

Оцінка загальнотоксичної дії і місцевої переносимості ректальних супозиторіїв з ліпофільним екстрактом пилка квіткового

С.Р.Гевоян, Г.В.Зайченко, О.В.Файзуллін, О.В.Кудіна

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Досліджено гостру, хронічну токсичність та місцевоподразнюючу дію супозиторіїв на основі ліпофільного екстракту пилка квіткового (ЛЕПК). Встановлено, що супозиторії ЛЕПК відносяться до класу відносно нешкідливих речовин: LD_{50} препарату становить >10 г/кг (167 мг/кг за субстанцією). При шестимісячному введенні самцям щурів в умовно-терапевтичній та субтоксичній дозах (відповідно 25 мг/кг і 75 мг/кг за субстанцією) препарат не чинить токсичного впливу на поведінкові реакції, динаміку маси, функціональний стан та морфоструктуру життєво важливих органів і систем тварин. Супозиторії з ЛЕПК не виявляють місцевоподразнюючої дії.

Ключові слова: гостра і хронічна токсичність, місцевоподразнююча дія, супозиторії з ліпофільним екстрактом пилка квіткового, щури.

ВСТУП

Продукти бджільництва (прополіс, пилок квітковий, мед, маточне молочко) є багатими джерелами природної сировини для створення ефективних лікарських засобів. У НФаУ на кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом академіка О.І.Тихонова з квіткового пилка був виділений ліпофільний екстракт (ЛЕПК), який виявив високу протизапальну, репаративну й андрогенну активність, що стало передумовою для розробки на його основі ректальних супозиторіїв для застосування в урологічній практиці. При всебічній токсикологічній оцінці субстанції ЛЕПК не виявлено її загальнотоксичних ефектів, сенсibiliзуючої, імуно-

токсичної, ембріотоксичної, гонадотоксичної та мутагенної дії [11]. Однак як терапевтична ефективність, так і токсичність лікарського засобу може бути зумовлена не тільки властивостями субстанції, а й складом та фізико-хімічними параметрами готової лікарської форми. Тому цілком обґрунтованими є сучасні вимоги до нових лікарських засобів, у тому числі і засобів на основі речовин природного походження, які передбачають оцінку їх можливої токсичної дії на організм експериментальних тварин на етапі доклінічних досліджень.

Метою дослідження було вивчити гостру, хронічну токсичність та місцевоподразнюючу дію супозиторіїв з ліпофільним екстрактом квіткового пилка.

Робота була виконана відповідно до плану НДР Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були зразки супозиторіїв з ЛЕПК наступного складу: субстанції ЛЕПК — 0,05 г; антиоксиданту бутилксианізолу — 0,005 г; гідрофобної супозиторної основи саломас: віск бджолиний (95:5) — достатня кількість для отримання супозиторія масою 3 г.

В експериментах використані нелінійні статевозрілі білі щури та кролі породи «Шиншила», отримані з віварію ЦНДЛ НФаУ. Зважаючи на галузь медичного застосування, всі експерименти проводили виключно на самцях експериментальних тварин.

Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при 18-24°C, вологості 50-60%, природному світловому режимі «день-ніч», на стандартному харчовому раціоні. Дослідження проведені з дотриманням правил «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Дослідження загальнотоксичної дії супозиторіїв з ЛЕПК проводили відповідно до методичних рекомендацій [4]. Гостру токсичність вивчали на щурах з вихідною масою тіла 195-220 г. Препарат вводили ректально в дозі 10 г/кг. Зважаючи на максимально допустимий для цього шляху введення об'єм (1 мл), супозиторії вводили трикратно з інтервалом між введенням 2 години. Контролем були інтактні тварини та тварини, яким вводили основу супозиторія. Кожна експериментальна група налічувала по 6 щурів. Спостереження над тваринами проводили протягом двох тижнів.

Хронічну токсичність супозиторіїв ЛЕПК досліджували на нелінійних щурах з вихідною масою тіла 150-160 г. Препарат вводили щоденно ректально протягом 6 місяців в умовно-терапевтичній дозі 1,5 г/кг (25 мг/кг за ЛЕПК) та дозі, яка дорівнює 3 ТД – 4,5 г/кг (75 мг/кг за ЛЕПК). Введення більш високої дози в хронічному експерименті було неможливе із-за великої маси супозиторія і низької концентрації діючих речовин у лікарській формі. Контролем були щури, яким вводили основу супозиторіїв. У кожній групі налічувалося по вісім тварин.

Оцінку загальнотоксичної дії препарату при його тривалому застосуванні проводили за інтегральними показниками загального стану тварин (маса тіла в динаміці, клінічні спостереження), станом серцево-судинної системи, показниками морфологічного складу периферичної крові та системи згортання крові, функціональним станом ЦНС, печінки та нирок, показникам вуглеводного, білкового та ліпідного обміну. Стан серцево-судинної системи оцінювали за показниками електрофізіологічної активності міокарда (електрокардіограф ЕКГТ-03 М) [3]. Вивчення функціонального стану ЦНС проводили з використанням методу «відкрите поле» [1]. Гематологічні дослідження включали визначення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів, співвідношення різних форм лейкоцитів (лейкограма) загальноновизнаними методами [7]. Для оцінки впливу препарату на систему гемостазу визначали час згортання крові як інтегральний показник гемокоагуляції [14], вміст фібриногену

[9] і протромбіновий час [7]. Оцінку функціонального стану печінки і різних метаболічних процесів проводили за комплексом біохімічних показників сироватки крові. Визначали: вміст загального білка біуретовим методом і білкові фракції крові методом електрофоретичного поділу на плівках з ацетат целюлози; активність аланінамінотрансферази (АЛАТ) та аспаратамінотрансферази (АСАТ) – динітрофенілгідразинним методом; концентрацію церулоплазміну – методом Ревіна; вміст холестерину – методом Ілька та вміст загальних ліпідів – за кольоровою реакцією з сульфосфосфваніліновим реактивом; вміст глюкози – ферментативним методом [5]. Крім того, визначали тривалість медикаментозного (барбамілового) сну [2]. Функцію нирок оцінювали за діурезом, відносною щільністю та рН сечі, рівнем сечовини в сироватці крові і сечі діацетилмонооксидним методом, концентрацією хлоридів в сироватці крові і сечі методом пламєнної фотометрії [5]. Усі вищевказані показники тестували в динаміці: до початку введення супозиторіїв з ЛЕПК (вихідні дані), через 1 і 6 місяців введення. Масу тварин протягом першого місяця визначали кожен тиждень, а далі – кожного місяця. Через 6 місяців тварин виводили з експерименту. Відразу після аутопсії внутрішні органи щурів зважували, визначали їх абсолютну та відносну масу. Для мікроскопічного аналізу були взяті зразки печінки, нирок, наднирників, підшлункової залози, серця, легень, селезінки, ячок, товстої кишки щурів. Зразки органів готували до світлооптичного дослідження за стандартними методами [8]. Світлооптичне дослідження мікропрепаратів проведено під мікроскопом Бімам Р-ІІ.

Місцевоподразнюючу дію препарату вивчали на кролях породи Шиншила масою 2,9-3,1 кг [11]. Кролям дослідної групи (n=6) ректально один раз на добу вводили супозиторії з ЛЕПК дозою 2 г/кг протягом 10 днів, тваринам контрольної групи (n=6) у тому ж режимі вводили супозиторну основу. У тварин щоденно обстежували анальну ділянку та анальний сфінктер, реєстрували клінічні ознаки та проводили обстеження фекалій. Після завершення токсикологічних досліджень тварин виводили з експерименту, проводили некропсію та макроскопічне обстеження слизової оболонки прямої кишки, реєструючи виразність еритеми, набряку та виділень.

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм

ТАБЛИЦЯ 1

Показники функціонального стану печінки щурів-самців при тривалому застосуванні супозиторіїв з ліпофільним екстрактом пилка квіткового (ЛЕПК) (M±m)

Показники	Терміни дослідження	Експериментальні групи		
		Контроль (основа)	ЛЕПК, 25 мг/кг	ЛЕПК, 75 мг/кг
АсАТ, ммоль/ч*л	Вихідні дані	0,79±0,05	0,79±0,05	0,79±0,05
	1 місяць	0,73±0,03	0,66±0,03	0,71±0,04
	6 місяців	0,58±0,05	0,48±0,04	0,52±0,05
АлАТ, ммоль/ч*л	Вихідні дані	0,34±0,04	0,34±0,04	0,34±0,04
	1 місяць	0,49±0,04	0,53±0,03	0,50±0,04
	6 місяців	0,40±0,08	0,50±0,02	0,42±0,05
Щерулоплазмін, ум.од.	Вихідні дані	20,2 ± 2,8	20,2 ± 2,8	20,2 ± 2,8
	1 місяць	22,9 ± 1,3	25,4 ± 1,2	22,2 ± 1,9
	6 місяців	25,3 ± 2,7	27,0 ± 2,1	26,8 ± 2,8
Медикаментозний сон, хв.	Вихідні дані	97,3 ± 12,8	97,3 ± 12,8	97,3 ± 12,8
	1 місяць	51,7 ± 4,1	63,2 ± 5,6	81,7 ± 2,7*
	6 місяців	53,7 ± 5,2	63,3 ± 3,1	66,1 ± 8,2

Примітки: * – відхилення вірогідне відносно контролю, $P < 0,05$; $n = 8$ у кожній експериментальній групі.

«Statistica, 6,0» [6,12]. Для отримання статистичних висновків при порівнянні виборок експериментальних даних застосовували критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні або непараметричний критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні. Відмінності між контрольними та дослідними групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження гострої токсичності показали, що після ректального введення супозиторіїв з ЛЕПК щурам у дозі 10 г/кг (167 мг/кг за діючими речовинами) видимі ознаки інтоксикації були відсутні. Протягом терміну

спостереження (14 діб) загибелі тварин і відхилень в їх загальному стані, поведінці не виявлено. Введення препарату не викликало змін у динаміці маси щурів порівняно з контрольними тваринами.

Таким чином, ЛД₅₀ супозиторіїв з ЛЕПК для щурів при ректальному введенні перебуває за межами дози 10 г/кг. Оскільки ректальний шлях введення лікарських речовин дорівнюється до внутрішньовенного та внутрішньоочеревинного, відповідно до класифікації К.К.Сидорова [13], досліджуваний препарат є відносно нешкідливим.

При вивченні хронічної токсичності встановлено, що щури добре переносили тривале введення препарату у вивчаємих дозах: при візуальному спостереженні протягом усього експерименту

ТАБЛИЦЯ 2

Показники функціонального стану ЦНС щурів-самців при тривалому застосуванні супозиторіїв з ліпофільним екстрактом пилка квіткового (M±m)

Експериментальні групи	Терміни спостереження	Кількість				
		перетнутих квадратів	вертикальних стійок	заглядань у нірки	дефекацій	умивань
Інтактний контроль	Вихідні дані	33,4 ± 5,1	5,60 ± 1,7	5,14 ± 1,40	0,43 ± 0,43	1,14 ± 0,63
	1 місяць	25,5 ± 5,9	1,00 ± 0,37	2,33 ± 0,84	0,33 ± 0,21	0,17 ± 0,17
	6 місяців	15,8 ± 3,0	3,33 ± 1,09	4,00 ± 1,00	0,33 ± 0,33	1,17 ± 0,48
ЛЕПК, 25 мг/кг	Вихідні дані	33,4 ± 5,1	5,6 ± 1,7	5,14 ± 1,40	0,43 ± 0,43	1,14 ± 0,63
	1 місяць	21,2 ± 4,9	2,67 ± 0,49*	2,00 ± 0,82	0,83 ± 0,83	0,67 ± 0,33
	6 місяців	17,2 ± 3,0	1,17 ± 0,65	4,17 ± 1,22	1,50 ± 0,85	0,50 ± 0,22
ЛЕПК, 250 мг/кг	Вихідні дані	33,4 ± 5,1	5,57 ± 1,72	5,14 ± 1,40	0,43 ± 0,43	1,14 ± 0,63
	1 місяць	24,7 ± 7,0	1,50 ± 0,76	3,33 ± 0,67	2,00 ± 0,93	0,00 ± 0,00
	6 місяців	14,1 ± 2,9	2,29 ± 0,36	2,71 ± 0,57	1,57 ± 0,90	0,57 ± 0,43

Примітки: * – відхилення вірогідне відносно контролю, $P < 0,05$; $n = 8$ у кожній експериментальній групі.

ТАБЛИЦЯ 3

Показники білкового, ліпідного та вуглеводного обміну щурів-самців при тривалому застосуванні супозиторіїв «Полінфен» (M±m)

Показники	Терміни дослідження	Експериментальні групи		
		Контроль	ЛЕПК, 25 мг/кг	ЛЕПК, 75 мг/кг
Загальний білок, г/л	вихідні дані	75,7 ± 1,44	75,7 ± 1,44	75,7 ± 1,44
	1 місяць	85,3 ± 2,56	79,9 ± 5,16	83,7 ± 2,77
	6 місяців	82,70±2,62	80,0 ± 1,64	87,1 ± 1,34
Альбуміни, %	вихідні дані	47,3 ± 1,29	47,3 ± 1,29	47,3 ± 1,29
	1 місяць	45,1 ± 2,50	45,2 ± 1,86	45,9 ± 2,29
	6 місяців	46,4 ± 3,15	44,1 ± 1,04	47,0 ± 1,10
α1+α2-глобуліни, %	вихідні дані	22,7 ± 0,95	22,7 ± 0,95	22,7 ± 0,95
	1 місяць	20,2 ± 0,99	20,9 ± 1,35	25,9 ± 2,39
	6 місяців	19,2 ± 1,04	21,4 ± 2,17	18,6 ± 1,73
β-глобуліни, %	вихідні дані	19,7±0,44		
	1 місяць	24,5±1,39	21,5±2,67	22,5±2,46
	6 місяців	16,5±0,86	14,3±1,72	16,3±1,44
γ-глобуліни, %	вихідні дані	10,4±1,53	10,4±1,53	10,4±1,53
	1 місяць	10,2±0,44	10,7±0,22	10,5±0,63
	6 місяців	17,9±0,37	20,2±1,04	18,0±0,67
А/Г-коефіцієнт	вихідні дані	0,93±0,05	0,93±0,05	0,93±0,05
	1 місяць	0,85±0,09	0,83±0,03	0,87±0,08
	6 місяців	0,86±0,04	0,79±0,03	0,90±0,05
Холестерин, ммоль/л	вихідні дані	1,65±0,26	1,65±0,26	1,65±0,26
	1 місяць	1,65±0,09	1,66±0,15	1,82±0,13
	6 місяців	1,59±0,26	1,35±1,09	1,61±0,33
Загальні ліпіди, г/л	вихідні дані	1,82±0,15	1,82±0,15	1,82±0,15
	1 місяць	3,26±0,32	3,82±0,50	3,65±0,59
	6 місяців	2,02±0,28	2,80±0,33	3,22±0,31*
Глюкоза, ммоль/л	вихідні дані	5,03±0,76	5,03±0,76	5,03±0,76
	1 місяць	5,09±0,49	5,18±0,59	5,72±0,47
	6 місяців	5,09±0,66	5,34±0,42	4,53±0,37

Примітки: * – відхилення вірогідне відносно контролю, $P < 0,05$; $n = 8$ у кожній експериментальній групі.

не виявлено ніяких патологічних відхилень у поведінці тварин, їх зовнішньому вигляді, споживанні їжі і води порівняно з контрольною групою. Ознак запалення, тріщин, порушення цілісності слизової прямої кишки у щурів, яким вводили препарат та основу, не спостерігали.

Протягом експерименту у щурів як дослідних, так і контрольної групи спостерігали позитивну динаміку зміни маси тіла: к кінцю експерименту вірогідний приріст маси склав у середньому 74%. Це вказує на відсутність токсичного впливу супозиторіїв з ЛЕПК на трофічні процеси.

Результати тесту «відкрите поле» свідчать про відсутність негативного впливу препарату на функціональний стан ЦНС щурів: достовірно відхилення підвищення кількості стійок через 1 місяць після введення супозиторіїв в умовно-терапевтичній дозі не мало

статистичних відмінностей від вихідних даних і не виходило за межі фізіологічної норми (табл. 1).

Тривале введення препарату в обох дозах не викликало патологічних змін електрофізіологічної активності міокарда щурів: виявлені через 1 місяць статистично значимі відмінності від контролю амплітуди зубця Т у тварин дослідних груп знаходилися в межах фізіологічних коливань.

Клінічний аналіз крові щурів показав, що рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, показники лейкограми у тварин усіх груп змінювалися протягом експерименту в межах фізіологічної норми [10].

Препарат в обох дозах не чинив негативного впливу на систему гемостазу. Про це свідчить відсутність достовірної різниці між щурами дослідних і контрольної групи за таким інтеграль-

ними показниками гемокоагуляції, як час згортання крові та протромбіновий час, а також за вмістом фібриногену.

Дослідження впливу супозиторіїв з ЛЕПК на функціональний стан печінки не виявило підвищення активності трансаміназ і церулоплазміну у щурів дослідних груп порівняно з показниками тварин групи інтактного контролю. Вірогідне збільшення через 1 місяць тривалості медикаментозного сну порівняно з контролем у щурів, що отримували препарат у дозі 75 мг/кг, не є патологічним, оскільки показник не відрізняється від вихідних даних (табл. 2).

Результати досліджень основних обмінних процесів показали, що у щурів, яким вводили препарат, й у контрольних тварин динаміка змін показників була в цілому ідентична. Разом з тим введення супозиторіїв з ЛЕПК у дозі 75 мг/кг викликало через 6 місяців підвищення рівня загальних ліпідів у сироватці крові ($p < 0,05$ відносно контрольних і вихідних значень) (табл. 3). Однак абсолютне значення цього показника не виходило за межі фізіологічної норми [10].

Тривале шестимісячне введення супозиторіїв з ЛЕПК не впливало негативно на концентраційну, реабсорбційну та видільну функції нирок щурів: через 1 і 6 місяців діурез, відносна щільність і рН сечі, вміст сечовини, креатиніну та хлоридів у сироватці крові і сечі тварин дослідних і контрольної груп не мали вірогідних відмінностей.

Тривале введення препарату не змінювало відносної маси внутрішніх органів тварин, що свідчило про відсутність органічної патології та розвитку побічних реакцій. Як показала оглядова мікроскопія, супозиторії не викликали дистрофічних, деструктивних, осередкових склеротичних змін у паренхімі та стромі печінки, серця, легень, селезінки, нирок, наднирників, підшлункової залози, товстого кишечника, яєчок.

При вивченні місцевоподразнюючої дії щоденне обстеження стану анальної ділянки, анального сфінктера і фекальних мас кролів показало відсутність клінічних ознак подразнення та наявності крові та слизу у фекаліях. На 10-й день тварин виводили з експерименту. Макроскопічне обстеження слизової оболонки прямої кишки не показало наявності еритеми, набряку та виділень, що дозволило оцінити ступінь кожного виду ушкоджень слизової товстої кишки в 0 балів (відсутність подразнюючої дії).

ВИСНОВКИ

1. За даними токсикометрії, супозиторії з ліпофільним екстрактом пилюк квіткового можна віднести до практично нетоксичних речовин.

2. Шестимісячне введення препарату самцям щурів у дозах (за субстацією) 25 мг/кг і 75 мг/кг (умовно-терапевтична і субтоксична дози) не чинить негативного впливу на загальний стан, поведінку, загальнотрофічні процеси, не змінює функції і гістоструктури життєво важливих органів тварин.

3. Супозиторії з ліпофільним екстрактом пилюк квіткового при 10-денному ректальному введенні кролям у дозі 2 г/кг не чинять місцевоподразнюючої дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я.Буреш, О.Бурешова, Д.Хьюстон. — М.: Высшая кола, 1991. — С. 119 -122.
2. Гижларян М.С. Исследование функций печени методом «гексеналового сна» / М.С.Гижларян // Фармакология и токсикология. — 1976. — №3. — С. 13-14.
3. Дехтярь Е.Я. Электрокардиографическая диагностика / Е.Я.Дехтярь. — М.: Медицина, 1966. — 542 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації // За ред. О.В.Стефанова. — Київ, 2001. — С. 528.
5. Клінічна лабораторна діагностика. Практичні заняття з клінічної біохімії / Л.П.Аксененко, З.С.Баркаган, З.П.Гетте та ін.; за ред. М.А.Базарнової, З.П.Гетте. — К.: Вища школа, 1994. — 423 с.
6. Кожем'якин Ю.М. Научно-практичные рекомендации з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожем'якин, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. — Київ, 2002. — 155 с.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая и др. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
8. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А.Меркулов. — М.: Медицина, 1969. — 423 с.
9. Определение содержания фибриногена в плазме крови / Я.М.Ена, Г.Н.Виноградова, Л.А.Светальская и др. // Лаб.дело. — 1986. — №8. — С. 31-34.
10. Проблема нормы в токсикологии. (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М.Трахтенберг, Р.Е.Сова, В.О.Шефтель и др.; под ред. проф. И.М.Трахтенберга. — М.: Медицина, 1991. — 204 с.
11. Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение): Монография / А.И.Тихонов, К.Создзавичный, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярных, Л.И.Бондарчук, А.М.Котенко; за ред. акад. А.И.Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. — 308 с.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006.— 312 с.
13. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К.Сидоров // Токсикология новых промышленных хим. в-в. — М.: Медицина АМН СССР, 1973. — Вып. 8. — С. 47-51.

С.Р.Гевоян, А.В.Зайченко, А.В.Файзуллин, А.В.Кудина. Оценка общетоксического действия и местной переносимости суппозиториев с липофильным экстрактом цветочной пыльцы. Харьков, Украина.

Ключевые слова: острая и хроническая токсичность, местнораздражающее действие, суппозитории с липофильным экстрактом цветочной пыльцы, крысы.

Изучены острая, хроническая токсичность и местнораздражающее действие суппозиториев на основе липофильного экстракта цветочной пыльцы. Установлено, что суппозитории с липофильным экстрактом цветочной пыльцы можно отнести к классу относительно безвредных веществ: LD_{50} препарата составляет >10 г/кг (167 мг/кг в пересчете на субстанцию). При 6-месячном введении самцам крыс в условно-терапевтической и субтоксической дозах (соответственно 25 мг/кг

и 75 мг/кг в пересчете на субстанцию) препарат не оказывает токсического воздействия на поведенческие реакции, динамику массы тела, функциональное состояние и морфоструктуру жизненно важных органов и систем. Суппозитории с липофильным экстрактом цветочной пыльцы не проявляют местнораздражающего действия.

S.R.Gevoyan, A.V.Zaychenko, A.V.Faizullin, A.V.Kudina. General toxicity and local tolerance of suppositories with bee pollen lipophilic extract. Kharkiv, Ukraine.

Key words: acute and chronic toxicity, irritative action, suppositories with bee pollen lipophilic extract, rats.

The acute and chronic toxicity, irritative action of suppositories on basis of bee pollen lipophilic extract was investigated. It was proved that suppositories with bee pollen lipophilic extract belongs to relatively harmless substances: LD_{50} of drag is more than 10 g/kg (167 mg/kg on substance). Under 6-months administration in male rats suppositories with bee pollen lipophilic extract in conditionally-therapeutic and subtoxic dose have no impact on behavioral reaction, functional status and morphological structure of vital organs and systems. So it was proved that suppositories with bee pollen lipophilic extract do not show irritative action.

Надійшла до редакції 02.09.2011 р.