

УДК 615.322.615.9

О. В. Геруш*, Л. В. Яковлева, С. В. Спиридонов, С. А. Гращенко

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці***Національний фармацевтичний університет*

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ НОВИХ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Поряд з виявленням фармакологічної ефективності до нових лікарських засобів висувають підвищені вимоги щодо їх нешкідливості. Це зумовило мету дослідження: вивчення гострої токсичності капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол». У результаті проведеного дослідження встановлено, що введення капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» у дозі 15000 мг/кг свідчить про відсутність значимої токсичної дії досліджених рослинних засобів та характеризує їх як відносно нешкідливі (VI клас токсичності, $LD_{50} > 15000$ мг/кг) відповідно до загальноприйнятої токсикологічної класифікації речовин.

Ключові слова: гепатопротектори; гостра токсичність; щури

ВСТУП

За даними ВООЗ число хворих у світі з різною патологією гепатобіліарної системи перевищує 2 млрд осіб. За останні 10 років поширеність хронічних гепатитів в Україні збільшилася щонайменше у 2,5 рази. Зокрема, на сьогодні на диспансерному обліку знаходиться понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит різної етіології і більше 40 тис. хворих на цироз печінки [1, 8, 14].

Комплексна терапія захворювань печінки різного генезу вимагає використання безпечних препаратів – гепатопротекторів, які сприяють збереженню та відновленню пошкоджених тканин печінки. Асортимент таких засобів на фармацевтичному ринку України представлений здебільшого дорогими закордонними препаратами рослинного, тваринного і синтетичного походження, лікарськими засобами метаболічної дії та комбінованими препаратами з рослинними складовими. В народній медицині для лікування захворювань печінки використовується велика кількість рослин, тому лікарські засоби рослинного походження є найбільш доцільними при лікуванні захворювань печінки [2, 6, 7, 9, 10, 12, 15].

Вищевикладене стало передумовою для розробки співробітниками ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» та вченими НФаУ комбінованих рослинних лікарських засобів для профілактики та лікування патологій печінки. Об'єктами дослідження були вибрані багато-

компонентні рослинні комбінації, які мають наступний склад:

- капсули «Гепафісан» – нативний порошок плодів розторопші – 0,075 г; кореня кульбаби лікарської – 0,06 г; листя м'яти перцевої – 0,045 г; трави бобівника трилистого – 0,015 г; квіток нагідок лікарських – 0,03 г; трави реп'яшка звичайного – 0,045 г; трави рутки лікарської – 0,03 г;
- гранули «Полігербагастрин» – нативний порошок суцвіть цмину піщаного – 0,1 г; стовпчики з приймочками кукурудзи – 0,1 г; трави хвоща – 0,1 г; трави споришу – 0,1 г; насіння гіркокаштану звичайного – 0,02 г; коріння солодки голої – 0,08 г; висівок пшеничних – 3,0 г;
- гранули «Гепатропін» – нативний порошок квіток нагідок лікарських – 0,1 г; коріння солодки – 0,1 г; коріння та кореневищ валеріани – 0,1; квіток ромашки – 0,04 г; насіння гіркокаштану – 0,02 г; листя кропиви – 0,1 г; плодів шипшини – 0,04 г; висівки пшеничні – 3,00 г.
- капсули «Фітовенол» – нативний порошок насіння гіркокаштану звичайного – 0,09 г; листя гаммелісу віргінського – 0,075 г; плодів вівса посівного – 0,03 г; плодів софори японської – 0,03 г; трави золотушника звичайного – 0,03 г; трави гадючника в'язолистого – 0,03 г; трави буркуну лікарського – 0,015 г.

Поряд з виявленням фармакологічної ефективності до нових лікарських засобів висувають підвищені вимоги щодо їх нешкідливості [3, 2, 11, 16, 17, 18]. Це обумовило мету дослідження: вивчення го-

Таблиця 1

**ВИЖИВАННЯ ЩУРІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ
ТОКСИЧНОСТІ РОСЛИННИХ ЗАСОБІВ ПРИ
ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ**

Групи тварин	Стать	Доза, мг/кг	Загибель тварин/ загальна кількість тварин
Капсули «Гепафісан»	самці	15000	0/6
	самиці		0/6
Гранули «Полігербагастрин»	самці		0/6
	самиці		0/6
Гранули «Гепатропін»	самці		0/6
	самиці		0/6
Капсули «Фітовенол»	самці		0/6
	самиці		0/6

строї токсичності капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження гострої токсичності проводили при внутрішньошлунковому шляху введення щурам (самцям та самицям).

В експериментах з вивчення гострої токсичності капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» було використано 60 статевозрілих щурів обох статей масою тіла 190 ± 10 % г. Тварин розподілили на 5 груп по 12 у кожній (6 самців та 6 самиць). Щури були вирощені у віварії ЦНДЛ НФаУ і пройшли акліматизацію протягом семи днів в умовах кімнати для проведення випробувань. Утримання тварин відповідало діючим правилам по пристроях, обладнанню та утриманню віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм [4].

Перед внутрішньошлунковим введенням досліджуваних об'єктів щури голодували протягом ночі. Досліджувані об'єкти вводили у дозі 15000 мг/кг. Наважку ділили на 4 частини і вводили 4 рази на день з інтервалом у дві години. Тварини групи негативного контролю (НК) внутрішньошлунково отримували очищену воду в аналогічному об'ємі (10 мл/200 г маси тіла тварини). Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через три години після останнього введення.

Тварини групи негативного контролю (НК) внутрішньошлунково отримували очищену воду в аналогічному об'ємі (10 мл/200 г тварини). Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через три години після останнього введення. Термін спостереження за тваринами при вивченні гострої токсичності згідно з методичними рекомендаціями [3] складав 14 діб. Після закінчення терміну спостереження був проведений розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин, визначені масові коефіцієнти внутрішніх органів.

Усі отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p \leq 0,05$. Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Даннета, Ньюмена-Кейлса, Манна-Уїтні [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після внутрішньошлункового введення капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» у дозі 15000 мг/кг у щурів ознак інтоксикації не спостерігали: тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували

Таблиця 2

**ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТВАРИН (Г) ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ
КАПСУЛ «ГЕПАФІСАН», ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН», «ГЕПАТРОПІН»
ТА КАПСУЛ «ФІТОВЕНОЛ» У ЩУРІВ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$) n = 6**

Групи тварин	Термін спостереження			
	вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
Самці				
Інтактний контроль	213 ± 3	232 ± 6	257 ± 9*	248 ± 9*
Капсули «Гепафісан»	219 ± 4	222 ± 3	236 ± 7	242 ± 8*
Гранули «Полігербагастрин»	218 ± 6	227 ± 10	237 ± 10	243 ± 9*
Гранули «Гепатропін»	214 ± 7	222 ± 10	233 ± 8	239 ± 7*
Капсули «Фітовенол»	217 ± 4	224 ± 3	236 ± 7	242 ± 9*
Самиці				
Інтактний контроль	214 ± 3	229 ± 6	261 ± 9*	253 ± 9*
Капсули «Гепафісан»	215 ± 2	225 ± 3	237 ± 6*	247 ± 3*
Гранули «Полігербагастрин»	213 ± 6	222 ± 10	231 ± 10	243 ± 9*
Гранули «Гепатропін»	214 ± 4	226 ± 6	233 ± 6	248 ± 7*
Капсули «Фітовенол»	216 ± 5	223 ± 7	239 ± 9	247 ± 8*

Примітка: * – відхилення вірогідні щодо значень вихідних даних, $p < 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

**ДИНАМІКА МАСОВИХ КОЕФІЦІЄНТІВ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ
ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ КАПСУЛ «ГЕПАФІСАН», ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН»,
«ГЕПАТРОПІН» ТА КАПСУЛ «ФІТОВЕНОЛ», n = 6 ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)**

Показники	Інтактний контроль	Капсули «Гепафісан»	Гранули «Полігербагастрин»	Гранули «Гепатропін»	Капсули «Фітовенол»	
Самці						
Печінка		3,42 ± 0,13	2,96 ± 0,06	3,41 ± 0,10	3,14 ± 0,15	3,35 ± 0,17
Нирки	Прав.	0,34 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,02
	Лів.	0,34 ± 0,01	0,33 ± 0,00	0,34 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,37 ± 0,01
Серце		0,33 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,02
Легені		0,55 ± 0,03	0,54 ± 0,01	0,56 ± 0,04	0,58 ± 0,02	0,61 ± 0,05
Селезінка		0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,38 ± 0,02	0,40 ± 0,03
Надпирники		0,016 ± 0,001	0,016 ± 0,001	0,017 ± 0,001	0,018 ± 0,002	0,019 ± 0,001
Тимус		0,164 ± 0,019	0,141 ± 0,024	0,192 ± 0,015	0,145 ± 0,022	0,164 ± 0,017
Сім'яники	Прав.	0,64 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02
	Лів.	0,64 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,68 ± 0,02
Самиці						
Печінка		3,77 ± 0,12	3,72 ± 0,15	3,78 ± 0,06	3,80 ± 0,07	3,70 ± 0,07
Нирки	Прав.	0,36 ± 0,01	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,34 ± 0,01
	Лів.	0,37 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,34 ± 0,01
Легені		0,36 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,38 ± 0,01	0,35 ± 0,01
Серце		0,78 ± 0,03	0,70 ± 0,04	0,68 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,67 ± 0,03
Селезінка		0,55 ± 0,04	0,42 ± 0,01	0,46 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,38 ± 0,03
Надпирники		0,029 ± 0,002	0,028 ± 0,002	0,028 ± 0,002	0,031 ± 0,003	0,030 ± 0,002
Тимус		0,224 ± 0,009	0,252 ± 0,023	0,235 ± 0,017	0,242 ± 0,018	0,254 ± 0,022

Примітка: * - відхилення вірогідні щодо значень групи негативного контролю, $p < 0,05$.

на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Загибель щурів не відмічалась (табл. 1).

Дослідження динаміки маси тіла тварин показало, що приріст маси тіла у щурів після внутрішньошлункового застосування капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» відповідав приросту маси тіла у тварин групи інтактного контролю, тобто результати свідчать про відсутність у капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» токсичних властивостей, які б могли різко вплинути на загальнотрофічні процеси організму (табл. 2).

Після закінчення терміну спостереження (14 доба) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом з метою проведення макроскопічного і мікроскопічного дослідження внутрішніх органів. При оглядовому дослідженні стану шкіри, слизових оболонок фізіологічних отворів та під час розтину та макроскопічному дослідженні внутрішніх органів щурів, яким вводили досліджувані рослинні засоби, ознак подразнення, запалення або інших проявів патологічних процесів не виявлено. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуван-

ням внутрішніх органів дослідні щури не відрізнялися від інтактних тварин. Мікроскопічне дослідження внутрішніх органів та їх масових коефіцієнтів показало відсутність токсичного впливу капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» у дозі 15000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим безпородним статевозрілим щурам (табл. 3).

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено, що введення капсул «Гепафісан», гранул «Полігербагастрин», «Гепатропін» та капсул «Фітовенол» у дозі 15000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, не впливає на масові коефіцієнти внутрішніх органів, що вказує на відсутність значимої токсичної дії досліджених засобів у даній дозі та характеризує їх як відносно нешкідливі (VI клас токсичності, $LD_{50} > 15000$ мг/кг) відповідно до загальноприйнятої токсикологічної класифікації речовин [3]. Відповідно до рекомендацій ДЕЦ МОЗ України встановлення конкретного значення середньолетальної дози нових рослинних засобів є неможливим при такому високому ступені безпечності, так як вводити щурам нові лікарські засоби в дозах, більших за 15000 мг/кг, навіть частинами неможливо [3].

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 6(50). – С. 6-26.
2. Геруш О. В. Гепатопротекторная активность нового лекарственного средства растительного происхождения на модели хронического гепатита / О. В. Геруш, Л. В. Яковлева, Е. Б. Леницкая // Рецепт. – 2014. – № 5 (97). – С. 60-71.
3. Западнюк М. П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. – К.: Высш. шк., 1983. – 382 с.
4. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] // За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 74-97.
5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
6. Попович В. П. Дослідження асортименту гепатопротекторів на фармацевтичному ринку України / В. П. Попович // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2011. – № 1 (20). – С. 75-81.
7. Сапронова Н. Н. Гепатопротекторы: средства растительного происхождения / Н. Н. Сапронова // Новая аптека. – 2008. – № 8. – С. 60-66.
8. Ткач С. М. Перспективы развития гепатологии в ближайшем и недалеком будущем / С. М. Ткач // Здоров'я України. Гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – № 3 (25). – С. 10-11.
9. Харченко Н. В., Анохина Г. А. Клиническая гастроэнтерология. – К.: Здоров'я, 2000. – 250 с.
10. Шульпекова Ю. О. Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 337-340.
11. Abdin M. Z. Traditional Systems of Medicine Herb / M. Z. Abdin, Y. P. Abrol. – Narosa, 2006. – 567 p.
12. Agarwal S. S. Development of hepatoprotective formulations from plant sources. In: Pharmacology and Therapeutics in the New Millennium. Ed. by S. K. Gupta. – New Delhi: Narosa Publishing House, 2001. – P. 357-358.
13. Ali B. H. Effect of the traditional medicinal plants *Rhazya stricta*, *Balanitis aegyptiaca* and *Haplophyllum tuberculatum* on paracetamol induced hepatotoxicity in mice / B. H. Ali, A. K. Bashir, R. A. Rasheed // Phytother. Res. – 2001. – Vol. 15 (7). – P. 598-603.
14. Bean P. The use of alternative medicine in the treatment of hepatitis C // Am. Clin. Lab. – 2002. – May. – Vol. 21 (4). – P. 19-21.
15. British Herbal Compendium. – London: Peter Bradley, 2006. – 409 p.
16. Dhiman R. K., Chawla Y. K. Herbal medicines for liver diseases // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Oct. – Vol. 50 (10). – P. 1807-1812.
17. Herold A. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity / [A. Herold, L. Cremer, A. Clugaru et al.] // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. – 2003. – Vol. 62 (1-2). – P. 117-129.
18. Mills S. Principles and practice of phytotherapy – modern herbal medicine / S. Mills, K. Bone. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000. – 643 p.

УДК 615.322.615.9**А. В. Геруш, Л. В. Яковлева, С. В. Спиридонов, С. А. Гращенко****ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА**

Наряду с выявлением фармакологической эффективности к новым лекарственным средствам предъявляются повышенные требования по безвредности. Это обусловило цель исследования: изучение острой токсичности капсул «Гепафисан», гранул «Полигербагастрин», «Гепатропин» и капсул «Фитовенол». В результате проведенного исследования установлено, что введение капсул «Гепафисан», гранул «Полигербагастрин», «Гепатропин» и капсул «Фитовенол» в дозе 15000 мг/кг свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия растительных средств и характеризует их как относительно безвредные (VI класс токсичности, $LD_{50} > 15000$ мг/кг) соответственно с общепринятой токсикологической классификацией веществ.

Ключевые слова: гепатопротекторы; острая токсичность, крысы

UDC 615.322.615.9**A. V. Gerush, L. V. Iakovlieva, S. V. Spiridonov, S. A. Grashchenkova****SAFETY STUDY OF A NEW HERBAL MEDICAL PRODUCTS IN ACUTE EXPERIMENT CONDITIONS**

Along with the determination of pharmacological efficacy, there are the increased requirements for safety to the new medical products. This was the reason for the study purpose: to study the acute toxicity of "Gepafisan" capsules, "Poligerbagastrin" and "Gepatropin" granules, and "Fitovenol" capsules. The study conducted determined that administration of "Gepafisan" capsules, "Poligerbagastrin" and "Gepatropin" granules, and "Fitovenol" capsules in the dose of 15000 mg/kg indicates on absence of the significant toxic effects of herbal medical products characterizes them as relatively harmless (VI toxicity class, $LD_{50} > 15000$ mg/kg) in accordance with the standard toxicologic classification of substances.

Key words: hepatoprotectors; acute toxicity; rats

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Тел. (0572) 65-88-95. E-mail: feknfau@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
25.04.2015 р.