

УДК 59.089.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ КОЛЮРИИ ГРАВИЛАТОВИДНОЙ

¹Дутова С.В., ¹Чумаков В.Ю., ¹Неделькина Н.П., ²Карпова М.Р., ¹Мишакова С.Н.

¹ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф.Катанова»,
Абакан, e-mail: coluria@mail.ru, npnedelkina@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Томск, e-mail: mrkarpov@mail.ru

Проведено исследование острой и хронической токсичности перспективного фитопрепарата – настойки Колюрии гравилатовидной (Розоцветные), при доклиническом исследовании проявившей антимикробные, иммуностимулирующие и иммунокорректирующие свойства и протективное действие при стафилококковой инфекции у аутбредных мышей. При однократном и длительном (в течение 14 дней) интрагастральном введении исследуемый препарат в дозе 100 мг/кг не оказывал общетоксического действия на организм белых аутбредных мышей. Гибели животных не зарегистрировали, динамика изменения веса была положительной и мало отличалась от таковой в контрольной группе животных, гематологические показатели изменялись незначительно в пределах нормы. Отмечено лишь достоверное увеличение относительного веса печени у самцов экспериментальной группы ($p = 0,000$). При гистохимическом исследовании печени существенных изменений общей гистоархитектоники органа, фиброзного или жирового изменения органа не установили. Полученные результаты дают право утверждать, что исследуемый растительный препарат не обладает токсическим эффектом при однократном и длительном пероральном введении.

Ключевые слова: острая токсичность, хроническая токсичность, фитопрепарат

RESEARCH ON THE TOXICITY OF TINCTURE COLURIA GEOIDES

¹Dutova S.V., ¹Chumakov V.Y., ¹Nedelkina N.P., ²Karpova M.R., ¹Mishakova S.N.

¹FGBOU VPO «Khakass state University n.a. N.F. Katanov»,
Abakan, e-mail: coluria@mail.ru, npnedelkina@mail.ru;

²GBOU VPO Siberian state medical University of the Ministry
of health of Russia, Tomsk, e-mail: mrkarpov@mail.ru.

Conducted a study of the acute and chronic toxicity of perspective phytomedicine – tincture Coluriageoides (Rosaceae), at the preclinical study proved antibacterial, immunostimulating and immunocorrective properties and protective action for staphylococcal infections in outbred mice. When the single and long-term (within 14 days) intragastric, the introduction of study drug at a dose of 100 mg/kg had no general toxic effect on the organism of white outbred mice. No deaths have registered, the dynamics of changes in the weight was positive and differed little from that in the control group of animals, hematologic parameters changed slightly in the normal range. There are only a significant increase in relative liver weight in males of the experimental group ($p = 0,000$). When histological examination of the liver significant changes in total body histoarchitectonics, fibrotic changes in body fat, or not installed. The obtained results give the right to assert that the study herbal medicine has no toxic effect at single and long-term oral administration.

Keywords: acute toxicity, chronic toxicity, herbal drug

Колюрия гравилатовидная (Coluriageoides, Rosaceae) – перспективное лекарственное растение сибирской флоры, источник эфирного масла и фенольных соединений [1]. При доклиническом исследовании суммарного извлечения (настойки) из сырья этого растения установлено наличие противомикробной, иммуностимулирующей и иммунокорректирующей фармакологической активности, протективного действия при стафилококковой инфекции у аутбредных мышей [2–5]. Изучение токсичности и безвредности является важным и необходимым этапом в разработке каждого нового лекарственного препарата. В связи с этим, целью данной работы явилась экспериментальная оценка острой и хронической токсичности настойки К. гравилатовидной, перспективной в качестве основы для создания перспективного препарата

с антимикробным и иммуностимулирующим действием.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе вивария Медико-психолого-социального института Хакасского государственного университета с использованием белых аутбредных мышей обоего пола в возрасте 2 месяцев. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией (Страсбург, 1986), отдельно самцы и самки. В эксперименте было задействовано 60 животных (30 самок и 30 самцов). Исследуемый препарат получали из воздушно-сухого сырья К. гравилатовидной методом перколяции, высушивали, стандартизовали по выходу экстрактивных веществ, перед введением животным растворяли в дистиллированной воде. Токсичность препарата оценивали согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [6]. Суспензию препарата вводили интрагастрально однократно (при исследовании острой токсичности) и в течение

14 дней (при исследовании хронической токсичности) при помощи металлического зонда в дозе 100 мг/кг веса. Животные контрольных групп получали соответствующий объем растворителя. При оценке острой токсичности наблюдение за животными вели в течение 6 часов после введения препарата в первые сутки, затем дважды в день в течение 14 дней. При изучении острой токсичности наблюдение за животными проводили ежедневно в течение 2-х месяцев. Для регистрации картины интоксикации оценивали общее состояние животных, поведенческие реакции, динамику изменения массы тела, время возникновения и характер интоксикации, сроки гибели животных. В начале и конце опыта определяли гематологические показатели (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, лейкоцитарную формулу), взвешивание животных производили еженедельно. Патоморфологические проявления токсичности оценивали макроскопически в конце эксперимента после эвтаназии (цервикальной дислокацией под легким эфирным наркозом) выживших животных. Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ IBM Statistics 20, рассчитывали среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего.

Связанные выборки сравнивали при помощи критерия Вилкоксона, независимые – критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте установили, что однократное введение настойки К. гравилатовидной в дозе 100 мг/кг не влияет на общее состояние животных, симптомы острого отравления отсутствовали. В течение всего периода наблюдения поведенческие реакции животных экспериментальной группы были нормальными, отмечались обычное питьевое и пищевое поведение, нормальная координация движений, обычная частота и глубина дыхательных движений, нормальная консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи. В течение 14 суток эксперимента гибели животных не было. За это время мыши прибавили в весе (рис. 1).

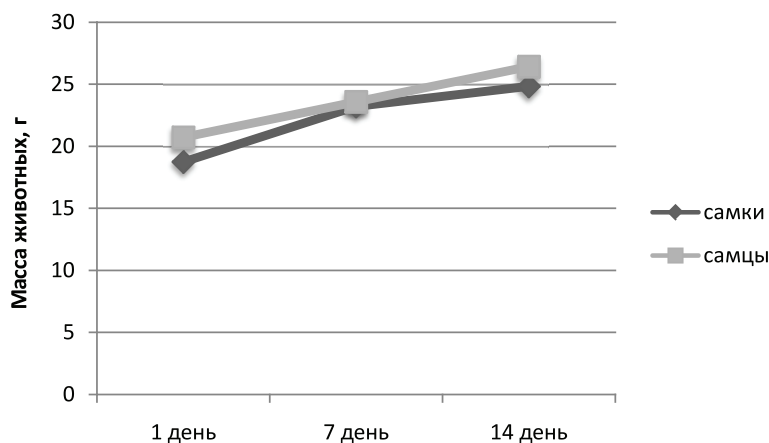


Рис. 1. Динамика изменения веса животных при оценке острой токсичности

Гематологические показатели периферической крови в процессе эксперимента изменялись незначительно в пределах нормы

(табл. 1), стоит отметить лишь достоверное увеличение абсолютного числа эритроцитов у самок на 14 день после введения препарата.

Таблица 1

Гематологические показатели животных при оценке острой токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Абсолютное число лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$		Абсолютное число эритроцитов, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	
	до введения препарата	в конце эксперимента	до введения препарата	в конце эксперимента
Самки	$5,711 \pm 0,471$	$5,566 \pm 0,419$ $p = 0,683$	$5,181 \pm 0,464$	$7,454 \pm 0,240$ $p = 0,003$
Самцы	$4,275 \pm 0,313$	$5,582 \pm 0,364$ $p = 0,099$	$6,826 \pm 0,576$	$6,421 \pm 0,308$ $p = 0,530$

Макроскопическое исследование внутренних органов животных показало, что однократное введение настойки К. гравилатовидной не вызывает общепатологических и специфических деструктивных измене-

ний в органах и тканях животных. Внутренние органы животных экспериментальных групп анатомически правильной формы, их положение анатомически правильно; в брюшной полости, полости плевры и сре-

достения следы прозрачной жидкости, сосуды кровенаполнены.

Интрагастральное введение настойки К. гравилатовидной в течение 14 дней так же не оказало заметного влияния на общее состояние экспериментальных животных. Симптомы отравления отсутствовали, жи-

вотные в течение двух месяцев были активны, подвижны, изменений поведенческих реакций не отмечали, гибели животных не зарегистрировали. Динамика изменения веса была положительной и мало отличалась от таковой в контрольной группе животных (рис. 2).

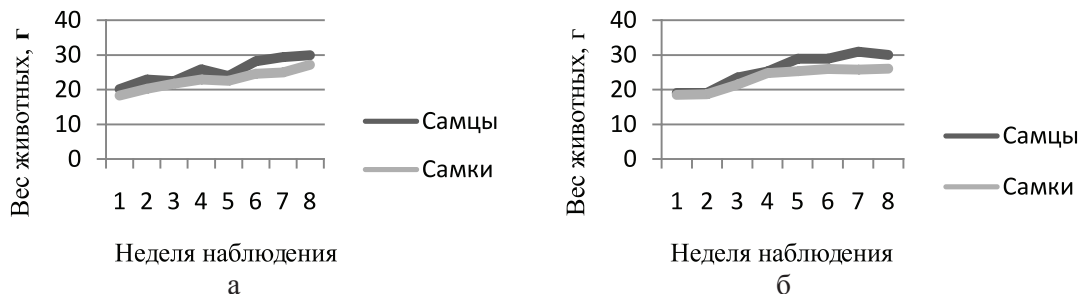


Рис. 2. Динамика изменения веса животных при оценке хронической токсичности: а – в эксперименте; б – в контроле

Гематологические показатели периферической крови животных контрольной и экспериментальной групп изменялись одина-

ково в пределах нормы (табл. 2), что можно объяснить незначительным изменением температурного режима в помещениях вивария.

Таблица 2

Гематологические показатели животных при оценке хронической токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Абсолютное число лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$		Абсолютное число эритроцитов, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	
	до введения препарата	в конце эксперимента	до введения препарата	в конце эксперимента
Контроль, самки	$5,84 \pm 0,357$	$9,98 \pm 0,590$, $p = 0,000$	$3,50 \pm 0,446$	$6,29 \pm 0,475$ $p = 0,002$
Эксперимент, самки		$9,13 \pm 0,618$ $p = 0,005$		$5,65 \pm 0,767$ $p = 0,450$
Контроль, самцы	$7,44 \pm 0,805$	$6,92 \pm 0,473$ $p = 0,792$	$4,36 \pm 0,247$	$6,53 \pm 0,420$ $p = 0,001$
Эксперимент, самцы		$7,01 \pm 0,692$ $p = 0,764$		$7,49 \pm 0,480$ $p = 0,001$

Введение настойки К. гравилатовидной в течение 14 дней также не вызывало общепатологических и специфических деструктивных изменений в органах и тканях животных. Отмечено лишь некоторое увеличение относительного веса печени, селезенки и почек (табл. 3) у животных экспериментальной

группы. Достоверное увеличение относительного веса печени отметили лишь у самцов экспериментальной группы ($p = 0,000$). При гистохимическом исследовании печени существенных изменений общей гистоархитектоники органа, фиброзного или жирового изменения органа не установили.

Таблица 3

Относительный вес некоторых внутренних органов при оценке хронической токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Относительный вес, %			
	печени	селезенки	левой почки	правой почки
Контроль, самки	$4,84 \pm 0,105$	$0,61 \pm 0,048$	$0,66 \pm 0,018$	$0,69 \pm 0,024$
Эксперимент, самки	$5,02 \pm 0,103$ $p = 0,279$	$0,58 \pm 0,033$ $p = 0,408$	$0,65 \pm 0,020$ $p = 0,069$	$0,68 \pm 0,022$ $p = 0,505$
Контроль, самцы	$4,04 \pm 0,199$	$0,61 \pm 0,044$	$0,80 \pm 0,031$	$0,82 \pm 0,027$
Эксперимент, самцы	$5,32 \pm 0,199$ $p = 0,000$	$0,71 \pm 0,068$ $p = 0,279$	$0,89 \pm 0,046$ $p = 0,281$	$0,84 \pm 0,047$ $p = 0,536$

Выводы

Таким образом, настойка К. гравилатовидной при однократном и длительном пероральном введении в дозе 100 мг/кг не оказывает общетоксического действия, оцениваемого по неврологическому статусу, состоянию вегетативных функций, поведенческой активности, приросту массы тела, гематологическим показателям. Полученные результаты дают право утверждать, что исследуемый растительный препарат не обладает токсическим эффектом при однократном и длительном пероральном введении.

Список литературы

1. Мяделец М.А., Дутова С.В. Хроматографическое изучение фенольных соединений *Coluriageoides* (Rosaceae) // Растительный мир Азиатской России. – 2012. – № 2 (10). – С. 43–48.
2. Антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии / С.В. Водолазова, М.А. Мяделец, М.Р. Карпова, Ю.В. Саранчина // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – № 2. – Вып. 2. – С. 54–58.
3. Водолазова С.В., Агеева Е.С., Саранчина Ю.В. Влияние препаратов колюрии гравилатовидной на фагоцитарную активность и цитокинпродуцирующую способность лейкоцитов периферической крови // Дни иммунологии в Сибири: материалы Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием (Абакан, 26–27 апреля 2011 г.). – Абакан: Изд-во ГОУ ВПО «Хакасский гос. университет им. Н.Ф. Катанова», 2011. – С. 192–194.
4. Протективное действие настойки *Coluriageoides* (Rosaceae) на модели генерализованной стафилококковой инфекции / С.В. Дутова, Н.П. Неделькина, М.Р. Карпова, В.Ю. Чумаков // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т.6 (14). – № 3. – С. 74–75.
5. Дутова С.В., Карпова М.Р., Мяделец М.А. Иммунокорректирующее действие препаратов колюрии гравилатовидной при цитостатической болезни // Дни иммунологии в Сибири: материалы Всерос. научно-практ. конф. (г. Кызыл, 20–21 июня 2013 г.). – Красноярск, 2013. – С. 54–56.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

References

1. Myadelets M.A., Dutova S.V. Chromatographic study of phenolic compounds of *Coluriageoides* (Rosaceae) // *Flora Asian Russia*. 2012. no. 2 (10). pp. 43–48.
2. Vodolazova S.V., Myadelets M.A., Karpova M.R., Saranchina Yu.V. *Siberian Journal of Medicine*. 2011. T. 26. no. 2. pp. 54–58.
3. Vodolazova S.V., Ageeva E.S., Saranchina Yu.V. Influence of drugs of *Coluriageoides* on phagocytic activity and cytokine production ability of peripheral blood leukocytes // *Materialy V serossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Dniimmunologii v Sibiri»* (Proc. of the All-Russian scientific-practical conf. with int. part. «Days of Immunology in Siberia»). Abakan, 2011. pp. 192–194.
4. Dutova S.V., Nedelkina N.P., Karpova M.R., Chumakov V.Yu. *Russian Journal of Immunology*. T.6 (14). 3.2012. pp. 74–75.
5. Dutova S.V., Karpova M.R., Myadelets M.A. Immunocorrective effects of drugs of *Coluriageoides* at cytostatic disease // *Materialy V serossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Dniimmunologii v Sibiri»* (Proc. of the All-Russian scientific-practical conf. with int. part. «Days of Immunology in Siberia»). Krasnoyarsk, 2013. pp. 54–56.
6. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) issledovaniyu nobykh farmakologicheskikh veshchestv* (Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents). Moscow, of Publisher «Medicine», 2005. 832 p.

Рецензенты:

Килина О.Ю., д.м.н., зам. директора по НР Медико-психолого-социального института, ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Минобрнауки России, г. Абакан;

Складнева Е.Ю., д.в.н., доцент кафедры морфологии и физиологии животных, ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Минобрнауки России, г. Абакан.

Работа поступила в редакцию 14.08.2013.