

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ФИТОКАРДИНА

Гончаров Н. Ф.², Авидзба Ю. Н.¹, Михайлов И. В.²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина.(61002, ул. Мельникова 12.) E-mail: allapharm@yahoo.com

²ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия (305041, ул. К Маркса 3) E-mail: hillary-goncharov@yandex.ru

Продолжая исследования комплексного препарата Фитокардин, в состав которого входят субстанции эналаприла гидрохлорида, индапамида, настойки пустырника, боярышника и шишек хмеля, изучена токсичность в острых опытах на трех видах животных: крысах, мышах и кроликах при внутрижелудочном пути введения и мышах – при внутрибрюшинном пути введения.

Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении препарат не оказывает общетоксических эффектов и относится к практически не токсичным веществам; при внутрибрюшинном пути введения – высокотоксичным веществам.

Исследования проведены с использованием визуального, инструментального и лабораторного контроля за состоянием животных, современных гематологических, биохимических и морфологических методов оценки действия препаратов.

Ключевые слова: доклинические фармакологические исследования, низкодозовый комбинированный препарат, гипотензивное действие, острая токсичность.

RESEARCH INTO ACUTE TOXICITY OF PHYTOCARDIN

Goncharov N. F.², Avidzba Y. N.¹, Mihajlov I. V.²

¹Natsionalny Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine. (61002, Melnikova str. 12.) E-mail: allapharm@yahoo.com

²GOU VPO Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305,041 st. To Marx 3) E-mail: hillary-goncharov@yandex.ru

Continuing researches of a complex preparation Fitokardin which structure includes substances Enalapryl hydrochloride, Indapamid, tinctures Leonuri, a hawthorn and hop cones, toxicity in sharp experiences on three kinds of animals is studied: rats, mice and rabbits at an intragastric way of introduction and mice – at introduction in a peritoneum.

It is established that at unitary intragastric introduction the preparation doesn't render toxic effects and concerns to almost not to toxic substances; at introduction in a peritoneum – to highly toxic substances.

Researches are spent with use of visual, tool and laboratory control over a condition animal, modern hematological, biochemical and morphological methods of an estimation of action of preparations.

Key words: preclinical pharmacological trial, low-dose combined medication, acute toxicity, hypertensive effect.

В настоящее время создан мощный арсенал гипотензивных средств, но дозы некоторых из них достаточно велики. Сочетание препаратов различных групп дает возможность значительно снизить дозировку каждого из них при тождественном эффекте монопрепаратов [2, 4]. Фитокордин включает в себя, помимо синтетических производных, извлечения из ряда растений, обладающих кардиотонической направленностью, что расширяет спектр его терапевтического действия и определенно влияет на уменьшение дозировки индопамида и эналаприла гидрохлорида [1, 3].

Цель работы

Определение острой токсичности комплексного низкодозового препарата, обладающего гипотензивным эффектом, в сочетании с умеренным антиаритмическим.

Материалы и методы

Продолжая исследование комплексного препарата Фитокардин, в состав которого входят субстанции эналаприла гидрохлорида, индапамида, настойки пустырника, боярышника и шишек хмеля, нами изучена токсичность препарата Фитокардин (раствора для перорального применения) в острых опытах на трех видах животных: крысах, мышах и кроликах при внутрижелудочном пути введения и мышах – при внутрибрюшинном пути введения [5].

Опыты проводили на нелинейных беспородных белых крысах массой тела: самцы 305–330 г, самки 245–255 г; на нелинейных беспородных белых мышах массой 20–24 г и кроликах породы «Шиншилла» массой 3,0–3,7 кг. В каждой экспериментальной группе при внутрижелудочном введении насчитывалось по 5 самок и 5 самцов (крысы и мыши), кроликов – по 2 самки и 2 самца. При внутрибрюшинном введении по 6 мышей в каждой группе. Всего в эксперименте использовано: 10 крыс, 40 мышей и 4 кролика.

Фитокардин вводили в максимально допустимых объемах для каждого вида животных. При внутрижелудочном введении исследуемый препарат вводили крысам в дозе 10,0 мл/кг, мышам – 5,0 мл/кг и кроликам – 2,0 мл/кг. Внутрибрюшинно токсичность препарата в опытах на мышах оценивали в диапазоне доз от 0,063 мл/кг до 0,35 мл/кг.

Оценку токсического воздействия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных проводили по клинической картине интоксикации и выживаемости животных. При внутрижелудочном введении препарата регистрировали в динамике массу тела у крыс – 0, 3, 7 и 14 сутки, у мышей – 0, 7 и 14 сутки, кроликов – 0 и 14 сутки. Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени крыс: содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы определяли до начала опыта и на 14 сутки. Содержание общего белка определяли биуретовым методом; альбумин – по реакции с бромкрезоловым зеленым (диагностические наборы «Филисит Диагностика», Украина, сер. 10704 и 20604); показатель тимоловой пробы – по диагностическим наборам «Филисит Диагностика», Украина, сер. 20604.

Наблюдение за животными проводили в течение 14-ти суток. На 14-й день крыс и мышей забивали методом шадящей декапитации, вскрывали по F. Roe, оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем. В группе крыс и мышей, которым исследуемый препарат вводили внутрижелудочно, определяли абсолютную и

относительную массу внутренних органов. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t- критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Внутрижелудочное введение крысам препарата Фитокардин в дозе 10 мл/кг вызвало следующую картину клинической интоксикации: через 3–5 минут после введения препарата дыхание у животных учащенное, они сидят неподвижно, нахохлившись. Спустя 20–30 минут дыхание становится более глубоким, крысы находятся в заторможенном состоянии, глаза у всех животных закрыты. Воздействие тактильных и звуковых раздражителей вызывает слабую ответную реакцию. Через 40–50 минут после введения препарата состояние животных не изменилось и сохранялось в течение 3,5–4,5 часов. Из данного состояния животные выходят постепенно: перемещения по клетке редки и замедленны, на раздражители реагируют. Спустя 5,5–6 часов после введения препарата крысы активно умываются, пьют воду и принимают пищу.

Подобные симптомы картины клинической интоксикации отмечались при введении исследуемого препарата мышам в дозе 5,0 мл/кг. В отличие от крыс, снижение двигательной активности у мышей наступило через 10–15 минут, а период неподвижности – через 60–70 минут и длился в течение 4–4,5 часов. Спустя 5 часов состояние животных удовлетворительное, охотно поедали корм и пили воду.

Введение препарата кроликам в дозе – 2,0 мл/кг подействовало на животных успокаивающе. Животные в течение дня вели себя очень спокойно, слабо реагировали на тактильные и звуковые раздражения.

При внутрибрюшинном введении препарата мышам в дозе 0,063 мл/кг через 30–40 минут у животных наблюдалось состояние возбуждения, дыхание учащенное. Спустя 1 час животные находились в заторможенном состоянии, передвижения по клетке ограничены. У части животных регистрировалась шаткая походка и слабая реакция на внешние раздражители. Отмеченные симптомы сохранялись в течение 3–4 часов.

Внутрибрюшинное введение препарата мышам в дозе 0,1 мл/кг через 10–15 минут вызвало у животных состояние возбуждения, которое через 20–30 минут сменилось состоянием покоя и заторможенности. Животные вяло передвигаются по клетке, слабо реагируют на тактильные и звуковые раздражители. Спустя 45–50 минут все животные лежат на животе, дыхание глубокое, на раздражители не реагируют. Данное состояние отмечалось в течение 5–6 часов. Затем, животные начали слабо реагировать на раздражители, медленно передвигаются по клетке, пытаются пить воду. На третьи сутки погибла одна мышь.

Последующее наблюдение за животными всех групп не выявило изменений в общем состоянии опытных животных: состояние шерстного покрова, слизистых глаз, поведение животных, потребление пищи и воды не имело отличий от интактных животных.

Внутрибрюшинное введение препарата в более высоких дозах вызывало более выраженную картину интоксикации, которая имела дозозависимый характер. Так, при введении препарата в дозе 0,16 мл/кг клинические признаки интоксикации проявлялись через 10–15 минут. Гибель животных отмечалась на 2-е сутки.

При введении животным препарата в дозах 0,25 мл/кг и 0,35 мл/кг стадия возбуждения наступала через 1–5 минут. У мышей отмечались судороги, парез задних конечностей. В течение первых суток от дозы 0,25 мл/кг отмечалась гибель 4 мышей, от дозы 0,35 мл/кг погибли все животные.

Влияние Фитокардина на массу животных представлено в таблицах 1–3.

Таблица 1

Изменение массы тела мышей при однократном введении
препарата Фитокардин в дозе 5,0 мл/кг

Периоды наблюдения, сут.	Путь введения	Масса мышей, г	
		Самцы	Самки
	внутрижелудочно		
0	-“-	22,36 ± 0,22	18,82 ± 0,11
5	-“-	22,48 ± 0,41	19,38 ± 0,19
14	-“-	24,54 ± 0,42 ¹	21,54 ± 0,29 ¹

Примечание: ¹ – $p \leq 0,05$ относительно исходных данных

Изменение массы тела крыс при однократном внутрижелудочном введении препарата
Фитокардин в дозе 10,0 мл/кг

Периоды наблюдения, сут.	Путь введения	Масса крыс, г	
		Самцы	Самки
	внутрижелудочно		
0	-“-	279,00 ± 3,32	266,00 ± 4,00
3	-“-	284,00 ± 4,30	277,00 ± 6,04
7	-“-	289,00 ± 4,30	274,00 ± 3,32
14	-“-	301,00 ± 6,20	281,00 ± 5,34 ¹

Примечание: ¹ – $p \leq 0,05$ относительно исходных данных

Введение препарата крысам в дозе 10,0 мл/кг, мышам в дозе 5,0 мл/кг и кроликам в дозе 2,0 мл/кг не оказало существенного влияния на массу тела животных. Из данных наблюдений следует, что в течение периода наблюдения животные прибавили в массе по сравнению с исходными данными (таблица 3).

Таблица 3

Коэффициенты массы внутренних органов животных после однократного
внутрижелудочного воздействия Фитокардин

Показатели	Самцы	Самки
Крысы, доза 10 мл/кг		
Сердце	0,33 ± 0,012	0,35 ± 0,015
Легкие	0,73 ± 0,034	0,73 ± 0,015
Печень	2,91 ± 0,110	3,25 ± 0,040

Надпочечники	$0,022 \pm 0,0004$	$0,025 \pm 0,0002$
Селезенка	$0,42 \pm 0,060$	$0,30 \pm 0,010$
Почка: левая	$0,30 \pm 0,008$	$0,32 \pm 0,012$
правая	$0,30 \pm 0,008$	$0,32 \pm 0,015$
Яичко левое	$0,40 \pm 0,036$	
правое	$0,48 \pm 0,030$	
Тимус	$0,082 \pm 0,004$	$0,077 \pm 0,007$
Мыши, доза 5,0 мл/кг		
Сердце	$0,49 \pm 0,023$	$0,43 \pm 0,024$
Легкие	$0,93 \pm 0,050$	$0,87 \pm 0,052$
Печень	$6,53 \pm 0,480$	$5,53 \pm 0,380$
Селезенка	$0,82 \pm 0,110$	$0,71 \pm 0,090$
Почка: левая	$0,73 \pm 0,015$	$0,68 \pm 0,015$
правая	$0,71 \pm 0,017$	$0,69 \pm 0,015$
Яичко левое	$0,35 \pm 0,017$	-
правое	$0,31 \pm 0,012$	-
Тимус	$0,18 \pm 0,012$	$0,17 \pm 0,011$

Содержание общего белка, концентрации альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови крыс практически не изменяются по сравнению с исходными данными (таблица 4).

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при однократном внутрижелудочном введении препарата Фитокардин в дозе 10,0 мл/кг

Показатели	Пол животных	
	Самцы	Самки
Исходные данные		
Общий белок, г/л	88,74 ± 3,44	88,57 ± 4,16
Альбумин, г/л	38,39 ± 1,05	39,11 ± 1,01
Тимоловая проба, ед.	0,46 ± 0,06	0,31 ± 0,08
14 сут.		
Общий белок, г/л	76,95 ± 4,63	85,61 ± 1,72
Альбумин, г/л	35,25 ± 2,71	35,75 ± 0,82 ¹
Тимоловая проба, ед.	0,20 ± 0,02 ¹	0,20 ± 0,03

Примечание: ¹ – $p \leq 0,05$ относительно исходных данных

Макроскопическое исследование трупов животных не выявило изменений в их внешнем виде: состояние кожных и шерстных покровов обычное. При вскрытии внутренние органы в торакальной и абдоминальной полостях были обычными по цвету, консистенции, анатомо-топографическим параметрам. Относительная масса внутренних органов крыс и мышей, которым вводили исследуемый препарат, не выходила за пределы физиологической нормы.

Результаты проведенных исследований показали, что Фитокардин, при внутрижелудочном пути введения, относится к практически нетоксичным веществам, а при внутрибрюшинном – высокотоксичным веществам.

Выводы

1. Результаты изучения острой токсичности показали, что внутрижелудочное введение препарата Фитокардин крысам, мышам и кроликам в дозах 10,0, 5,0 и 2,0 мл/кг соответственно гибели животных не вызывало.

2. Внутривнутрибрюшинное введение исследуемого препарата мышам в дозах от 0,063 мл/кг до 0,35 мл/кг позволило установить ЛД₅₀ на уровне 0,2 мл/кг.

3. Внутривнутрибрюшинное введение препарата Фитокардин не оказывает токсического влияния на функциональное состояние печени крыс, а также на абсолютную и относительную массу внутренних органов животных, не вызывает общетоксических эффектов и относится к практически не токсичным веществам.

4. Препарат Фитокардин при внутривнутрибрюшинном пути введения относится к высокотоксичным веществам.

Список литературы

1. Авидзба Ю. Н., Гончаров Н. Ф., Залюбовская О. И., [Зленко В. В.](#) Антигипертензивный эффект комбинированного препарата Фитокардин // XVII Российский Национальный Конгресс: «Человек и лекарство». Сб. мат. Конгресса (Тез. Докл.) – 12–16 апреля 2010. – М., 2010. – С. 560-561.

2. Беленков Ю. Н. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования / Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2005. – Т. 2, № 4. – С. 3–7.

3. Гончаров Н. Ф., Авидзба Ю. Н., Залюбовская О. И., [Зленко В. С.](#) Изучение седативного действия нового комплексного препарата // Международный форум «Интегративная медицина 2008» 6–8 июня 2008 г., часть III, Лекарственные средства, Фитотерапия. – М., 2008. – С. 57–61.

4. Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В., Коваленко Е. В., [Чуркина Н. В.](#) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с артериальной гипертонией // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 36–41.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств / под общей ред. Р. У. Хабриева – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. – С.41–54.

Рецензенты:

Покровский М. В., д.м.н., зав. кафедрой фармакологии и фармдисциплин ИМПО, руководитель центра доклинических и клинических исследований НИИ «БелГУ», ФГАОУ ВПО Министерства науки и образования РФ, г. Белгород.

Новиков О. О., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», фармацевтический факультет, г. Белгород.