МРНТИ 34.47.15 https://doi.org/10.26577/bb2025102112

Б.Б. Баймаханова, О.Н. Лахк, С.Э. Оразымбет, А.С. Балгимбаева, А.К. Саданов, Н.С. Онгарбаева*

Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан
*e-mail: nuray.syrlybay@gmail.com

ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ РОЗЕОФУНГИН *IN VIVO*

В статье представлены результаты исследований по определению среднелетальной дозы $ЛД_{50}$ и класса токсичности новой лекарственной субстанции, полиенового антибиотика Розеофунгин, *in vivo*. Розеофунгин – карбонил-коньюгированный пентаен, подавляющий рост трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других возбудителей микозов человека. Острую токсичность лекарственной субстанции Розеофунгин изучали путем однократного перорального введения растворов субстанции Розеофунгин в дозах 50 мг/кг; 300 мг/кг; 1000 мг/кг и 2000 мг/кг веса животного аутбредным мышам четырех экспериментальных групп в количестве 20 голов, массой 20 г ± 10 %. Биологическая реактивность и гибель животных не отмечена ни в одной из групп в течение 14 дней наблюдения. Через 14 дней наблюдения животные были подвергнуты эвтаназии, аутопсии и макроскопии. Патологических изменений внутренних органов животных во всех исследуемых группах не выявлено. Не выявлено достоверно значимой разницы между относительными весовыми коэффициентами и весовыми показателями внутренних органов мышей опытных групп после однократного перорального введения растворов лекарственной субстанции Розеофунгина в исследуемых дозировках. Среднелетальная доза $ЛД_{50}$ из-за отсутствия гибели животных после введения Розеофунгина в дозах 50 мг/кг; 300 мг/кг; 1000 мг/кг и 2000 мг/кг веса не установлена. Максимальная доза, 2000 мг/кг антибиотика Розеофунгина, не вызвала гибель животных ни в одной из исследуемых групп. Установлено, что лекарственная субстанция Розеофунгин относится к 5-му классу токсичности (нетоксичное вещество).

Ключевые слова: лекарственная субстанция Розеофунгин, острая токсичность, летальная доза.

A.B. Baimakhanova, O.N. Lahkk, S.E. Orazymbet, A.S. Balgimbayeva, A.K. Sadanov, N.S. Ongarbayeva*

Research and Production center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan
*e-mail: nuray.syrlybay@gmail.com

In vivo toxicity of the medicinal substance roseofungin

The article presents the results of in vivo studies on the determination of the average LD_{50} dose and toxicity class of a new drug substance, polyene antibiotic Roseofungin. Roseofungin is a carbonyl-conjugated pentaene that inhibits the growth of trichophytosis, microsporia, favus, candidiasis, cryptococcosis, sporotrichosis, chromomycosis, aspergillosis and other human mycosis pathogens. Acute toxicity of the drug substance Roseofungin was studied by a single oral administration of solutions of the substance Roseofungin in doses of 50 mg/kg; 300 mg/kg; 1000 mg/kg and 2000 mg/kg of animal weight to outbred mice of four experimental groups in the amount of 20 animals, weighing 20 g ± 10%. Biological reactivity and death of animals was not observed in any of the groups during 14 days of observation. After 14 days of observation, the animals were euthanised, autopsied and macroscopied. No pathological changes of internal organs of animals in all studied groups were revealed. No significantly significant difference was found between the relative weights and weight indices of internal organs of mice of the experimental groups after a single oral administration of solutions of the medicinal substance Roseofungin in the studied dosages. The mean lethal dose of LD_{50} due to the absence of animal death after administration of Roseofungin at doses of 50 mg/kg; 300 mg/kg; 1000 mg/kg and 2000 mg/kg weight has not been established. The maximum dose, 2000 mg/kg of the antibiotic Roseofungin, did not cause death of animals in any of the studied groups. It was established that the medicinal substance Roseofungin belongs to the 5th class of toxicity (non-toxic substance).

Key words: medicinal substance Roseofungin, acute toxicity, lethal dose.

 © 2025 Al-Farabi Kazakh National University

Б.Б. Баймаханова, О.Н. Лахк, С.Э. Оразымбет,
А.С. Балгимбаева, А.К. Саданов, Н.С. Онгарбаева*
Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан
*e-mail: nuray.syrlybay@gmail.com

Розеофунгин дәрілік субстанциясының *in vivo* уыттылығы

Бұл мақалада LD_{50} орташа өлім дозасын және жаңа дәрілік субстанция, полиенді антибиотик Розеофунгиннің, in vivo жағдайында уыттылық класын анықтау бойынша зерттеу нәтижелері берілген. Розеофунгин – трихофитоздың, микроспорияның, фавустың, кандидоздың, криптококкоздың, споротрихоздың, хромомикоздың, аспергиллездің және адам микоздарының басқа да қоздырғыштарының өсуін тежейтін карбонил-конъюгацияланған пентаен. Розеофунгин дәрілік субстанциясының жедел уыттылығын, салмағы 20 г ± 10%, төрт тәжірибелік топтың 20 бас аутбредті тышқандарына 50 мг/кг, 300 мг/кг; 1000 мг/кг және 2000 мг/кг мөлшерінде Розеофунгин субстанциясының ерітінділерін бір рет ішке қабылдау арқылы зерттелді. 14 күндік бақылауда топтардың ешқайсысында биологиялық реактивтілік пен жануарлардың өлімі байқалмады. 14 күн бақылаудан кейін жануарларға эвтаназия, өліктерді ашып зерттеу және макроскопиялық зерттеулер жүргізілді. Барлық зерттелген топтарда жануарлардың ішкі ағзаларында патологиялық өзгерістер анықталған жоқ. Розеофунгин дәрілік субстанциясының ерітінділерін зерттелген мөлшерлерде бір рет ішке қабылдағаннан кейін тәжірибелік топтардағы салыстырмалы салмақ коэффициенттері мен тышқандардың ішкі мүшелерінің салмақ көрсеткіштері арасында сенімді елеулі айырмашылық болған жоқ. Розеофунгинді 50 мг/кг, 300 мг/кг; 1000 мг/кг және 2000 мг/кг салмаққа енгізгеннен кейін жануарлар өлімінің болмауына байланысты орташа өлімге әкелетін LD_{50} мөлшері анықталмаған. Розеофунгин антибиотигінің ең жоғары дозасы 2000 мг/кг зерттеу топтарының ешқайсысында жануарлардың өліміне себеп болған жоқ. Розеофунгин дәрілік субстанциясы уыттылықтың 5 класына (улы емес зат) жататыны анықталды.

Түйін сөздер: розеофунгин дәрілік субстанциясы, жедел уыттылық, өлімге әкелетін мөлшер.

Сокращения и обозначения

$ЛД_{50}$ – средняя смертельная (летальная) доза токсического вещества, вызывающая гибель половины особей испытуемой группы животных; per os – перорально.

Введение

По данным ВОЗ, микозами страдает от 1/5 до 1/3 населения Земли. В Казахстане число страдающих микозами людей увеличивается из года в год и по разным оценкам, колеблется от 30 до 45%, т.е. составляет 6,5-9 млн. человек [1-3]. За последние 15 лет наблюдается усиленный рост разработок и использования новых противогрибковых препаратов. Однако идеальное антифунгальное средство с точки зрения спектра активности, фармакокинетических/фармакодинамических свойств, развития резистентности, безопасности и профиля лекарственного взаимодействия пока остается недостижимым [4-9].

Оригинальный природный антибиотик розеофунгин из группы карбонил-коньюгированных пентаенов Розеофунгин (регистрационный номер РК-ЛС-5№023224) является новой лекарственной субстанцией, обладающий высокой активностью в отношении широкого спектра патогенных грибов – возбудителей микозов человека. Продуцентом розеофунгина является высокоактивный производственно-ценный штамм стрептомицета *Streptomyces roseoflavus v. roseofungini* AS-20.14, способный синтезировать антибиотик с высоким выходом целевого продукта.

Антибиотик Розеофунгин, в концентрация 0,5–12,5 мкг/ мл подавляет рост возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других возбудителей микозов человека [10-21]. Доказана новизна и оригинальность штамма-продуцента антибиотика розеофунгина *Streptomyces roseoflavus var. roseofungini* AS-20.14 [22]. На основании изучения физико-химических свойств доказана новизна и оригинальность антибиотика розеофунгина, установлены его эмпирическая формула и химическая структура [23]. В сравнительных исследованиях установлено, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина. Розеофунгин обладает многими положительными характеристиками полиеновых антибиотиков – широким спектром активности, отсутствием токсичности при местном применении и отсутствием резистентности к нему со стороны патогенных грибов.

На основе данной активной субстанции учеными Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии (г. Алматы, Казахстан) под руководством д.б.н., профессора, академика А.К. Саданова создали два новых фармацевтических противогрибковых препарата:

- «Розеофунгин-АС, мазь 2%» (регистрационный номер РК-ЛС-5№023225) для наружного применения при лечении грибковых инфекций *tinea pedis* и *tinea corporis*, вызванных возбудителями трихофитии (*Trihophyton rubrum*, *T. violarum, T. tonsurans*), микроспории (*Microsporum canis, M. gypseum*), кандидоза (*Candida albicans, Candida spp.*), плесневыми грибами (*Penicillium glaucum*) [24].

- «КанПроФем-АК»®/«CanProFem-AK»® в форме суппозитория для лечения вульвовагинального кандидоза [25].

Препараты разработаны в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, Европейской Фармакопии, Фармакопии США и концепцией обеспечения качества лекарственных средств.

Цель исследования – определение среднелетальной дозы $ЛД_{50}$ и класса токсичности лекарственной субстанции Розеофунгин in vivo.

Материалы и методы исследования

Острую токсичность лекарственной субстанции Розеофунгин изучали на здоровых половозрелых аутбредных мышах в количестве 20 голов, массой 20 г ± 10 % согласно Приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года [26] и Руководству OECD по испытанию химических веществ № 423 [27, 28]. Лабораторные животные получены из вивария РГП на ПХВ «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» КООЗ МЗ РК. (г. Алматы). Работа выполнена в лаборатории фармакологии и токсикологии Научного центра противоинфекционных препаратов (НЦПП) (г. Алматы) с применением Стандартных Операционных Процедур и Методических Процедур НЦПП.

Рабочие растворы исследуемого вещества готовили путем растворения в дистиллированной воде расчетной навески субстанции до заданных дозировок 50,0 мг/кг; 300,0 мг/кг; 1000,0 мг/кг и 2000,0 мг/кг веса. Рабочие растворы готовили непосредственно перед введением и не хранили. Растворы субстанции в дозировках 50,0 мг/кг; 300,0 мг/кг; 1000,0 мг/кг и 2000,0 мг/кг веса вводили животным однократно перорально с помощью гастрального зонда в объеме 0,5 мл. Для определения острой токсичности в опытах in vivo были сформированы следующие экспериментальные группы животных (таблица 1):

Четырем группам животных, состоящих из пяти голов, были введены различные исследуемые дозы субстанции Розеофунгин. Наблюдение за животными на наличие летальности или токсических признаков осуществляли первые сутки каждые два часа в течение рабочего дня, в последующие дни – каждые 24 часа. В течение 14 дней после введения растворов Розеофунгина все животные наблюдались на наличие клинических признаков острых токсических эффектов: нескоординированные движения, слезотечение, слюноотделение, жидкий стул, рвота, пилоэрекция, сбивание в кучу, состояние прострации, тремор, затрудненное дыхание, сгорбленная осанка, заторможенная реакция на внешние раздражители, отказ от еды, бледность слизистых оболочек, судороги, лежачее положение, снижение тонуса скелетных мышц, включая их начало, степень и длительность. Все отклонения в поведении и в общем состоянии животных подлежали фиксации. Измерение массы тела животных проводили непосредственно перед дозированием и затем еженедельно в течение всего времени наблюдения. Проводилось регулярное наблюдение за животными для предотвращения случаев падежа исследуемых животных из-за каннибализма, автолиза тканей. Через 14 дней наблюдения животные были подвергнуты эвтаназии, аутопсии, макроскопии.

Таблица 1 – Распределение животных по группам для исследования

Исследуемое вещество	Группы	Объем введения, мл	Доза, мг/кг	Количество животных в группе
Субстанция розеофунгин	Опытная 1	0,5	50,0	5
	Опытная 2	0,5	300,0	5
	Опытная 3	0,5	1000,0	5
	Опытная 4	0,5	2000,0	5

Проведено взвешивание внутренних органов: печени, легких, селезенки, почек, сердца, тимуса, надпочечников. Рассчитаны их относительные весовые коэффициенты и проведена статистическая обработка цифровых данных.

Оценка результатов проведенных исследований после однократного перорального введения мышам растворов субстанции Розеофунгин в дозах 50,0 мг/кг; 300,0 мг/кг; 1000,0 мг/кг и 2000,0 мг/кг веса проводилась на основании следующих критериев:

- Выживаемость/смертность животных в течение всего периода наблюдения в течение 14 дней;
- Масса тела животных, получавших исследуемые растворы;
- Соматические показатели;
- Макроскопическое описание внутренних органов;
- Весовые коэффициенты внутренних органов.

Класс токсичности тестируемого препарата определяли в соответствии с международной системой классификации токсичности веществ GHS (Globally Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures: Acute toxicity hazard categories) согласно таблице 2 [26, 29]:

Таблица 2 – Класс токсичности

Класс токсичности	**Класс 1**	**Класс 2**	**Класс 3**	**Класс 4**	**Класс 5**
LD50, mg/kg / мг/кг	≤ 5	$> 5 \leq 50$	$> 50 \leq 300$	$> 300 \leq 2000$	$> 2000 \leq 5000$

Образцы маркировали согласно номеру исследования (РНТ-ААА, затем кодировка осуществляется двузначным кодом (X, Y), где:

X – № группы;

Y – № животного.

Все расчеты проводили с использованием Microsoft Excel 2007. Для всех численных данных рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (StD).

Результаты исследования и их обсуждение

За 14 дней наблюдения после введения исследуемых растворов гибели мышей не зафиксировано. Изменения внешних соматических признаков – состояние шерстного покрова, окраска слизистой рта и другие признаки фиксировали в ходе ежедневного наблюдения за лабораторными животными в течение всего срока наблюдения. Наблюдения записывали в листах первичных данных.

При наблюдении отмечалось удовлетворительное состояние животных, получавших исследуемые растворы субстанции Розеофунгин в дозах 50,0 мг/кг; 300,0 мг/кг; 1000,0 мг/кг и 2000,0 мг/кг веса, признаков токсического отравления и других отклонений во внешнем виде и поведении животных не наблюдалось, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические симптомы и смертность мышей во время исследования после однократного перорального введения мышам растворов субстанции Розеофунгин в разных дозировках

Группы, дозы	Код животного	Часы				Дни												
		1	2	4	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1 группа – 50,0 мг/кг	РНТ-050-1-1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-1-2	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-1-3	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-1-4	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-1-5	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Продолжение таблицы

Группы, дозы	Код животного	Часы				Дни												
		1	2	4	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2 группа – 300,0 мг/кг	РНТ-050-2-1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-2-2	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-2-3	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-2-4	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-2-5	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
3 группа – 1000,0 мг/кг	РНТ-050-3-1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-3-2	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-3-3	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-3-4	√	√	√	√	G	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-3-5	√	√	√	√	G	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
3 группа – 2000,0 мг/кг	РНТ-050-4-1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-4-2	√	√	√	√	L	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-4-3	√	√	√	√	√	GL	G	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-4-4	√	√	√	√	L	GL	G	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
	РНТ-050-4-5	√	√	√	√	√	GL	G	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
X – смерть; √						J – тремор; K – затрудненное дыхание; L – сгорбленная осанка; M – заторможенная реакция на внешние раздражители; O – отказ от еды; P – бледность слизистых оболочек; Q – судороги; W – снижение тонуса скелетных мышц.												

Взвешивание животных осуществляли перед началом эксперимента, через неделю после введения исследуемых растворов и в момент вывода из эксперимента на 15 сутки. Масса тела измерялась в граммах. Динамика изменения массы тела животных в ходе эксперимента представлена в таблице 4.

При исследовании динамики массы тела мышей при пероральном введении исследуемых растворов за 14 дней наблюдения не выявлено достоверно значимых изменений.

Проводили взвешивание внутренних органов: печени, легких, селезенки, почек, сердца, тимуса, надпочечников с расчетом относительных коэффициентов масс внутренних органов и статистическую обработку цифровых данных. Массы внутренних органов мышей при вскрытии представлены в таблице 5.

Относительные весовые коэффициенты внутренних органов представлены в таблице 6.

Спустя 14 дней после введения исследуемых растворов, все животные подверглись эвтаназии и макроскопическому анализу согласно Стандартным Операционным Процедурам и Методическим Процедурам НЦПП. При макроскопии проводили оценку состояния внешних покровов, физиологических отверстий, региональных лимфатических узлов и их протоков, внутренних органов и тканей. После аутопсии проводили взвешивание внутренних органов: печени, легких, селезенки, почки, сердца, тимуса и надпочечников. Фотографии аутопсии животных 1–4 групп, получавших субстанции Розеофунгин в дозах: 50 мг/кг; 300 мг/кг; 1000 мг/кг и 2000 мг/кг, представлены на следующем рисунке.

Таблица 4 – Изменение массы тела мышей после однократного перорального введения мышам растворов субстанции Розеофунгин в разных дозировках, (M ± m)

№ группы	Доза субстанции Розеофунгина, мг/кг веса	Средняя масса животных, г		
		До начала эксперимента	Через 1 неделю	Через 14 дней
1	50,0	19,76 ± 0,78	20,80 ± 2,36	22,80 ± 3,77
2	300,0	20,14 ± 0,67	22,02 ± 3,16	23,22 ± 2,99
3	1000,0	20,10 ± 0,57	21,02 ± 2,47	22,30 ± 1,69
4	2000,0	20,08 ± 0,64	20,10 ± 2,04	20,60 ± 2,13
Примечание:* – отличие достоверно по отношению к значениям массы тела до начала эксперимента ($p < 0,05$)				

Таблица 5 – Массы внутренних органов мышей после однократного перорального введения мышам растворов субстанции Розеофунгин в разных дозировках, (M ± m)

№ гр	Дозировка розеофунгина, мг/кг веса		Массы внутренних органов мышей на момент забоя (через 14 дней наблюдения), г						
			Печень	Легкое	Селезенка	Почки	Сердце	Тимус	Надпочечники
1	50,0	M	1,5674	0,2194	0,1173	0,2565	0,1046	0,0566	0,0112
		m	0,1120	0,0527	0,0258	0,0291	0,0091	0,0096	0,0033
2	300,0	M	1,5028	0,2678	0,1206	0,2662	0,1093	0,0533	0,0083
		m	0,1487	0,0416	0,0227	0,0355	0,0074	0,0057	0,0013
3	1000,0	M	1,5673	0,2317	0,1046	0,2527	0,1078	0,0487	0,0083
		m	0,0577	0,0353	0,0089	0,0179	0,0066	0,0067	0,0004
4	2000,0	M	1,5219	0,2199	0,0906	0,2269	0,0986	0,0438	0,0112
		m	0,1180	0,0493	0,0014	0,0078	0,0026	0,0083	0,0044

Таблица 6 – Весовые коэффициенты внутренних органов мышей после однократного перорального введения мышам растворов субстанции Розеофунгин в разных дозировках, (M ± m)

№ гр	Дозировка розеофунгина, мг/кг веса		Весовые коэффициенты внутренних органов мышей на момент забоя (через 14 дней наблюдения), %						
			Печень	Легкое	Селезенка	Почки	Сердце	Тимус	Надпочечники
1	50,0	M	6,985	0,973	0,516	1,143	0,467	0,252	0,050
		m	0,9131	0,2226	0,0778	0,1833	0,0709	0,0535	0,0174
2	300,0	M	6,554	1,154	0,520	1,154	0,477	0,230	0,036
		m	0,9611	0,1225	0,0715	0,1484	0,0662	0,0144	0,0056
3	1000,0	M	7,066	1,036	0,471	1,137	0,485	0,218	0,038
		m	0,6726	0,0906	0,0530	0,1036	0,0426	0,0249	0,0037
4	2000,0	M	6,804	0,973	0,403	1,008	0,439	0,193	0,051
		m	1,0176	0,2120	0,0319	0,0580	0,0377	0,0272	0,0237

Доза 50 мг/кг | Доза 300 мг/кг | Доза 1000 мг/кг | Доза 2000 мг/кг

Рисунок 1 – Фотографии аутопсии животных 1-4 групп

Макроскопия животных экспериментальных групп после однократного перорального введения исследуемых растворов субстанции Розеофунгин в дозировках 50,0 мг/кг; 300,0 мг/кг; 1000,0 мг/кг; 2000,0 мг/кг не выявила каких-либо отклонений при исследовании внутренних органов животных. Внешний осмотр животных – оценка телосложения, пальпация шерстного покрова, кожи, слизистых оболочек рта, глаз, конъюнктивы, наружных половых органов и анального отверстия не выявил визуализируемых изменений. После сепарации кожи у животных всех групп: подмышечные лимфатические и паховые узлы не увеличены. Простата визуализируется, типичного цвета, не увеличена. Поднижнечелюстная слюнная железа с поверхностными шейными лимфатическими узлами дифференцируются. Околоушные слюнные железы, с расположенными от них краниовентрально лимфатическими узлами, без изменений. После вскрытия брюшной стенки топографическое расположение органов грудной, брюшной и тазовой полостей типично, без изменений. Патологий не обнаружено. Тимус расположен над сердцем, у основания шеи, мягкий, серовато-белого цвета. Область расположения щитовидной железы без видимых глазу изменений, экссудат отсутствует. Извлеченное сердце типично, при поперечном разрезе левый желудочек не увеличен. В сердечной сумке жидкости нет. Легочный органокомплекс: плевра гладкая, несколько сухая, правое и левое легкое в состоянии коллапса, не равномерно окрашено, без уплотнений и «мыльных пузырей». Аорта чётко визуализируется, ее полости свободны. Визуализируется желтоватая поджелудочная железа в виде сети, пронизывающая большой сальник в районе изгиба тонкой кишки. Поджелудочная железа без очагов некроза или дополнительных образований. Желудок при разрезе по большой кривизне, после промывания полости в физиологическом растворе имеет типичные складки, отсутствует гиперемия и язвы. Извлеченные фрагменты тонкой и толстой кишки без изменений, с химусом. Мезентеральный лимфатический узел типичный. Селезенка во всех группах располагается типично, продолговатой формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции. Капсула органа тонкая, плотно прилегает, не оставляет следов при надавливании и при поперечном разрезе не оставляет соскоба на лезвии скальпеля, без изъязвлений, без признаков кровоизлияний, очагов уплотнения или размягчения. При поперечном разрезе видны фолликулы белой пульпы. Сращения с желудком, диафрагмой и другими органами нет. Поверхность печени гладкая, однородной окраски, консистенция мягкая, упругая. Визуализируется желчный пузырь оливкового цвета с желчью. Лопасти без образований, отсутствуют гепатодиафрагмальные узелки. При поперечном разрезе каждой доли: гистоархитектоника печени не изменена, паренхима умеренно полнокровная, соскоб на лезвии скальпеля не остается. Поверхность почек коричневатого цвета, блестящая, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая. Почки типичные, визуализируются надпочечники размером с просяное зерно. На продольном разрезе почки различается преобладающее наружное более темное корковое и внутреннее более светлое – мозговое вещество. Почечные лоханки свободны, не расширены. У отдельных животных мочевой пузырь со светлой мочой. Органокомплекс

мошонки – типичный. Яичники четко визуализируются, рога матки проходимы, полость влагалища свободна.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования острой токсичности лекарственной субстанции Розеофунгин in vivo показали, что среднелетальная доза $ЛД_{50}$ не установлена, так как пероральное однократное введение в дозах 50 мг/кг; 300 мг/кг; 1000 мг/кг и 2000 мг/кг веса субстанции Розеофунгин не вызывало гибели животных. Установлено, что розеофунгин относится к 5-му классу токсичности (нетоксичное вещество), так как при максимальной дозе в 2000 мг/кг не происходило гибели животных.

Благодарности

Авторы статьи благодарны сотрудникам лаборатории фармакологии и токсикологии Научного центра противоинфекционных препаратов за достоверные результаты, полученные в ходе исследования острой токсичности лекарственной субстанции Розеофунгин.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках ПЦФ Комитета Науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP».

Литература

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году. Министерство здравоохранения РК: статист. сб. – Астана, 2023. clck.ru/3ATYgY

2. Kemaykin V.M., Tabinbaev N.B., Khudaibergenova M.S., Olifirovich A.A., Abdrakhmanova L.M., Denning D.W., Klimko N. An Estimate of Severe and Chronic Fungal Diseases in the Republic of Kazakhstan // Journal of Fungi. – 2018. – Vol. 4, No 34.

3. Xu J.P. Assessing global fungal threats to humans // MLIFE. – 2022. – Vol. 1, No 3. – P. 223-240.

4. Johnson Melissa D. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. Infectious Disease Clinics of North America // Fungal Infections. – 2021. – Vol. 35, No 2. – P. 341–371.

5. Scorzoni L., de Paula e S., Ana C.A. et al. Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis // Frontiers in Microbiology. – 2017. – Vol. 8 – P. 36.

6. Formanek P.E., Dilling D.F. Advances in the diagnosis and management of invasive fungal disease // Chest. – 2019. – Vol. 156, No 5. – P. 834–842.

7. Nami S., Aghebati-Maleki A., Morovati H., Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases // Biomed. Pharmacother. – 2019. – Vol. 110. – P. 857–868.

8. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C., Dannaoui E., Hochhegger B., Hoenigl M., Jensen H.E., Lagrou K., Lewis R.E. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederati; on of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // Lancet Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19. – P. e405–e421.

9. Skiada A., Drogari-Apiranthitou M., Pavleas I., Daikou E., Petrikkos G. Global cutaneous mucormycosis: A systematic review // J. Fungus. – 2022. – Vol. 8, No 2. – P. 194.

10. Köhler J.R., Hube B., Puccia R., Casadevall A., Perfect J.R. Fungi that infect humans // Microbiol. Spectr. – 2017. – Vol. 5. – P. 10-1128.

11. Xiu-Jiao Xia, Hui-Lin Zhi, Ze-Hu Liu Revival of generalized favus // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 122. – P. 112–114.

12. Yoshimine K., Tobino K., Sakabe M., Ooi R. Cryptococcosis in the Vocal Cords, Trachea, and Bronchi // Internal Medicine. – 2021. – Vol. 60, No 18. – P. 3003-3008.

13. Howard-Jones A.R., Sparks R., Pham D., Halliday C., Beardsley J., Chen S.C-A. Pulmonary Cryptococcosis // J. Fungi. – 2022. – 8, No 11. – P. 1156.

14. Gifford A., Jayawardena N., Carlesse F., Lizarazo J., McMullan B., Groll A.H., Warris A. Pediatric Cryptococcosis // Pediatric infectious disease journal. – 2024. – Vol. 43, No 4. – P. 307-312.

15. Ramírez-Soto M.C. Extracutaneous sporotrichosis // Clinical Microbiology Reviews. – 2025. – Vol. 38, No. 1. – P. e0014024.

16. Ramirez-Soto M.C., Tirado-Sanchez A., Bonifaz A. Ocular Sporotrichosis // Journal of fungi. – 2021. – Vol.7, No 11. – P. 951.

17. Hernández-Castro R., Pinto-Almazán R., Arenas R., Sánchez-Cárdenas C.D., Espinosa-Hernández V.M., Sierra-Maeda K.Y., Conde-Cuevas E., Juárez-Durán E.R., Xicohtencatl-Cortes J., Carrillo-Casas E.M., Steven-Velásquez J. Epidemiology of Clinical Sporotrichosis in the Americas in the Last Ten Years // Journal of fungi. – 2022. – Vol. 8, No 6. – P. 588.

18. Barbosa L.S.D., de Souza Y.R.C., Sasaki C.S., dos Santos D.W., Rossato L. Chromoblastomycosis in Brazil: A review of 450 published cases // Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine. – 2024. – Vol. 57. – P. e00205.

19. Santos D.W.C.L., de Azevedo C.D.P.E.S., Vicente V.A., Queiroz-Telles F., Rodrigues A.M., de Hoog G.S., Denning D.W., Colombo A.L. The global burden of chromoblastomycosis // Plos neglected tropical diseases. – 2021. – Vol. 15, No 8. – P. e0009611.

20. Tamkeviciute L., Tumenas A., Zaveckiene J., Irion K., Franquet T., Radike M. Different forms of pulmonary aspergillosis: A pictorial essay // European Journal of Radiology. – 2024. – Vol. 171. – P. 111290.

21. Machado M., Fortún J., Muñoz P. Invasive aspergillosis: A comprehensive review // Medicina clinica. – 2024. – Vol. 163, No 4. – P. 189-198.

22. Пат. РК № 31866. Штамм Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 – высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / Саданов А. К., Березин В. Э., Треножникова Л. П., Балгимбаева А.С.; опубл. 28.02.2017, Бюл. №4.

23. Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Карбонил-коньюгированные пентаеновые антибиотики из стрептомицетов, выделенных из почв Казахстана: автореф. канд. биол. наук. – Алма-Ата, 1989. – 22 с.

24. Пат. РК №31491. Лекарственное средство с противогрибковой и антивирусной активностью в виде мази и способ его получения / Саданов А. К., Березин В. Э., Балгимбаева А. С., Треножникова Л. П.; опубл. 15.09.2016, Бюл. №11.

25. Патент на полезную модель № 5056 от 01.10.2020 г. Суппозитории, обладающие противогрибковой и противовирусной активностью для лечения вагинального кандидоза / Саданов А.К., Ибрагимова Л.Н., Балгимбаева А.С., Треножникова Л.П., Тугелбай Г.Е., Березин В.Э., Турлыбаева З.Ж.

26. Об утверждении надлежащих фармацевтических практик: приказ и.о. Министра здравоохранения РК от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. Зарегистрирован в Министерстве юстиции РК 9 февраля 2021 года № 22167.

27. OECD Test Guideline for testing for Acute Oral tosxidity using the Acute Toxic Class Method № 423. (https://doi.org/10.1787/9789264071001-en).

28. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / Федер. служба по надзору в сфере здравоохранения и соц. развития Федер. гос. учреждение Науч. центр экспертизы средств мед. применения ; под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Изд-во Медицина: Изд-во Шико, 2005 (ППП Тип. Наука). – 826 с.: ил., табл.; 24 см.; ISBN 5-225-04219-8.

29. Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам: приказ Министра здравоохранения и социального развития РК от 29 мая 2015 года № 415.

References

1. Barbosa L.S.D., de Souza Y.R.C., Sasaki C.S., dos Santos D.W., Rossato L. (2024) Chromoblastomycosis in Brazil: A review of 450 published cases. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*., vol. 57, pp. e00205.

2. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C., Dannaoui E., Hochhegger B., Hoenigl M., Jensen H.E., Lagrou K., Lewis R.E. et al. (2019) Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*., vol. 19, pp. e405–e421.

3. Daurenbekova (Balgimbayeva) A.S. (1989) Karbonil-konyugirovannye pentaenovye antibiotiki iz streptomitsetov, vydelennykh iz pochv Kazakhstana: avtoref. kand. biol. nauk [Carbonyl-conjugated pentaene antibiotics from streptomycetes isolated from the soils of Kazakhstan: PhD thesis abstract]. Alma-Ata, 22 p.

4. Formanek P.E., Dilling D.F. (2019) Advances in the diagnosis and management of invasive fungal disease. *Chest*., vol. 156, no. 5, pp. 834–842.

5. Gifford A., Jayawardena N., Carlesse F., Lizarazo J., McMullan B., Groll A.H., Warris A. (2024) Pediatric cryptococcosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 43, no. 4, pp. 307–312.

6. Howard-Jones A.R., Sparks R., Pham D., Halliday C., Beardsley J., Chen S.C.-A. (2022) Pulmonary cryptococcosis. *Journal of Fungi*, vol. 8, no. 11, pp. 1156.

7. Hernández-Castro R., Pinto-Almazán R., Arenas R., Sánchez-Cárdenas C.D., Espinosa-Hernández V.M., Sierra-Maeda K.Y., Conde-Cuevas E., Juárez-Durán E.R., Xicohtencatl-Cortes J., Carrillo-Casas E.M., Steven-Velásquez J. (2022) Epidemiology of clinical sporotrichosis in the Americas in the last ten years. *Journal of Fungi*, vol. 8, no. 6, pp. 588.

8. Johnson M.D. (2021) Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. Infectious Disease Clinics of North America. *Fungal Infections*., vol. 35, no. 2, pp. 341–371.

9. Kemaykin V.M., Tabinbaev N.B., Khudaibergenova M.S., Olifirovich A.A., Abdrakhmanova L.M., Denning D.W., Klimko N. (2018) An Estimate of Severe and Chronic Fungal Diseases in the Republic of Kazakhstan. *Journal of Fungi*, vol. 4, no. 34.

10. Khabriev R.U. (2005) Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshtestv [Guidelines for Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances]. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: Meditsina, Shiko. ISBN 5-225-04219-8.

11. Köhler J.R., Hube B., Puccia R., Casadevall A., Perfect J.R. (2017) Fungi that infect humans. *Microbiology Spectrum*., vol. 5, pp. 10-1128.

12. Ministerstvo zdravookhraneniya RK (2023) Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2022 godu: statisticheskii sbornik [Public health of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022: statistical collection]. Astana. clck.ru/3ATYgY.

13. Machado M., Fortún J., Muñoz P. (2024) Invasive aspergillosis: A comprehensive review. *Medicina Clinica*., vol. 163, no. 4, pp. 189–198.

14. Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan (2015). Ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskikh issledovaniy, trebovaniya k doklinicheskim bazam [On the approval of the Rules for conducting preclinical studies and requirements for preclinical bases]. Order No. 415 of May 29, 2015.

15. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (2021). Ob utverzhdenii nadlezhashchikh farmatsevticheskikh praktik [On the approval of good pharmaceutical practices]. Order No. ҚР ДСМ-15 of February 4, 2021. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on February 9, 2021, No. 22167.

16. Nami S., Aghebati-Maleki A., Morovati H., Aghebati-Maleki L. (2019) Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*., vol. 110, pp. 857–868.

17. OECD (2002)**.** OECD Test Guideline 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. Paris: OECD Publishing (https://doi.org/10.1787/9789264071001-en).

18. Ramírez-Soto M.C. (2025) Extracutaneous sporotrichosis. *Clinical Microbiology Reviews*., vol. 38, no. 1, pp. e0014024.

19. Ramirez-Soto M.C., Tirado-Sanchez A., Bonifaz A. (2021) Ocular sporotrichosis. *Journal of Fungi*., vol. 7, no. 11, pp. 951.

20. Scorzoni L., de Paula e S., Ana C.A. et al. (2017) Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Frontiers in Microbiology*., vol. 8, pp. 36.

21. Skiada A., Drogari-Apiranthitou M., Pavleas I., Daikou E., Petrikkos G. (2022) Global cutaneous mucormycosis: A systematic review. *Journal of Fungi.*, vol. 8, no. 2, pp. 194.

22. Santos D.W.C.L., de Azevedo C.D.P.E.S., Vicente V.A., Queiroz-Telles F., Rodrigues A.M., de Hoog G.S., Denning D.W., Colombo A.L. (2021) The global burden of chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*., vol. 15, no. 8, pp. e0009611.

23. Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenožnikova L.P., Balgimbayeva A.S. (2017) Shtamm Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 – vysokoaktivnyy proizvodstvenno tsennyy produktor polienovogo antibiotika rozeofungin [Strain Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 – a highly active industrially valuable producer of the polyene antibiotic roseofungin]. RK 31866. Kazakhstan. 28 February 2017, Byul., no. 4.

24. Sadanov A.K., Berezin V.E., Balgimbayeva A.S., Trenožnikova L.P. (2016) Lekarstvennoe sredstvo s protivogribkovoy i antivirusnoy aktivnost'yu v vide mazi i sposob ego polucheniya [A medicinal product with antifungal and antiviral activity in the form of an ointment and its production method]. RK 31491. Kazakhstan. 15 September 2016, Byul., no. 11.

25. Sadanov A.K., Ibragimova L.N., Balgimbayeva A.S., Trenožnikova L.P., Tugelbay G.E., Berezin V.E., Turlybayeva Z.Zh. (2020) Suppozitorii, obladaushchie protivogribkovoy i protivovirusnoy aktivnost'yu dlya lecheniya vaginal'nogo kandidoza [Suppositories with antifungal and antiviral activity for the treatment of vaginal candidiasis]. RK 5056 (Utility Model). Kazakhstan. 01 October 2020.

26. Tamkeviciute L., Tumenas A., Zaveckiene J., Irion K., Franquet T., Radike M. (2024) Different forms of pulmonary aspergillosis: A pictorial essay. *European Journal of Radiology*., vol. 171, pp. 111290.

27. Xu J.P. (2022) Assessing global fungal threats to humans. *MLIFE*., vol. 1, no. 3, pp. 223-240.

28. Xia X.-J., Zhi H.-L., Liu Z.-H. (2022) Revival of generalized favus. *International Journal of Infectious Diseases*., vol. 122, pp. 112–114.

29. Yoshimine K., Tobino K., Sakabe M., Ooi R. (2021) Cryptococcosis in the vocal cords, trachea, and bronchi. *Internal Medicine*., vol. 60, no. 18, pp. 3003–3008.

Сведения об авторах:

Баймаханова Байкен Бекарыстановна – кандидат биологических наук, заместитель генерального директора по научной работе ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии» (Алматы, Казахстан, e-mail: bbbayken@mail.ru).

Лахк Ольга Николаевна – научный сотрудник лаборатории антибиотиков, начальник производственного цеха «Розеофунгин» ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии» (Алматы, Казахстан, e-mail: o.lahk@mail.ru).

Оразымбет Салтанат Эмилқызы – кандидат биологических наук, и.о. заведующей лаборатории микробных препаратов, заместитель директора по производству и коммерциализации ТОО «Промышленная микробиология» (Алматы, Казахстан, e-mail: s_orazymbet@inbox.ru).

Балгимбаева Ася Султановна – кандидат биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории экологической и сельскохозяйственной микробиологии ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», Лауреат Государственной премии в области науки и техники РК (Алматы, Казахстан, e-mail: imv_rk@list.ru).

Саданов Аманкелди Курбанович – доктор биологических наук, профессор, академик, дважды Лауреат Государственной премии в области науки и техники РК, «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері», кавалер ордена «Құрмет» и «Парасат», Генеральный директор ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии» (Алматы, Казахстан, e-mail: a.sadanov1951@gmail.com).

Онгарбаева Нурай Сырлыбаевна (автор-корреспондент) – научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии» (Алматы, Казахстан, e-mail: nuray.syrlybay@gmail.com).

Information about authors:

Baimakhanova Baiken – Candidate of Biological Sciences, Deputy General Director for Scientific Work of Scientific and Production Center for Microbiology and Virology LLP (Almaty, Kazakhstan, e-mail: bbbayken@mail.ru).

Lahk Olga – scientific researcher at the Laboratory of antibiotics, head of the production department "Roseofungin" LLP "Scientific and Production Center for Microbiology and Virology" (Almaty, Kazakhstan, e-mail: o.lahk@mail.ru).

Orazymbet Saltanat – Candidate of Biological Sciences, Acting Head of the Laboratory of Microbial Preparations, Deputy Director for Production and Commercialization of Industrial Microbiology LLP (Almaty, Kazakhstan, e-mail: s_orazymbet@inbox.ru).

Balgimbayeva Assya – Candidate of Biological Sciences, Chief Researcher at the Laboratory of Ecological and Agricultural Microbiology, Scientific and Production Center for Microbiology and Virology LLP, Laureate of the State Award in the field of science and technology of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Kazakhstan, e-mail: imv_rk@list.ru).

Sadanov Amankeldi – Doctor of Biological Sciences, Professor, academician, two times Winner of the State Award in the field of science and technology of the Republic of Kazakhstan, "Kazakstan enbek sinirgen kayratkeri", Knight of the Order of "Kurmet" and "Parasat", General Director (CEO) of Scientific and Production Center for Microbiology and Virology LLP (Almaty, Kazakhstan, e-mail: a.sadanov1951@gmail.com).

Ongarbayeva Nuray (correspondent author) – scientific researcher at the Laboratory of Biochemistry of Viruses, Scientific and Production Center for Microbiology and Virology LLP (Almaty, Kazakhstan, e-mail: nuray.syrlybay@gmail.com).

П*оступило 14 мая 2024 года*
Принято 20 февраля 2025 года