ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО

Т.М.Ковальова, О.Г.Башура, Г.Л.Великоданов

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: густий екстракт листя горіха волоського; експериментальне вивчення; токсичні властивості (гостра та хронічна токсичність)

Проведене експериментальне дослідження густого екстракту листя горіха волоського — нового фітозасобу на основі поліфенольних сполук, який рекомендується для комплексної терапії виразкової хвороби. Вивчена гостра токсичність та токсичні властивості препарату при тривалому вживанні на щурах. ЛД50 препарату при внутрішньошлунковому введенні щурам становила 6688±224 мг/кг, при внутрішньоочеревинному введенні мишам — 4950±408 мг/кг (за методом Т.В.Пастушенко). Проведені фізіологічні дослідження дозволили встановити відсутність значного токсичного впливу густого екстракту листя горіха волоського на функції життєво важливих органів та систем організму щурів у дозах 1 мг/кг та 50 мг/кг. Одержані результати дають можливість рекомендувати екстракт для впровадження у промислове виробництво дозованих лікарських форм противиразкової дії.

Проблема профілактики та лікування хронічних гастроентерологічних захворювань, до яких відноситься виразкова хвороба, залишається актуальною до нинішнього часу і спонукає постійно переглядати підходи до її вирішення. Одним зі шляхів її вирішення є застосування комплексної терапії з використанням лікарських препаратів рослинного походження [7, 8, 10]. Головним поясненням даного факту є досить тривалий термін лікування, висока ефективність, добра переносимість та практична відсутність побічних ефектів фітопрепаратів [9, 11-15].

Досить вузький арсенал вітчизняних фітозасобів для лікування виразкової хвороби зумовлює необхідність розробки нових на основі ще не випробуваних об'єктів. З цією метою нами був розроблений густий екстракт на основі листя горіха волоського (ГЕЛГВ), який поєднує противиразкову, антимікробну, ранозагоюючу та антиоксидантну активність [2].

З метою подальшого безпечного використання густого екстракту листя горіха волоського була вивчена його гостра та хронічна токсичність.

Дослідження були проведені на базі кафедри фізіології НФАУ під керівництвом проф. Л.М.Малоштан.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були різні серії ГЕЛГВ з вмістом дубильних речовин у межах 8,87-10,56% в перерахунку на танін та сполук флавоноїдної природи в межах 4,38-4,81% в перерахунку на гіперозид.

Вивчення гострої токсичності препарату визначали на двох видах тварин (білих безпородних мишах і білих безпородних щурах). При цьому для мишей був використаний внутрішньоочеревинний, а для щурів — внутрішньошлунковий шлях уведення препарату у вигляді водного розчину за експрес-методом Пастушенко зі співавт. [4].

Хронічну токсичність ГЕЛГВ вивчали на білих безпородних щурах вагою 80-240 г у двох експериментальних дозах. При виборі доз використовували результати дослідження гострої токсичності. Доза 1 мг/кг є мінімальною умовнотерапевтичною, доза 50 мг/кг є максимальною сублетальною. ГЕЛГВ у вибраних дозах уводили одноразово перорально.

Хронічну токсичність препарату оцінювали за наступними показниками: вагою тіла, загальним станом і поведінкою тварин, клінічним аналізом крові (кількістю еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіном, лейкоцитарною формулою), показниками функціонального стану печінки, нирок та серцево-судинної системи [3].

Функціональний стан печінки оцінювали за станом загального білка, активністю трансаміназ, кількістю холестерину і глюкози в сироватці крові [5, 8]. Функціональний стан нирок досліджували за допомогою методів, які дозволяють оцінювати реабсорбційну і азотовидільну функції після трьох місяців уведення ГЕЛГВ.

Визначали спонтанний добовий діурез, pH і відносну густину сечі, рівень сечовини в сечі і в крові диацетилмонооксидним методом, а також мікроелементний склад.

Про вплив ГЕЛГВ на серцево-судинну систему судили за електрокардіограмою, яку реєстрували

Т.М.Ковальова — асистент кафедри косметології і аромології Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

Таблиця 1

Динаміка маси тіла щурів при тривалому введенні густого екстракту листя горіха волоського

Групи досліду	Термін дослідження (місяці)	Самці		Самки	
		вага, г	приріст, %	вага, г	приріст, %
контроль	вихід	139,3±19,6	-	145,2±3,5	-
	1 міс.	159,0±16,9	14,0	160,0±3,6	10,3
	2 міс.	180,3±17,1	29,4	180,3±4,1	24,1
	3 міс.	205,0±16,8	47,0	206,0±4,5	42,0
ГЕЛГГ, 1 мг/кг	вихід	142,0±3,04	-	138,6±4,26	-
	1 міс.	163,1±5,1	14,0	156,4±2,6	13,0
	2 міс.	183,5±4,2	28,0	175,4±3,5	26,0
	3 міс.	203,1±4,8	42,0	196,3±4,1	41,4
ГЕЛГГ, 50 мг/кг	вихід	143,0±4,5	-	140,1±1,74	-
	1 міс.	165,0±3,5	15,0	161,9±2,6	15,0
	2 міс.	185,0±4,2	29,0	179,0±3,6	20,0
	3 міс.	192,0±16,8*	34,0	184,0±4,2*	32,0

* — відхилення вірогідне відносно контролю, p>0,05

у тварин за допомогою голчастих електродів зі швидкістю руху стрічки 50 мм/сек за допомогою електрокардіографа (ЕКГ-03М2).

Усі одержані дані оброблені статистично з використанням критеріїв Ст'юдента [1].

Всі показники досліджували в динаміці: на початку експерименту, через 1, 2 і 3 місяці.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження гострої токсичності показали, що одноразове введення ГЕЛГВ мишам та щурам викликало загибель тварин при $ЛД_{50}$ для мишей 4950±±408 мг/кг при внутрішньоочеревинному способі уведення, а LD_{50} для щурів внутрішньошлунково складала 6688±224 мг/кг. Таким чином, за класифікацією Сидорова К.К. ГЕЛГВ відноситься до класу малотоксичних сполук [6].

У результаті вивчення хронічної токсичності було встановлено, що щури добре переносили тривале уведення ГЕЛГВ в дозі 1 мг/кг. При візуальному спостереженні не були виявлені патологічні відхилення у поведінці, зовнішньому вигляді, споживанні їжі і води тварин дослідної групи в порівнянні з контрольною.

Аналіз динаміки ваги тіла тварин показав, що при завершенні експерименту у щурів дослідної групи, яка одержувала 1 мг/кг препарату, спостерігалося збільшення ваги тіла, тоді як приріст ваги тіла в дослідній групі, яка одержувала ГЕЛГВ у дозі 50 мг/кг, дещо відставав порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 2

Вплив густого екстракту листя горіха волоського на функціональний стан нирок у щурів

Умови досліду	Термін дослідження	Діурез, мл/100г	Сечовина крові, ммоль/л	Хлориди, ммоль/л	Сечовина сечі, ммоль/л
Контроль	вихід	1,78±0,1	5,81±0,34	20,32±4,47	635±12,5
	1 міс.	2,01±0,2	-	19,5±3,1	624±20,9
	2 міс.	1,42±0,5	-	18,5±4,1	602±17,8
	3 міс.	1,56±0,4	4,72±0,42	20,3±2,8	617±27,3
ГЕЛГВ, 1 мг/кг	вихід	1,76±0,6	5,81±0,34	20,32±4,47	635±12,5
	1 міс.	1,61±0,37	-	22,5±3,44	598±41,1
	2 міс.	2,14±0,11	-	26,1±3,11	612±17,7
	3 міс.	1,82±0,39	5,21±0,6	21,1±2,2	635±20,2
ГЕЛГВ, 50 мг/кг	вихід	1,78±-0,4	5,81±0,34	20,3±4,47	635±12,5
	1 міс.	1,62±0,31	-	19,2±3,5	602±33,0
	2 міс.	1,42±0,25	-	18,5±3,9	591±30,5
	3 міс.	1,52±0,3	5,01±0,31	19,9±4,01	574±41,3

Клінічний аналіз крові показав, що рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і показники лейкограми протягом експерименту коливались в межах фізіологічної норми у тварин усіх експериментальних груп.

Дослідження можливого гепатотоксичного ефекту ГЕЛГВ не виявило статистично достовірного підвищення рівня трансаміназ у тварин дослідних груп в порівнянні з показниками контрольної групи. Тривале уведення щурам ГЕЛГВ у дозі 50 мг/кг привело до зниження білкового обміну, що проявилося у зменшенні ваги тіла тварин, але не викликало токсичного впливу на показники ліпідного і вуглеводного обмінів.

Результати оцінки хронічного впливу ГЕЛГВ на функціональний стан нирок показали, що у щурів як дослідних, так і контрольних груп через 3 місяці незначно знижувався добовий діурез, що пов'язано з віковими і сезонними коливаннями показника. Вміст сечовини у сечі і в крові дослідних груп відповідав показникам контрольної групи тварин (табл. 2).

Не був зафіксований токсичний вплив ГЕЛГВ на серцево-судинну діяльність щурів. Частота серцевих скорочень, тривалість серцевого циклу і електричної систоли, а також систолічний показник істотно не відрізнялись від даних, отриманих у контрольної групи тварин.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що густий екстракт листя горіха волоського в умовноефективній дозі 1 мг/кг є нетоксичним, а в максимальній дозі 50 мг/кг викликає зниження білкового обміну і уповільнює приріст ваги тіла тварин.

ВИСНОВКИ

1. За класифікацією К.К.Сидорова ГЕЛГВ при внутрішньошлунковому введенні щурам та внутрішньоочеревинному введенні мишам відноситься до класу малотоксичних сполук.

2. При тривалому застосуванні в умовнотерапевтичній дозі 1 мг/кг препарат не виявляє токсичної дії на органи та системи.

3. У сублетальній дозі 50 мг/кг ГЕЛГВ уповільнює білковий обмін і не має токсичного впливу на інші види обміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Иванов Ю.И. Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторе. — М.: Медицина, 1990. — 217 с.*
2. *Малоштан Л.М., Башура О.Г., Ковальова Т.М. //Клінічна фармація. — 2001. — №3. — С. 71-74.*
3. *Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. — М.: Медицина, 1987. — С. 106-125.*
4. *Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. //Гигиена и санитария. — 1985. — №6. — С. 46-49.*
5. *Прохорова М.М., Пушкова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. — С. 53-65.*
6. *Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Химия, 1979. — №13. — С. 47-51.*
7. *Bayerdoffer E., Miehlke N., Lehn N. et at. //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — №8. — P. 343-349.*
8. *Ernst E., Weihmayr T. //Fortschr. Med. — 1998. — Vol. 20, №17. — P. 37-39.*
9. *Harris A.W., Misiewicz J.J. //Bailliers Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 9, №3. — P. 583-613.*
10. *Hosking W., Ling T., Sydney Chung S. et at. //Lancet. — 1994. — №343. — P. 508-510.*
11. *Masoero G., Rossarino A., Arrosa W., De la Pitrre W. //J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13, №3. — P. 291-295.*
12. *Mears J.M., Kaplan B. //Am. Family Physician. — 1996. — Vol. 53, №1. — P. 285-289.*
13. *Najaka N. //Nutrition Reports. — 1988. — №37. — P. 1329-1337.*
14. *Porro G., Parente F. //Drugs. — 1991. — Vol. 41, №1. — P. 38-51.*
15. *Walsh J., Peterson W. //N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, №15 — P. 984-991.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 20.06.2002 р.