

Use of the hyperlipidemic and atherosclerosis models of rats in toxicological studies

L.V. Krepkova

For increasing reliability of preclinical investigation results of hypolipidemic drugs there was used a model hiperlipidemic and atherosclerosis for rats, caused by atherogenic diet in combination with mercasolil, calcium, vitamin D2. Experimental model of atherosclerosis in rats was characterized with development of hyperlipidemia, increased blood viscosit, atherosclerotic changes of the blood vessel walls and of internal organs. Use of the pathological models widen our knowledge on the mechanism of drugs action.

Key words: model hiperlipidemic and atherosclerosis for rats, toxicological studies

Экспериментальное изучение безопасности гипорамина – нового фитопрепарата противовирусного действия

В.В. Бортникова

ВНИИ лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Гипорамин представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhaerhamnoides* L.) семейства Лоховых (*Elaeagnaceae*), основными действующими веществами которого являются гидролизуемые танины. При однократном введении гипорамина внутривентриально и в желудок различным видам лабораторных животных, препарат является малотоксичным веществом. Изучение токсичности при длительном введении субстанции и готовых лекарственных форм препарата (сублингвальные и покрытые кишечнорастворимой оболочкой таблетки по 0,02 г, 0,5% мазь для местного применения, вагинальные и ректальные суппозитории по 0,05 г (для взрослых) и 0,03 г (для детей)) не выявило повреждающего действия гипорамина на организм половозрелых и развивающихся лабораторных животных. Препарат не проявляет алергизирующие, эмбриотоксические, тератогенные, мутагенные, иммунотоксические и канцерогенные свойства.

Ключевые слова: гипорамин, субстанция, лекарственные формы, острая и хроническая токсичность.

Гипорамин – сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной, действующими веществами которого являются гидролизуемые танины.

Гипорамин обладает широким спектром противовирусного действия. В основе его механизма действия лежит ингибирующий эффект на вирусную нейраминидазу.

Целью исследования явилось доклиническое токсикологическое изучение гипорамина.

Материалы и методы

Исследование «острой» токсичности субстанции гипорамина проведено на половозрелых белых мышах, крысах и морских свинках (самцы и самки), а

также на 3-недельных крысах при внутривентриальном и внутривентриальном способах введения. Полученные данные обрабатывали методом проб-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу. Хроническая токсичность гипорамина изучена при введении субстанции препарата в желудок половозрелым белым крысам в течение 3 мес. и 3-недельным крысам в течение 2 мес. Сублингвальные таблетки гипорамина по 0,02 г исследованы на собаках, мазь 1% и вагинальные суппозитории по 0,05 г изучены на кроликах при 3-мес. введении. Оценка безопасности применения детских лекарственных форм гипорамина дана в хронических экспериментах, проведенных на неполовозрелых животных – щенках (таблетки по 0,02 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) и крольчатах (ректальные суппозитории по 0,03 г) при введении в течение 3 и 2 мес. При изучении общетоксического действия гипорамина использовали общепринятые интегральные, гематологические, биохимические и патогистологические методы исследования. Исследование потенциальных алергизирующих, местнораздражающих, иммунотоксических, мутагенных, канцерогенных, эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата проведено в соответствии с современными требованиями ФГК МЗ РФ.

Результаты и их обсуждение

При однократном внутривентриальном введении гипорамина установлены следующие среднесмертельные дозы: 103-106 мг/кг для крысят и мышей, соответственно; 128-170 мг/кг – для морских свинок и крыс. ЛД₅₀ при введении препарата в желудок крысам, мышам и крысам возрастают более чем

в 50 раз по сравнению с внутривентриальным введением и составляют 7751-9900 мг/кг, что может свидетельствовать о неполном всасывании изучаемого вещества или его инактивации в желудочно-кишечном тракте. Не установлено половых различий животных к действию препарата. Таким образом, субстанция гипорамина относится к малотоксичным веществам.

Введение субстанции гипорамина в желудок крысам в течение 3 мес. в дозах 10, 100 и 500 мг/кг и сублингвальных таблеток по 0,02 г собакам в дозе 15 мг/кг (7-кратная суточная терапевтическая доза), показало хорошую переносимость препарата животными.

Изучение мягких лекарственных форм гипорамина (1% мазь и вагинальные суппозитории по 0,05 г) в 3-мес. эксперименте на самках кроликов показало отсутствие токсического и местнораздражающего действия изученных лекарственных форм препарата.

2-мес. введение в желудок крысам субстанции гипорамина в дозах 10 и 100 мг/кг (соответственно 4- и 40-кратные терапевтические дозы для ребенка 3 лет) и таблеток по 0,02 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, щенкам в дозах 20 и 50 мг/кг, ректальных суппозиторий по 0,03 г в дозе 20 мг/кг крольчатам – не изменяло основные интегральные и гематологические показатели, не вызывало нежелательных изменений функционального состояния их внутренних органов и систем организма, что подтверждено патогистологическими исследованиями.

У гипорамина не выявлено алергизирующих, мутагенных, иммунотоксических, эмбриотоксических, тератогенных и канцерогенных свойств.

Выводы

Таким образом, результаты доклинического изучения безопасности противовирусного препарата гипорамин свидетельствуют о его низкой токсичности при введении половозрелым и развивающимся животным и отсутствии у него нежелательных отдаленных эффектов.

Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению но-

вых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005.

2. *Шипулина Л.Д.* Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипорамин – нового противовирусного препарата. // Сб. трудов ВИЛАР, М., 2000, с. 228-239.

3. *Шипулина Л.Д., Фатеева Т.В., Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Толкачев О.Н.* Противовирусный препарат из облепихи: данные экспериментальных и доклинических исследований. // Ж.. Практическая фитотерапия. 2005. № 4. С. 7-16.

Experimental study safety of hiporamin – new antiviral fitopreparation

V.V. Bortnikova

Hiporamin represents a dry purified extract produced from leaves of sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) family (Elaeagnaceae), containing hydrolyzable tannins. A preclinical study of the phytopreparation Hiporamin safety was carried out. The single administration of Hiporamin intraperitoneally and per os to laboratory animals showed that it is low – toxic. The chronic toxicity study of the drug substance and its pharmaceutical forms: sublingual tablet with by intestine soluble cover 0,02 g, 0,5 % ointment for local application, 0,05 g vaginal and rectal suppositories (for adults) and 0,03 g (for children) did not reveal harm effects of Hiporamin on the organism of the adult and of the immature laboratory animals. The preparation has no allergenic, irritating, immunotoxic, mutagenic, cancerogenic, embryotoxic and teratogenic effects.

Key words: hiporamin, substance, pharmaceutical forms, acute toxicity, chronic toxicity.

Сравнение общетоксического действия препаратов родиолы розовой биотехнологического и природного происхождения

С.В. Козин¹, Ф.П. Крендаль^{1,2}, Л.В. Левина¹, В.Н. Чубарев²

¹ – Лаборатория экстремальных состояний НИЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – Кафедра фармакологии фармацевтического факультета Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Было проведено лабораторное изучение токсического действия (острая и хроническая токсичность) препарата из биомассы культуры ткани *Rhodiola roseae*, согласно официальным требованиям к подобным исследованиям, и сравнение его с препаратом из природного корня *Rhodiola roseae*. Оба препарата показали низкую токсичность и высокую безопасность даже при длительном регулярном применении. Биотехнологический препарат даже превосходил натуральный по показателю острой токсичности (DL50).

Ключевые слова: родиола розовая, биомасса культуры ткани, лабораторное изучение, токсичность острая, токсичность хроническая.

В настоящее время значительно возрос интерес к фитоадаптогенам, в частности препаратам родиолы розовой. Одно из самых серьезных препятствий к их широкому внедрению в медицинскую практику – недостаточность сырьевой базы. Наиболее перспективным методом решения этой проблемы является культивирование изолированных клеток и тканей на искусственных питательных средах в условиях *in vitro*.

В нашей лаборатории были проведены доклинические испытания спиртовой настойки биомассы культуры ткани родиолы розовой (препарат РР-1) и сравнение её с официальным экстрактом природного корня родиолы розовой [1].

Непременной особенностью всех фитоадаптогенов является их чрезвычайно высокая безопасность даже при длительном систематическом применении. Важнейшими характеристиками безопасно-

сти лекарственного препарата являются показатели его острой и хронической токсичности.

Материалы и методы

При изучении общетоксического действия препарата РР-1 мы руководствовались требованиями, изложенными в официальном Руководстве [2]. Для исключения неспецифического влияния этанола препарат деалкоголизировали – выпаривали до карамелеобразного осадка на роторном испарителе и разводили до нужного объема дистиллированной водой. Само исследование было проведено в 3 этапа:

1. Исследование острой токсичности (DL50) на белых нелинейных мышах (18-23 г) и самцах крыс (220-250 г) при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении. Учёт результатов осуществляли в течение 3-х су-