до 14,87) мкг/мл						
$\text{Log}_2\text{МПК} = -5,0 \pm 0,25$ (от -5,25 до -4,75)						
$\text{МПК} = 200 * 2^{(5,0 \pm 0,25)} = 6,25$ (от 5,26 до 7,43) мкг/мл						

Таблица 81
Реализация цитотоксического действия декаметоксина
(0,02 мас.% раствор) в зависимости от длительности его воздействия
на монослой клеток

Культура клеток	CD ₅₀ , мкг/мл			МПК мкг/мл		
Длительность экспозиции	24	48	72	24	48	72
HEP-2	3,213	3,416	3,542	1,563	1,571	1,600
MDCK	12,50	12,70	13,09	6,25	6,74	6,42

Таблица 82

Исследование цитотоксического действия декаметоксина
(0,05 мас.% раствор) в культурах клеток HEP-2

Исследуемый образец декаметоксина	Концентрация, %	CD ₅₀ мкг/мл	МПК мкг/мл
Декаметоксин	0,05%	3,250 (от 2,627 до 3,716)	1,570 (от 1,314 до 1,858)

Таблица 83

Исследование цитотоксического действия декаметоксина
(0,05 мас.% раствор) в культурах клеток MDCK

Исследуемый образец декаметоксина	Концентрация, %	CD ₅₀ мкг/мл	МПК мкг/мл
Декаметоксин	0,05%	12,70 (от 10,51 до 14,87)	6,50 (от 5,26 до 7,43)

Таблица 84

Реализация цитотоксического действия декаметоксина
(0,05 мас.% раствор) в зависимости от длительности его воздействия
на монослой клеток

Культура клеток	CD ₅₀ , мкг/мл			МПК мкг/мл		
	24	48	72	24	48	72
Длительность экспозиции HEP-2	3,250	3,500	3,650	1,570	1,650	1,723
MDCK	12,70	12,85	13,20	6,50	6,85	6,980

Изучение вирулицидного действия декаметоксина проводили также на вирусе цитомегаловирус и на кишечном аденовирусе. Установлено, что декаметоксин обладает вирулицидным действием относительно вышеупомянутых вирусов, полностью инактивирует их 100-1000 инфекционные дозы при длительности экспозиции в течение 5 мин, Результаты исследования представлены в табл. 85.

Таблица 85

Определение вирулицидного действия декаметоксина
по отношению к цитомегаловирусу и кишечному аденовирусу

Разведение супернатантной жидкости	Количество предусмотренных инфекционных доз	Длительность воздействия декаметоксина			Контроль инфекционного титра вируса
		5 минут	10 минут	30 минут	
Цитомегаловирус					
10-1	100	-	-	-	4+
10-2	10	-	-	-	4+
10-3	1	-	-	-	2+
10-4	0,1	-	-	-	-
10-5	0,01	-	-	-	-
10-6	0,001	-	-	-	-
Контроль клеток	Нет	-	-	-	-
Контроль полноты нейтрализации дезинфектанта	Нет	-	-	-	-
Кишечный аденовирус					
10-1	10000	-	-	-	4+
10-2	1000	-	-	-	4+
10-3	100	-	-	-	4+
10-4	10	-	-	-	4+
10-5	1	-	-	-	2+
10-6	0,1	-	-	-	-
Контроль клеток	Нет	-	-	-	-
Контроль полноты нейтрализации дезинфектанта		-	-	-	Цитотоксическое действие не выявлено

Для изучения влияния декаметоксина при пероральном приеме на развитие инфекционных болезней ЖКТ, было проведено исследование на пациентах.

Произведенные опыты показали неожиданный результат, который заключается в позитивных результатах лечения инфекционного колoproктита под действием декаметоксина как фармацевтически активного вещества *in vivo* при пероральном применении.

Исследовались две группы пациентов лечения инфекционного колoproктита:

1 группа - лечение с помощью хирургического вмешательства;

2 группа - лечение без хирургического вмешательства.

Исследование первой группы пациентов с лечением с помощью хирургического вмешательства.

В исследовании приняли участие 30 пациентов. Всем пациентам был поставлен диагноз острый инфекционный колoproктит вызванный бактериями *Staphylococcus aureus*. Пациентам было назначено хирургическое вмешательство: во время операции была раскрыта гнойная полость, абсцесс, эвакуирован гной и поставлен дренаж. В дальнейшем рана заживала сама или на нее накладывались швы в зависимости от размера гнойника.

Для предотвращения перехода острой формы инфекционного колoproктита в хроническую форму проводили послеоперационную терапию: в первые дни после операции больных не кормили, давали только жидкость, начиная с 3 дня, назначалась диета.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 клинические группы (смотреть табл. 86, 87) по 15 человек: пациентам группам 1 в качестве послеоперационной терапии был назначен Нифуроксазид, пациентам группы 2 назначали 0,02-0,2 мас.% раствор декаметоксина перорально. Результаты исследований приведены в табл. 86-88.

Таблица 86

Распределение пациентов по полу

Показатели	Группа 1	Группа 2
Мужчины	7	6
Женщины	8	9

Таблица 87

Средний возраст пациентов
исследуемых групп

Показатели	Группа 1	Группа 2
Мужчины	55±3	54±1
Женщины	50±4	52±3

Таблица 88

Динамика массы тела пациентов в условиях
инфекционного колoproктита, кг

Показатели	Группа 1	Группа 2
Исходное состояние	93,0	90,0
1 сутки	91,5	89,0
4 сутки	92,5	89,7
7 сутки	93,0	93,0

Исходя из данных табл. 88, видно, что по сравнению с исходным состоянием средняя масса тела пациентов при лечении нифуроксазидом не изменилась, а при лечении раствором декаметоксина средняя масса тела пациента увеличилась на 4%.

Из отмеченной выше информации видно, что декаметоксин влияет на течение заболевания лучше нифуроксазида, лучше заживают раны в кишечнике, налаживается усвоение питательных веществ, которое приводит к набору массы пациентов.

Таблица 89

Динамика степени инфицирования фекалий
пациентов в условиях инфекционного колoproктита,
вызванного *Staphylococcus aureus*

Показатели	Колониеобразующих единиц, КОЕ/мл		
	Норма	Группа 1	Группа 2
3 суток	1·10 ³	8,6·10 ⁷	4·10 ⁷
6 суток		3,9·10 ⁵	5,3·10 ³

Исходя из данных в табл. 89, видно, что раствор декаметоксина лучше средства сравнения нифуроксазид влияет на развитие *Staphylococcus aureus* в кишечнике человека, уменьшая количество колониеобразующих бактерий к норме.

Уменьшение уровня фибриногена в крови в сравнении с нормой показывает, что в организме человека имеется острая инфекция, потому увеличение его количества при послеоперационной терапии говорит об уменьшении количества инфекционных возбудителей в организме и его выздоровлении. Как видно из табл. 91 декаметоксин быстрее приводит уровень фибриногена к норме, что показывает его явное преимущество перед средством сравнения Нифуроксазидом.

Увеличение протромбинового времени показывает, что в организме человека не усваивается витамин К и развитие дисбактериоза в кишечнике. В этом случае видно, что декаметоксин улучшает состояние кишечника в 4 раза быстрее, чем нифуроксазид.

Как видно из данных в табл. 92, показатели печеночных и почечных проб пациентов находятся в пределах нормы, но явно видно, что при использовании нифуроксазида показатели сильно сдвигаются к нижнему пределу нормы, а при использовании раствора декаметоксина показатели почти не изменяются, что показывает значительное преимущество использования декаметоксина без вреда для метаболизма человека.

Таблица 90

Гематологические показатели пациентов в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 суток	6 суток	3 суток	6 суток
Гемоглобин, г/л	137,0-171,0	160,0	162,0	158,0	159,0
Эритроциты, 10^{12} клеток/л	4,1-5,5	4,3	4,6	5	5,1
Лейкоциты, 10^9 клеток/л	4,0-10,0	15	12	15	10
Лейкоцитарная формула, %:					
Базофилы	0-1	0	0	0	0
Эозинофилы	0,5-5,0	0,2	0,4	0,2	0,8
Миелоциты	0	0	0	0	0
Юные нейтрофилы	0	0	0	0	0
Нейтрофилы палочкоядерные	1,0-6,0	9	6	10	5
Нейтрофилы сегментоядерные	45,0-72,0	58,8	64,6	56,8	64,2
Лимфоциты	19,0-37,0	18	19	18	22
Моноциты	1,0-10,0	14	11	15	8

Таблица 91

Показатели гемостаза пациентов в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 суток	6 суток	3 суток	6 суток
Время свертывания, мин	5-10	5,5	5	5,2	5,6
Фибриноген, г/л	2-4	1,8	2,3	1,8	2,5
Протромбиновое время, с	12-20	24	20	25	15

Таблица 92

Биохимические показатели сыворотки крови пациентов при инфекционном колoproктите, вызванном *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 суток	6 суток	3 суток	6 суток
Мочевина, ммоль/л	3,3-6,6	3,3	4,3	4,5	4,5
АлАТ, ммоль/л·час	0,1-0,68	0,31	0,44	0,45	0,45
АсАТ, ммоль/л·час	0,1-0,45	0,2	0,32	0,39	0,39
Креатинин, ммоль/л	0,044-0,177	0,72	0,72	0,83	0,825
Общий белок, г/л	65-85	65	70	72	76
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	1-3	1,5	2,3	2,2	2,3

Исследование второй группы пациентов с лечением без хирургического вмешательства.

В исследовании приняли участие 30 пациентов. Всем пациентам был поставлен диагноз - острый инфекционный колoproктит, вызванный бактериями *Staphylococcus aureus*.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две клинические группы (смотреть табл. 93, 94) по 15 человек: пациентам группы 1 в качестве терапии был назначен нифуроксазид, а пациентам группы 2 - 0,02-0,2 мас.% раствор декаметоксина перорально.

Таблица 93

Распределение пациентов по полу

Показатель	Группа 1	Группа 2
Мужчины	10	8
Женщины	5	7

Таблица 94

Средний возраст пациентов исследуемых групп

Показатели	Группа 1	Группа 2
Мужчины	56±3	54±1
Женщины	50±3	51±4

Таблица 95

Динамика массы тела пациентов в условиях
инфекционного колoproктита, кг

Показатели	Группа 1	Группа 2
Исходное состояние	96,3	89,0
1 сутки	94,0	89,4
4 сутки	94,8	90,7
7 сутки	96,3	92,7

Из данных в табл. 95 видно, что по сравнению с исходным состоянием средняя масса тела пациентов при лечении нифуроксазидом не изменилась, а при лечении раствором декаметоксина средняя масса тела пациента увеличилась на 4%.

Из отмеченной выше информации видно, что декаметоксин влияет на течение заболевания лучше, чем нифуроксазид: лучше заживляются раны в кишечнике, налаживается усвоение питательных веществ, которое приводит к набору массы пациентов.

Таблица 96

Динамика степени инфицирования фекалий
пациентов в условиях инфекционного колoproктита,
вызванного *Staphylococcus aureus*

Показатели	Колониеобразующих единиц, КОЕ/мл		
	Норма	Группа 1	Группа 2
3 суток	1·10 ³	8,6·10 ⁷	5·10 ⁷
6 суток		8,9·10 ⁵	4,9·10 ³

Из данных в табл. 96 видно, что раствор декаметоксина лучше средства сравнения Нифуроксазид влияет на развитие *Staphylococcus aureus* в кишечнике человека, уменьшая количество колониеобразующих бактерий к норме.

Из данных табл. 97 и 98 видно, что нифуроксазид и декаметоксин не влияют на время свертывания крови. Уменьшение уровня фибриногена в крови в сравнении с нормой показывает, что в организме человека имеется острая инфекция, потому увеличение его количества при терапии говорит об уменьшении количества инфекционных возбудителей в организме и его выздоровлении. Как видно из табл. 98 декаметоксин быстрее приводит уровень фибриногена к норме, что показывает его явное преимущество перед средством сравнения Нифуроксазидом.

Таблица 97

Гематологические показатели пациентов в условиях
инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 суток	6 суток	3 суток	6 суток
Гемоглобин, г/л	137,0-171,0	160,0	162,0	158,0	159,0
Эритроциты, 10^{12} клеток/л	4,1-5,5	4,3	4,6	5	5,1
Лейкоциты, 10^9 клеток/л	4,0-10,0	15	12	15	10
Лейкоцитарная формула, %:					
Базофилы	0-1	0	0	0	0
Эозинофилы	0,5-5,0	0,2	0,4	0,2	0,8
Миелоциты	0	0	0	0	0
Юные нейтрофилы	0	0	0	0	0
Нейтрофилы палочкоядерные	1,0-6,0	9	6	10	5
Нейтрофилы сегментоядерные	45,0-72,0	58,8	64,6	56,8	64,2
Лимфоциты	19,0-37,0	18	19	18	22
Моноциты	1,0-10,0	14	11	15	8

Таблица 98

Показатели гемостаза пациентов в условиях инфекционного
колопроктита, вызванного *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 сутки	6 суток	3 сутки	6 суток
Время свертывания, мин	5-10	5,5	5	5,2	5,6
Фибриноген, г/л	2-4	1,8	2,3	1,8	2,5
Протромбиновое время, с	12-20	24	20	25	15

Увеличение протромбинового времени показывает, что в организме человека не усваивается витамин К и развитие дисбактериоза в кишечнике. В этом случае видно, что декаметоксин улучшает состояние кишечника в 4 раза быстрее за нифуроксазид.

Таблица 99

Биохимические показатели сыворотки крови пациентов
при инфекционном колoproктите, вызванном *S.aureus*

Показатели	Норма	Группа 1		Группа 2	
		3 сутки	6 суток	3 сутки	6 суток
Мочевина, ммоль/л	3,3-6,6	3,3	4,3	4,5	4,5
АлАТ, ммоль/л·час	0,1-0,68	0,31	0,44	0,45	0,45
АсАТ, ммоль/л·час	0,1-0,45	0,2	0,32	0,39	0,39
Креатинин, ммоль/л	0,044-0,177	0,72	0,72	0,83	0,825
Общий белок, г/л	65-85	65	70	72	76
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	1-3	1,5	2,3	2,2	2,3

Как видно из данных табл. 99 показатели печеночных и почечных проб пациентов находятся в пределах нормы, но явно видно, что при использовании нифуроксазида показатели сильно сдвигаются к нижнему пределу нормы, а при использовании раствора декаметоксина показатели почти не изменяются, что показывает значительное преимущество использования декаметоксина без вреда для метаболизма

человека.

Из результатов исследований видно, что в условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, при пероральном применении 0,02-0,2 мас.% раствора декаметоксина, он проявляет выраженные антимикробные свойства, которые превосходят антимикробную активность нифуроксазида и способствуют возобновлению функционального состояния организма пациентов. Так, в отличие от нифуроксазида декаметоксин вызывает достоверное по сравнению с исходным состоянием увеличение на 4% средней массы тела пациентов. Выраженная антимикробная активность декаметоксина подтверждается снижением к норме числа колониеобразующих единиц возбудителя на 6-й день эксперимента, в то время как под воздействием нифуроксазида этот показатель не достигает нормы. По выраженности антимикробного действия декаметоксин превосходит референтный нифуроксазид в 7,4 раза.

О терапевтическом эффекте и антимикробном действии декаметоксина свидетельствует достоверное по сравнению с действием нифуроксазида возобновление показателей лейкоцитарной формулы: эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Декаметоксин оказывает заметный позитивный эффект на развитие патологического процесса в толстой кишке человека, способствует очистке поверхности слизистой оболочки от очагов колонизации микроорганизмов, препятствует разрушению поверхностного эпителия, уменьшает клеточную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. По лечебному эффекту декаметоксин превосходит препарат сравнения "Нифуроксазид" при лечении инфекционного колoproктита, вызванного *S.Aureus*.

Также из приведенных опытов на пациентах видно, что декаметоксин одинаково хорошо лечит инфекционных колoproктит как при использовании в послеоперационной терапии, так и при лечении инфекционного колoproктита без хирургического вмешательства, что позволяет исключить необходимость назначения операционного вмешательства, и что значительно упрощает процесс лечения инфекционного колoproктита.

Приведенные результаты исследований и выводы свидетельствуют о том, что декаметоксин можно использовать перорально для лечения заболеваний ЖКТ, он практически не всасывается в ЖКТ, действует лишь в просвете кишечника и не влияет на жизнедеятельность органов других систем.

Общие выводы относительно действия декаметоксина при пероральном приеме для лечения заболеваний ЖКТ.

При длительном (28 дней) пероральном введении декаметоксин не оказывает местнораздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ лабораторных животных в терапевтической дозе.

По результатам проведенных исследований установлено, что декаметоксин в виде раствора проявляет выраженную антимикробную активность, относительно грамположительных (*S.aureus*, *S.pyogenes*, *B.subtilis*), так и грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae*) микроорганизмов. По отношению к *P.aeruginosa* антимикробная активность менее выражена. Относительно грибов рода *Candida* декаметоксин проявил выраженную фунгистатическую активность. Таким образом, декаметоксин проявляет выраженную противомикробную активность в условиях *in vitro* и может быть рекомендован для лечения кишечных инфекций.

В условиях инфекционного колoproктита, вызванного *S.aureus*, при пероральном применении 0,02 мас.% раствора декаметоксина, он проявляет выраженные антимикробные свойства, которые превосходят антимикробную активность Нифуроксазида и способствует возобновлению функционального состояния организма. О терапевтическом эффекте и антимикробном действии декаметоксина свидетельствует достоверное по сравнению с группой контрольной патологии возобновление показателей лейкоцитарной формулы: эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Декаметоксин оказывает заметный позитивный эффект на развитие патологического процесса в толстой кишке. Он способствует очистке поверхности слизистой оболочки от очагов колонизации микроорганизмов, препятствует разрушению поверхностного эпителия, уменьшает клеточную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. По лечебному эффекту декаметоксин превосходит препарат сравнения "Нифуроксазид" на модели инфекционного колoproктита, вызванного *S. Aureus*.

В условиях инфекционного колoproктита, вызванного *P.aeruginosa*, при пероральном применении 0,02-0,2 мас.% растворов декаметоксина, он проявляет выраженные антимикробные свойства, которые превосходят антимикробную активность Нифуроксазида и способствует возобновлению функционального состояния организма.

Установлено, что раствору декаметоксина присущи выраженные противомикробные свойства по отношению к *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *S.paratyphi* и *C.albicans*. Степень выраженности ингибирующего эффекта раствора декаметоксина зависит от вида микроорганизма и показателя pH. Антибактериальная активность декаметоксина относительно тестовых штаммов бактерий и грибов усиливалась в щелочной среде.

Декаметоксин во всех исследованных дозах (10,0, 25,0, 50,0, 100,0 мкг) проявляет выраженные антимикробные свойства. Диаметры зон задержки роста тестовых микроорганизмов изменяются в зависимости от вида микроорганизма и показателя pH. Наибольшая активность раствора декаметоксина по отношению к *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *E.coli* наблюдается при pH $8,0 \pm 0,1$, относительно *C.albicans* - при

7,15±0,2, по отношению к *S.paratyphi* при значениях pH 8,0±0,1 и 5,1±0,2.

Раствор декаметоксина дозозависимо нарушает пленкообразование микроорганизмов. По степени ингибирующего воздействия по отношению к биопленкам *P.aeruginosa* и *E. coli* активность исследуемого раствора декаметоксина изменялась в зависимости от показателя pH. Наиболее выразительное ингибирующее действие декаметоксина регистрируется при показателе pH 8,0±0,1 в концентрации 10,0 МИК.

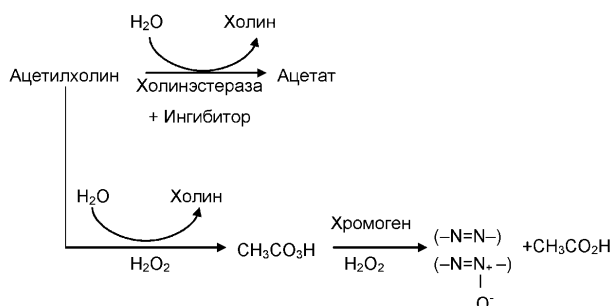
Установлено, что формирование биомассы микроорганизмов при действии декаметоксина зависит от концентрации соединения, времени экспозиции и pH среды. Угнетение прироста биомассы *E.coli* наблюдается уже через 1 час при значениях pH 8,0±0,1 и усиливается с увеличением срока инкубации. Выраженное ингибирующее действие относительно *S.paratyphi* наблюдается через 24 и 48 ч в кислой и щелочной среде. Ингибирование роста и размножения *P.aeruginosa* наблюдается начиная с 6 ч действия декаметоксина при pH 6,3±0,4 и усиливается с увеличением срока инкубации. *S.aureus* обнаруживает чувствительность к действию декаметоксина в первые часы действия (через 6 ч) при pH 5,1±0,2. Через 24 и 48 ч наиболее выраженное угнетение прироста биомассы золотистого стафилококка регистрируется при pH 5,1±0,2 и 6,3±0,4. Установлено, что значение pH практически не влияет на чувствительность грибов *C. albicans* к действию декаметоксина.

Таким образом, вышеприведенное убедительно свидетельствует о том, что декаметоксин при пероральном применении для лечения инфекционного колoproктита является высокоэффективным средством, относительно безопасным и перспективным для внедрения в медицинскую практику, в качестве нового фармацевтически активного вещества для лечения кишечных инфекций микробной и вирусной этиологии, в частности инфекционного колoproктита. Также декаметоксин является новым фармацевтически активным веществом для лечения инфекционного колoproктита без хирургического вмешательства и для улучшения лечения инфекционного колoproктита при хирургическом вмешательстве.

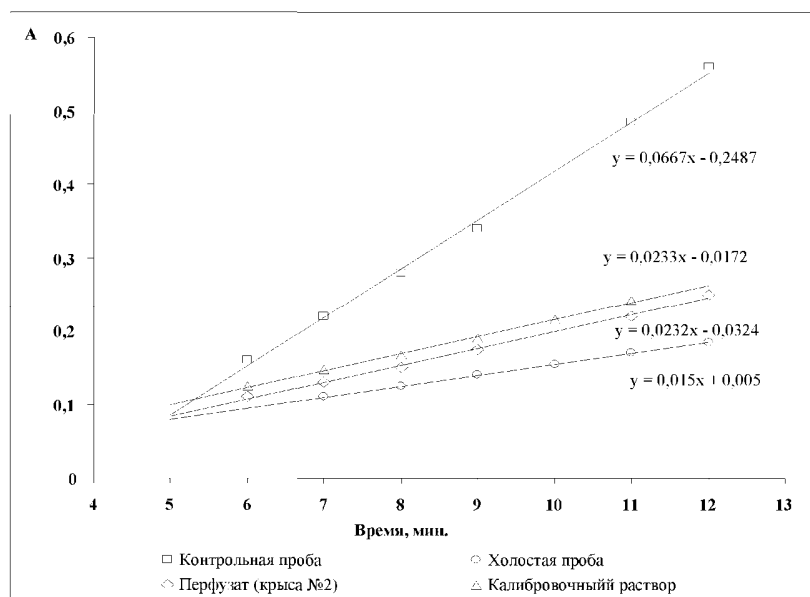
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральное применение водного раствора декаметоксина с концентрацией 0,02-0,2 мас.% для лечения инфекционного колoproктита.

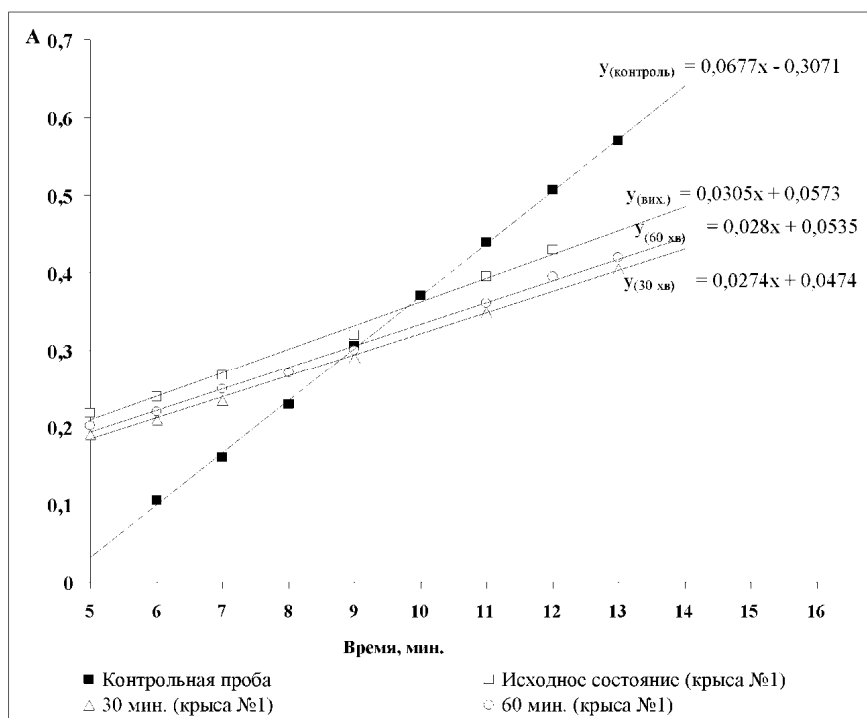
2. Пероральное применение указанного водного раствора декаметоксина по п.1 в составе фармацевтической композиции.



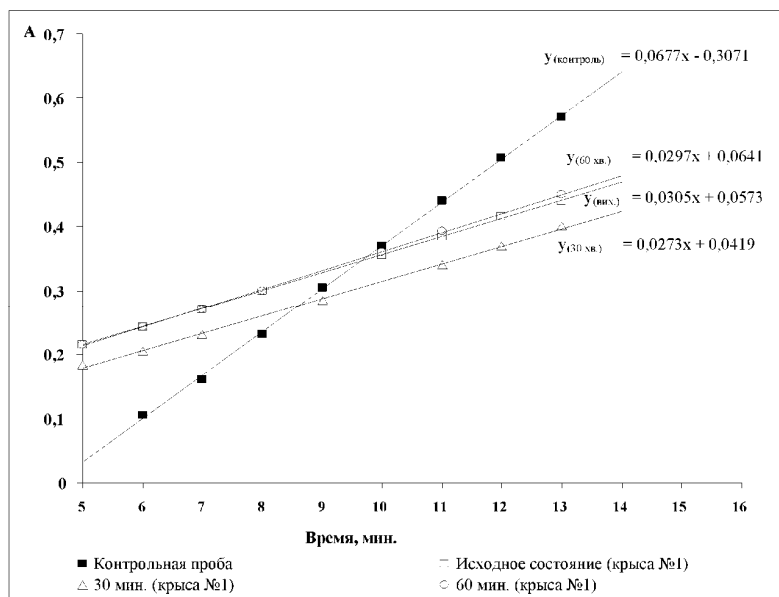
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

