

УДК 615.31:615.015.3

О НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 2-(1'-ГИДРОКСИ-4'-ИЗОПРОПЕНИЛ-1'-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛ-2'- ТИО)-МЕТИЛЭТАНОАТА

Акулина И.В., Никитина Л.Е., Гараев Р.С., Артемова Н.П.,
Сергеев А.В., Дорофеева Л.Ю.

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
Казань, e-mail: ir.ak-na@mail.ru

Изучено влияние серосодержащего терпеноида (2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната) на состояние внутренних органов крыс и кроликов при его длительном энтеральном введении. В эксперименте показано, что ежедневное введение изучаемого соединения крысам в дозах 2000, 1000, 500 мг/кг и кроликам в дозах 1000, 500, 250 мг/кг в течение 1 месяца не вызывает патологических изменений морфологии внутренних органов экспериментальных животных. Полученные результаты подчеркивают необходимость продолжения изучения основных фармакологических свойств 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната.

Ключевые слова: тиотерпеноид, хроническая токсичность, патоморфология внутренних органов

TO SOME PARAMETERS OF THE CHRONIC TOXICITY OF 2-(1'-HYDROXY-4'- ISOPROPENYL-1'-METHYLCYCLOHEXYL-2'-THIO)-METHYLETHANOATE

Akulina I.V., Nikitina L.E., Garaev R.S., Artemova N.P., Sergeev A.V., Dorofeeva L.Y.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: ir.ak-na@mail.ru

We have examined the influence of sulfur-containing monoterpenoid (2-(1'-hydroxy-4-isopropenyl-1'-methylcyclohexyl-2'-thio)-methylethanoate) on the state of rats' and rabbits' internal organs during the long enteral administration. The experiment has shown that the daily enteral administration in doses of 2000, 1000, 500 mg/kg researched compound to rats and in doses of 1000, 500, 250 mg/kg to rabbits during 1 month and does not produce changes in the morphology of experimental animals' viscera. The findings prompt us to continue researching the basic pharmacologic properties of 2-(1'-hydroxy-4-isopropenyl-1'-methylcyclohexyl-2'-thio)-methylethanoate.

Keywords: tioterpenoid, chronic toxicity, pathomorphology of internal organs

Эфирные масла разнородны по химическому составу и представляют собой многокомпонентные смеси. Известно, что эфирные масла обладают низкой токсичностью, проявляют антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные свойства [4, 8]. Большую группу веществ, входящих в их состав, составляют терпены, что позволяет рассматривать их в качестве одного из перспективных объектов для создания новых лекарственных средств. На кафедре общей и органической химии Казанского государственного медицинского университета в результате проводимых исследований по модификации структуры различных терпеноидов [1], был синтезирован тиотерпеноид 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат, обладающий, по предварительным экспериментальным данным, выраженными противогрибковыми и противовоспалительными свойствами [9, 10]. В соответствии с требованиями по доклиническому исследованию биологически активных веществ [6, 7] оценка хронической токсичности изучаемого соединения является одним из необходимых этапов. Нежелательное (побочное) действие 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната на организм эксперименталь-

ных животных при его длительном введении не изучалось.

Цель работы: экспериментально исследовать некоторые параметры хронической токсичности 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната при длительном энтеральном введении крысам и кроликам.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой в среднем 200 г, а также кроликах обоего пола, массой в среднем 2,5 кг, полученных из питомника лабораторных животных ЧГУ им. И.Н. Ульянова. Животных содержали в виварии при температуре воздуха 20–22 °С, естественном освещении, на подстилках из опилок деревьев лиственных пород. Рацион животных соответствовал приказу МЗ СССР №1179 от 10.10.1983 [5]. Кормление осуществлялось *ad libitum*, в первой половине дня при свободном доступе к воде. Для маркировки животных применяли спиртовой раствор пикриновой кислоты. Для исследования применялись здоровые животные с чистыми кожными покровами, прошедшие карантин в течение 14 суток.

В работе нами использованы экспериментальные методики, рекомендованные Минздравом РФ [7]. В эксперименте в качестве растворителя, повышающего проникающую способность исследуемого соединения через слизистые оболочки, нами использовалось фармакопейное оливковое масло. Смешивание исследуемой субстанции с растворителем осуществ-

влялось при комнатной температуре механическим способом.

Лабораторные животные были распределены на 4 группы (1 контрольная и 3 опытных) по 10 животных в каждой (5 самок и 5 самцов). Ежедневно однократно в сутки, в течение 1 месяца опытной группе вводили внутривенно 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 2000, 1000, 500 мг/кг, в виде водной эмульсии (в качестве эмульгатора использовали Твин-80), в объеме, не превышающем 0,5 мл. Контрольная группа получала водную эмульсию без действующего вещества в эквиваленте, в том же режиме дозирования.

Эксперимент на кроликах проводили в аналогичных группах по аналогичной схеме, контрольная и опытная группа состояла из 6 животных соответственно (3 самца и 3 самки). Исследуемое вещество вводили в объеме не превышающем 10 мл, в 2 раза меньшей дозе, т.е. 1000, 500, 250 мг/кг, так как коэффициент пересчета K_n доз (в мг/кг) с крыс на кроликов равен 2. Коэффициент пересчета ввели, учитывая существующее положение, что чем меньше размеры млекопитающего, тем больше отношение поверхности его тела к массе и выше скорость окислительных процессов [2].

Учитывали массу животных, потребление пищи и воды. По окончании срока наблюдения животных умерщвляли, вскрывали, исследовали внутренние органы и кровь. Крыс забивали декапитацией под эфирным наркозом. Кроликов умерщвляли согласно принятой методике. Забор органов для гистологического исследования проводили в течение 25 мин после остановки сердца [3].

Для микроскопического изучения морфологической структуры внутренних органов кусочки ткани (головной мозг, сердце, лёгкие, печень, селезёнка, почки, надпочечники, яичники, семенники) фиксировали в течение 24 часов в 10%-ном забуференном нейтральном растворе формалина, затем их обезжировали и обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, заливали в парафин и изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм. Для этих целей применялось стандартное оборудование и реактивы для парафиновой проводки. Депарафинирован-

ные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Окраску хроматофильного вещества в цитоплазме нервных клеток производили по методу Ниссля, мягких оболочек нервных волокон – по методу Шпильмейера.

Гистологическое и морфометрическое исследование проводилось с использованием светооптического микроскопа «Leica DM 4000B» при увеличении 100, 200, 400.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «БИО-СТАТ» 4.0.0.0. Для обработки полученных результатов использовали непараметрические критерии Уилкоксона-Манна-Уитни и углового преобразования Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического M , ошибки среднего арифметического m , достигнутого уровня значимости p . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента установлено, что на протяжении первых двух недель общее состояние подопытных крыс ничем не отличалось от контрольных. Потребление пищи и воды такое же, как и у контрольных животных. С течением времени наблюдался прирост массы тела лабораторных животных как опытной, так и контрольной группы. Обнаруженные отклонения массы тела по сравнению с контрольной группой были достоверны только в III группе крыс, получавших наибольшую дозу 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната (табл. 1). На 3-й и 4-й неделях эксперимента в III группе крыс отмечалось некоторое снижение моторной активности по сравнению с контрольной группой животных.

Таблица 1

Изменение массы тела крыс в течение 1 месяца при ежедневном энтеральном введении 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 10$)

Группа	Масса тела крыс, г ($M \pm m$)									
	до эксперимента	через 1 неделю		через 2 недели		через 3 недели		через 4 недели		
К	192,4 ± 7,6	228,6 ± 7,4	+18,8%	239,4 ± 9,4	+24,4%	247,7 ± 10,8	+28,7%	248,1 ± 10,7	+28,9%	
I	189,9 ± 7,7	213,1 ± 7,5	+12,2%	222,4 ± 7,5	+17,1%	228,1 ± 7,7	+20,1%	233,7 ± 7,5	+23,1%	
II	194,4 ± 9,2	208,0 ± 9,4	+6,9%	219,3 ± 7,4	+12,8%	223,2 ± 6,4	+14,8%	222,9 ± 5,5	+14,7%	
III	189,8 ± 6,7	204,4 ± 7,1	+7,6%*	206,4 ± 8,6	+8,7%*	208,2 ± 8,9	+9,6%*	209,1 ± 7,2	+10,2%*	

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 500 мг/кг; II – 1000 мг/кг; III – 2000 мг/кг, знак «+» означает прирост массы тела.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В эксперименте на кроликах каких-либо симптомов интоксикации ни в одной подопытной группе не зарегистрировали.

Наблюдался прирост массы тела лабораторных животных как в опытной, так и в контрольной группе. Отклонения показателей

массы тела лабораторных животных опытной группы по сравнению с контрольной группой были не достоверны (табл. 2).

Макроскопическая картина органов и тканей во всех группах (как в опытных, так и в контрольной) в целом была однотипной. Каких-либо выраженных повреждений внутренних органов крыс и кроликов при макроскопическом их осмотре не установили. Серозные оболочки у всех животных гладкие, блестящие. Однако печень крыс III

группы отличается от общей ее картины в контрольной и других подопытных группах более тёмным цветом и наличием точечных геморрагий. Степень выраженности зависела от дозы изучаемого соединения. Однако аналогичные макроскопические изменения печени кроликов обнаружены во всех подопытных группах.

Результаты взвешивания внутренних органов крыс и кроликов представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Таблица 2

Изменение массы тела кроликов в течение 1 месяца при ежедневном энтеральном введении 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 6$)

Группа	Масса тела кроликов, кг ($M \pm m$)									
	до эксперимента	через 1 неделю		через 2 недели		через 3 недели		через 4 недели		
К	2,52±0,17	2,58 ± 0,14	+2,3%	2,61 ± 0,13	+3,5%	2,64 ± 0,18	+4,8%	2,65 ± 0,13	+5,2%	
I	2,51±0,01	2,53 ± 0,15	+0,7%	2,57±0,03	+2,3%	2,62 ± 0,17	+4,4%	2,65 ± 0,08	+5,5%	
II	2,49 ± 0,12	2,5 ± 0,14	+0,4%	2,53 ± 0,12	+1,6%	2,61 ± 0,14	+4,8%	2,63 ± 0,11	+5,6%	
III	2,47±0,50	2,5 ± 0,11	+1,2%	2,52 ± 0,50	+2,0%	2,57±0,19	+4,0%	2,61 ± 0,2	+5,7%	

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 250 мг/кг; II – 500 мг/кг; III – 1000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы тела.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Масса внутренних органов крыс через 1 месяц ежедневного энтерального введения 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 10$)

Группа	Средняя масса внутренних органов (мг)									
	головной мозг	сердце	лёгкие	печень	селезёнка	почки	надпочечники	семенники	яичники	
К	263 ± 1,4	815 ± 4,4	1610 ± 1,3	7835 ± 5,6	576±2,8	1190 ± 1,6	48,9 ± 4,5	1637 ± 2,1	135,7 ± 2,0	
I	262 ± 1,02	822 ± 4,7	1613 ± 1,7	7845 ± 7,6	584 ± 3,3	1192 ± 1,7	49,1 ± 4,7	1640 ± 1,8	132,7 ± 1,7	
II	265 ± 1,3	825 ± 4,3	1616 ± 2,8	7852 ± 9,9	587 ± 4,5	1195 ± 2,3	51,4 ± 5,1	1639 ± 1,7	130,6 ± 3,0	
III	261 ± 1,5	826 ± 3,9	1690 ± 1,2*	7877 ± 3,4*	605 ± 3,3*	1198 ± 2,2*	50,6 ± 4,6	1642 ± 2,2	137,2 ± 2,2	

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 500 мг/кг; II – 1000 мг/кг; III – 2000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы внутренних органов.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 4

Масса внутренних органов кроликов через 1 месяц ежедневного энтерального введения 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 6$)

Группа	Средняя масса внутренних органов (г)									
	головной мозг	сердце	лёгкие	печень	селезёнка	почки	надпочечники	семенники	яичники	
К	9,82 ± 2,1	7,64 ± 1,2	14,4 ± 1,3	106,4 ± 7,7	1,97±0,1	9,21 ± 2,2	0,29 ± 0,1	3,5 ± 1,3	0,25 ± 0,9	
I	9,87 ± 3,0	7,67 ± 0,6	14,8 ± 1,5	109,2 ± 8,0	2,06±0,1	9,28±0,3	0,31 ± 0,1	3,4 ± 1,4	0,29 ± 0,8	
II	9,85 ± 2,6	7,66±0,5	14,9±1,3	110,8 ± 4,8	2,11 ± 0,1	9,31 ± 1,2	0,32 ± 0,1	3,5 ± 1,0	0,27 ± 0,9	
III	9,89 ± 2,8	7,68 ± 1,5	15,1 ± 2,9	112,1 ± 6,2	2,13±0,2	9,32 ± 1,9	0,31 ± 0,2	3,3 ± 0,3	0,26 ± 0,9	

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 250 мг/кг; II – 500 мг/кг; III – 1000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы внутренних органов.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Микроскопическое исследование внутренних органов крыс, получавших 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат, показало следующее.

При гистологическом изучении структуры мозга выявлено, что ткань мозга опытных и контрольных животных имеет аналогичное строение. Мягкие мозговые оболочки обычного кровенаполнения и строения. Нейроны коры имеют обычное расположение в слоях без признаков дистрофии. В некоторых нервных клетках коры III группы лабораторных животных отмечается умеренный периферический хроматолиз, что расценивается как функциональные изменения нейронов. Количество глиальных клеток, как в опытных, так и в контрольной группе, обычное. Эпендима представлена слоем эпендимальных клеток с округлыми или овальными ядрами. Сосудистое сплетение имеет обычное гистологическое строение. Мышечные волокна миокарда обычной толщины. На поперечном срезе под тоненькой полостной эндокарда располагаются единичные гладкие мышечные волокна веретенообразной формы с округлым ядром в центре, к низу от которых располагается большое количество поперечно-полосатых волокон, ядра которых располагаются в центре. Имеют округлую форму. Микроскопическое строение стенок кровеносных сосудов хорошо различимо. Структура соответствует контрольной группе.

При гистологическом изучении препаратов легочной ткани (окраска гематоксилин-эозином) экспериментальных и контрольных животных не обнаружено каких-либо отклонений в структуре. Межальвеолярные перегородки имеют обычное гистологическое строение. Эпителий бронхов многорядный, реснитчатый, ядра расположены в базальных отделах округлой формы. Цитоплазма гомогенная, розового цвета. Имеются бокаловидные клетки.

Печень имеет дольковое строение умеренного кровенаполнения. В печени III группы крыс, получающих большую дозу исследуемого соединения, отмечается более выраженное кровенаполнение. В паренхиме печени встречаются небольших размеров лимфомакрофагальные инфильтраты. Гепатоциты обычных размеров, ядра округлой формы, расположены в центре печеночных клеток. Цитоплазма имеет отдельные вакуоли и нежную зернистость. Необходимо отметить идентичное гистологическое строение печени у контрольных и экспериментальных животных. Портальные тракты имеют обычное гистологическое строение. Цитоплазма гепатоцитов III группы животных, получавших наибольшую

дозу изучаемого соединения, вакуолизована, имеет бледно оксифильную окраску, нет четких границ между клетками. Такая морфологическая картина печени в совокупности с выраженным увеличением её массы может свидетельствовать о дегенеративных изменениях в ней.

При гистологическом исследовании желудка опытных и контрольных крыс на поперечном срезе хорошо просматривается эпителий в виде однослойных цилиндрических клеток. Ядра клеток округлой формы. Клетки эпителия образуют различной формы желудочные ямки без признаков дистрофических изменений и слущивания. Просветы желез слизистой оболочки желудка не расширены, секреторные клетки обычных размеров и окраски. Каких-либо отклонений в структуре гистологических препаратов желудка экспериментальных животных при сравнении с гистологическими препаратами органов контрольной группы крыс не обнаружено. Пластинка слизистой оболочки тонкой и толстой кишки представлена рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, в которой местами встречаются артерии округлой формы и вены уплощенной формы, а также нервные элементы. В микропрепаратах тонкого и толстого отделов кишечника III группы опытных животных отмечается отеочность, инфильтрация собственной соединительной ткани. Увеличено количество бокаловидных клеток, что способствует ослизнению в криптах. Эпителий ворсин и крипт слизистой оболочки тонкого и толстого отделов кишечника контрольной группы, а также I и II экспериментальной групп, получающих 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 500, 1000 мг/кг соответственно, имеет обычное строение, митотическая активность обычная. В тонком отделе кишечника, в верхних участках некоторых ворсин, III группы опытных животных, получающих 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозе 2000 мг/кг, эпителий уплощен, десквамирован, в ряде случаев на значительном расстоянии, имеются дефекты эпителиальной выстилки.

Селезенка в контроле и опыте имеет обычное гистологическое строение. Хорошо контурируется белая пульпа, которая представлена лимфоидной тканью, формирующей фолликулы. Центральная часть лимфатических фолликулов селезенки представлена светлыми центрами. Красная пульпа состоит из ретикулярной ткани с расположенными в ней клеточными элементами крови, соединительной ткани и кровеносных сосудов в виде венозных синусов.

Паренхима почек умеренного кровенаполнения. Капсулы клубочков обычных размеров и строения, просвет ее свободен. Петли кровеносных капилляров клубочков имеют идентичное строение в контроле и опыте. Эпителий нефрона кубической формы, ядра расположены базально.

Надпочечники – в корковой и мозговой зонах изменений не наблюдается.

В извитых семенных канальцах представлены все слои сперматогенного эпителия. Случивания эпителия нет. Количество и расположение клеток Лейдига обычное. Предстательная железа образована ацинусами, выстланными однослойным уплощенным эпителием и заполненными гомогенным оксифильным содержимым. В семенниках у всех крыс-самцов явления отека, гиперемии или инфильтрации отсутствовали.

В яичниках у крыс-самок также не выявлено гемодинамических нарушений. У всех крыс встречаются фолликулы и желтые тела на всех стадиях развития, единичные атретические тела. Толщина эндометрия у крыс-самок обычная, железы его умеренно извиты, выстланы кубическим эпителием со светлой цитоплазмой, просветы желез умеренно расширены, случивания эпителия не отмечено. Соединительная ткань между железами обильно инфильтрирована лейкоцитами, преимущественно эозинофильными. Миометрий и эндометрий умеренно полнокровны.

Таким образом, ежедневное энтеральное введение 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната крысам обоего пола в течение месяца в дозах 500 и 1000 мг/кг не вызывает особых макро- и микроскопических изменений специфического характера в органах и тканях. В то время как его введение в дозе 2000 мг/кг привело к повреждению печени. Наблюдаемые изменения в двенадцатиперстной и тонкой кишке можно расценивать как результат поражения печени. Необходимо также отметить, что изменения массы внутренних органов животных при изучении хронической токсичности коррелируют с изменениями, а также с отклонениями в морфоструктуре внутренних органов.

Гистологическое исследование органов кроликов показало, что обнаруженные морфологические изменения внутренних органов наблюдались в равной степени как у подопытных животных, которым в течение 30 дней вводили 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг, так и у контрольных животных, получавших в течение этого же срока водную эмульсию.

При микроскопическом исследовании сосудов головного мозга наблюдается умеренное полнокровие вен мягкой мозговой оболочки. В веществе головного мозга отмечаются некоторое расширение сосудов мозга, наличие периваскулярного отека. Архитектоника слоев коры не нарушена. Нервные клетки коры имеют обычное расположение в слоях, без каких-либо признаков дистрофии. Количество глиальных клеток не увеличено.

Наблюдается расширение и повышенное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла миокарда при изучении его морфоструктуры. Поперечная и продольная исчерченность кардиомиоцитов сохранена, в строме наблюдается незначительное набухание волокон на отдельных участках.

Легочная ткань воздушна, межальвеолярные перегородки расширены за счёт расширения капилляров, кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Стенка сосудов отечна, по ходу бронхов находится лимфоидная ткань. В мелких бронхах и бронхиолах отмечается набухание эпителиальных клеток. Вокруг мелких сосудов периваскулярный отёк.

В печени у всех кроликов наблюдаются признаки венозного полнокровия. Балочное строение печёночных долек не нарушено, отмечается активация купферовских клеток, в области центральных вен небольшое расширение синусоидных капилляров, умеренная отечность в области триад, желчные протоки расширены, в портальных трактах умеренно выраженная лимфоидногистиоцитарная инфильтрация, кровеносные сосуды расширены.

При изучении морфоструктуры желудка кроликов желудочные ямки хорошо видны, дистрофических изменений и случивания в них не наблюдается. Трубочатые железы несколько расширены в просвете. В области дна желудка превалируют обкладочные и главные клетки обычных размеров и окраски. Подслизистая оболочка желудка несколько отечна. Слизистая оболочка тонкого и толстого отделов кишечника умеренно гиперемирована, без отека и инфильтрации. Эпителий ворсин и крипт слизистой оболочки тонкого отдела кишечника имеет обычное строение, в крипах имеются митозы. Эпителий крипт слизистой оболочки толстого отдела кишечника также не изменен, митотическая активность в крипах обычная.

В селезенке наблюдаются лимфоидные фолликулы небольших размеров, расположены они редко, в них хорошо выражены светлый центр размножения и мантийная зона. Трабекулярные вены расширены, полнокровны, стенки сосудов утолщены,

эндотелий набухший. В красной пульпе венозные сосуды расширены, полнокровны, в просвете содержат макрофаги, сидерофаги в небольшом количестве, лимфоциты и единичные мегакариоциты.

В почках проксимальные и дистальные канальцы сильно расширены, отмечается небольшое количество секрета, сосуды стромы расширены, на отдельных участках отмечается расширение полости капсулы Боумена-Шумлянского, мелкие сосуды мозговой зоны также расширены. Клубочки и канальцы нефрона имеют обычное строение.

В корковой и мозговой зонах надпочечников изменений не наблюдается. Размеры зон коркового вещества надпочечников обычные. Явлений отека или гиперемии нет. Мозговая зона полнокровна.

В семенниках у всех кроликов-самцов явлений отека, гиперемии или инфильтрации не отмечено. В извитых семенных канальцах представлены все слои сперматогенного эпителия. Случивания последнего не выявлено. Количество и расположение клеток Лейдига обычное.

В яичниках у самок также не отмечено гемодинамических нарушений. Встречаются фолликулы на всех стадиях развития и желтые тела. Наблюдается атрезия единичных фолликулов. Толщина эндометрия у самок обычная, железы эндометрия умеренно извиты, выстланы однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой, просветы желез расширены. Миометрий и эндометрий умеренно полнокровны.

Таким образом 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат при ежедневном энтеральном введении кроликам обоего пола в течение месяца не привело к каким-либо выраженным патологическим изменениям внутренних органов.

Заключение

Обобщая результаты исследования хронической токсичности 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната, можно отметить отсутствие патологического влияния на состояние внутренних органов крыс и кроликов при

длительном его энтеральном введении. Неблагоприятное действие этого соединения проявляется лишь при введении крысам большой дозы 2000 мг/кг, что составляет $1/5 LD_{50}$.

Список литературы

1. Гаврилов В.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е. // Хим.-фарм. журнал. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 17–20.
2. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Хим.-фарм. журнал. – 1990. – Т. 24, № 7. – С. 10–16.
3. Западнюк И.П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – Киев: Вища шк., 1983. – 383 с.
4. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г., Музыченко Л.М. // Растительные ресурсы. – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 99–103.
5. Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения: Приказ МЗ СССР №1179 от 10.10.1983.
6. Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
8. Рязский С.Н. К оценке острой токсичности некоторых монотерпенов // Метаболические аспекты действия на организм индустриальных химических соединений: сб. науч. трудов. – Красноярск, 1988. – С. 99–101.
9. Старцева В.А., Никитина Л.Е., Сиразиева Е.В. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2009. – Т.17, №5. – С. 539–545.
10. Nikitina L.E., Startseva V.A., Dorofeeva L.Y. // Chemistry of Natural Compounds. (Translated from Khimiya Prirodnykh Soedinenii). – 2010. – Vol. 46, №1. – P. 28–32.

Рецензенты:

Шутов А.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобразования РФ, г. Ульяновск;

Гармонов С.Ю., д.х.н., профессор, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества факультета нефти и нефтехимии ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» Минобразования РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.