

Исмаилов И.З., Зурдинов А.З.

**PADUS GRAYANAE MAXIM КУРГАК ЭКСТРАКТЫНЫН
ӨТӨ УУЛУЛУГУН ИЗИЛДӨӨ**

Исмаилов И.З., Зурдинов А.З.

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА
PADUS GRAYANAE MAXIM**

I.Z. Ismailov, A.Z. Zurdinov

**STUDY OF ACUTE TOXICITY OF DRY EXTRACT
PADUS GRAYANAE MAXIM**

УДК: 615.014

Padus Grayanae Maxim кургак экстрактын лабораториядагы чычкандарга жана келемиштерге бир жолудан колдонгондогу өтө уулдулугун изилдөөнүн жыйынтыктары берилди. Изилдөөгө алынып жаткан фитоэкстрактты тажрыйба жасалып жаткан жаныбарлардын оозу аркылуу бергенде өлүмгө алып келүүчү орточо өлчөмдүн (LD₅₀) маңызы аныкталган жок, эң жогорку өлчөмдө бергенде да жаныбарларды өлүмгө алып келген жок.

Padus Grayanae Maxim кургак экстрактынын уулдулугунун классификациясын эл аралык системага ылайык уулдулуктун 5-классына кошууга болот.

Негизги сөздөр: өтө уулдук, келемиштер, чычкандар, *Padus Grayanae Maxim* кургак экстракт.

Представлены результаты изучения острой токсичности сухого экстракта Padus Grayanae Maxim при однократном введении лабораторным мышам и крысам. При пероральном пути введения исследуемого фитоэкстракта установить значения средней смертельной дозы (LD₅₀) не удалось, так как введение самых высоких доз, технически достижимых для этого вида экспериментальных животных, не приводило к смертельным исходам.

Согласно международной системе классификации токсичности веществ GHS сухой экстракт Padus Grayanae Maxim можно отнести 5 классу токсичности.

Ключевые слова: острая токсичность, крысы, мыши, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*.

The results of study acute toxicity of the dry extract Padus Grayanae Maxim with a single introduction laboratory mice and rats. When the oral route of administration investigated phytoextract to set the values of the median lethal dose (LD₅₀) is not possible, because the introduction of the high doses, technically feasible for this kind of experimental animals, does not lead to fatal outcomes.

According to the international classification of toxicity of substances GHS dry extract Padus Grayanae Maxim can be attributed to the 5 class of toxicity.

Key words: acute toxicity, rats, mice, dry extract *Padus Grayanae Maxim*.

Введение

Существует устойчивое мнение, что большая часть лекарственных препаратов, полученных из лекарственного растительного сырья, не содержащего сильнодействующих веществ, не имеют часто встречающихся побочных эффектов и их применение безопасно даже в процессе длительного использования [1,3,4,5].

Однако, при изучении новых лекарственных субстанций растительного происхождения проведение токсикологических исследований является обязательным для всех лекарственных средств растительного происхождения, независимо от источника и способа их получения. К ним относятся и сухие очищенные растительные экстракты в виде субстанций, выделенные из лекарственного растительного сырья [6].

Следовательно, для обеспечения безопасной фармакотерапии с использованием лекарственных препаратов растительного происхождения, на доклиническом этапе их изучения необходимо исследовать их токсикологические характеристики – острую, хроническую и специфическую токсичность.

Цель настоящего исследования – оценка острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* при однократном введении лабораторным мышам и крысам.

Материалы и методы исследования. *Объект исследования:* сухой экстракт *Padus Grayanae maxim*, полученный методом лиофильной сушки и стабилизированный лактозы моногидратом (1 часть лактозы / 2 части сухого экстракта *Padus Grayanae maxim*) [2].

Тестовая система: нелинейные экспериментальные животные – лабораторные белые мыши, самцы и самки, массой 20 г ± 10%; лабораторные белые крысы, самцы и самки, массой 155 г ± 10%.

Раствор исследуемого вещества готовили путем растворения необходимой навески в воде очищенной. В случае образования суспензии, раствор перед введением тщательно взбалтывали. Исходя из предельно

допустимых объемов вводимой жидкости на одно животное, объем вводимого вещества составлял не более 0,8 мл на 1 мышь, и не более 4 мл на 1 крысу.

Опыты проводились на 84 интактных белых беспородных мышах и 84 белых крысах, полученных из одного питомника и прошедших двухнедельный карантин в виварии по месту выполнения исследований. Животные находились в условиях вивария на стандартной диете, пищу получали в одно и то же время суток. Экспериментальных животных распределяли по группам, по 7 особей одного пола в клетке. Маркировка животных проводилась отметкой маркером участка шерсти на конечностях, спине и голове. Животные имели свободный доступ к корму и водопроводной питьевой воде. Для питья использовали поилки (стеклянные бутылки по 500 мл с конической пробкой из нержавеющей стали с отверстием в центре). Перед началом эксперимента животных не кормили в течение 3 часов. Раствор исследуемого вещества вводили утром, интрагастрально, с помощью зондов.

Растительное происхождение исследуемого сухого экстракта предполагает его низкую токсичность. Исходя из этого, изучаемое вещество вводили в дозах 1000 мг/кг, 1500 мг/кг и 2000 мг/кг - в самой высокой дозе, технически достижимой для этого вида экспериментальных животных. В контрольных группах экспериментальным животным вводили воду очищенную в эквивалентном объеме.

В первые 6 часов после введения изучаемого вещества животные находились под непрерывным наблюдением. Результаты были зафиксированы письменно и систематизированы.

Оценка результатов эксперимента проводилась через одни сутки после введения экстракта *Radus Grayanae maxim* - учитывалось количество погибших животных. В дальнейшем наблюдение за подопытными животными производилось еще в течение 2 недель от момента введения исследуемого вещества.

При оценке токсичности ежедневно учитывались следующие интегральные показатели: общее состояние животных; интенсивность и характер двигательной активности; состояние кожного покрова и слизистых оболочек; тонус скелетных мышц, наличие и характер судорог; реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители; частота и глубина дыхательных движений; количество и консистенция фекальных масс; частота мочеиспускания и окраска мочи; потребление корма и воды.

Перед экспериментом, и через каждые 3 дня после введения исследуемого вещества животных взвешивали. На 14 день животных умерщвляли цервикальной дислокацией. Производили вскрытие. Внутренние органы: печень, селезёнку, желудок, кишечник, сердце, почки и легкие фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Из фиксированных органов готовили гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином и микроскопировали.

Все данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Проверку гипотезы о различии между средними значениями осуществляли критерием Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Через 24 часа после введения сухого экстракта *Radus Grayanae maxim* во всех изучаемых дозах была выявлена 100% выживаемость экспериментальных животных как контрольных, так и опытных групп.

После введения исследуемого вещества мыши и крысы сохраняли активность. Поведенческие реакции были стереотипическими для данного вида животных и не отклонялись от нормы. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители – без изменений. Состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых – без патологических изменений.

Дальнейшее наблюдение за животными в течение последующих 14 дней после введения изучаемого вещества показало, что и в этот период ни в одном случае гибели животных отмечено не было. Общее состояние животных экспериментальных групп ничем не отличалось от состояния животных контрольных групп, различий половой чувствительности к изучаемому веществу так же не выявлено, т.е. воздействие, как на самцов, так и на самок было идентичным. Сравнительный анализ динамики массы тела животных экспериментальных и контрольных групп не выявил статистически значимых различий (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика массы тела мышей в исследовании острой токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae maxim* в дозе 2000 мг/кг ($M \pm m$, $p > 0,05$).

Пол	0 день	3 день	6 день	9 день	14 день
	Контрольная группа				
Самцы N=7	19,8±0,9	19,9±1,0	20,2±1,1	20,6±1,0	20,8±0,7
Самки N=7	20,2±0,8	20,2±0,7	20,5±0,7	20,7±0,8	20,9±0,8
Экспериментальная группа (2000 мг/кг)					
Самцы N=7	20,3±0,7	20,5±1,0	20,8±1,0	20,8±0,8	21,1±0,8
Самки N=7	20,3±0,8	20,0±0,6	20,7±0,7	21,0±0,8	21,2±0,6

Таблица 2

Динамика массы тела крыс в исследовании острой токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae maxim* в дозе 2000 мг/кг ($M \pm m$, $p > 0,05$).

Пол	0 день	3 день	6 день	9 день	14 день
	Контрольная группа				
Самцы N=7	123,2±1,2	124,7±1,0	126,7±1,1	127,4±1,2	129,7±1,7
Самки N=7	122,9±1,8	122,2±2,1	125,8±1,7	127,1±1,8	128,8±1,8
Экспериментальная группа (2000 мг/кг)					
Самцы N=7	126,3±2,7	126,5±2,0	127,2±1,9	128,8±1,8	129,1±2,1
Самки N=7	125,3±1,8	125,0±1,6	126,7±1,7	128,0±1,8	129,2±1,6

На 14 день от начала эксперимента животных умерщвляли цервикальной дислокацией и вскрывали (рис. 1). Результаты некропсии внутренних органов мышей и крыс у животных экспериментальных и контрольных групп отличий не имели.



Рис. 1. Обзорная фотография некропсии мыши из группы животных, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae maxim* в дозе 2000 мг/кг.

Грудная полость была свободной от жидкости, поверхность плевры без изменений; легкие бледно-розового цвета, воздушные, отдельные доли полнокровны. В сердце четко прослеживались коронарные сосуды. Купол диафрагмы не изменен. Поверхность висцеральных органов, петли кишечника (тонкого и толстого), брыжеечные лимфатические узлы были без изменений. Селезенка темно – вишневого цвета была увеличена, при продольном срезе не оставляла соскоб на лезвие скальпеля. Почки светло-коричневого цвета, капсула почки легко снималась. При разрезе граница между мозговым и корковым слоем четко дифференцировалась, лоханки расширены и несколько отежные. В желудке отмечалось содержимое, складчатая структура слизистой была сохранена. При поперечном разрезе двенадцатиперстной кишки вытекал гомогенный химус желтого цвета без запаха. Петли толстого кишечника вздуты. Органы репродуктивной системы были без изменений. При зондировании рога матки проходимы. Полость рта свободная, слизистая без изменений.

Гистологическое исследование печени, желудка, тонкого кишечника, селезенки, сердца и почек экспериментальных животных – мышей и крыс, не выявило патологических изменений во внутренних органах.

Выводы

1. Изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения не позволило установить значение средней смертельной дозы (LD_{50}), поскольку введение изучаемого вещества в максимальной дозе 2000 мг/кг, которая может быть технически достижима, не вызывало гибели животных.

2. У изученных видов животных переносимость сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* была хорошей, воздействие на самцов и самок было идентичным.

3. Некропсия и гистологическое исследование внутренних органов животных, проведенных после окончания эксперимента по изучению острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae maxim*, не выявили патологических изменений в структуре внутренних органов.

4. Результаты изучения острой токсичности позволяют отнести сухой экстракт *Padus Grayanae maxim* к категории относительно безвредных веществ - 5 класс токсичности согласно международной системе классификации токсичности веществ (GHS) [7].

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Фармакологический надзор за лекарственными средствами растительного происхождения. - Фарматека. - 2004. - №3/4. - С. 16-18.
2. Исмаилов И.З. Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. Наука, техника и образование (Москва). - 2016. №10(28). - С. 100-102.
3. Лавренев В.К., Лавренева Г.В. Полный справочник целебных трав и растений. - СПб.: Нева, 2006. - С. 272.
4. Самылина И.А., Булаев В.М. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. Фармация. 2009. №3. С. 6-9.
5. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Лекарственные растительные сборы. - Фарматека. 2010. - №10. - С. 80-82.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - С. 944.
7. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (Rev.5) (2013) электронный ресурс URL: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/05files_e.html; дата обрац. 20.07. 2017.

Рецензент: к.м.н., доцент Жумагулова Ж.О.