

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 мышках (18-23 г) и самцах крыс (220-250 г) при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении. Учёт результатов осуществляли в течение 3-х су-

ток. Расчёт DL50 проводили по методу Литчфилда-Уилкоксона.

2. Определение максимальной переносимой дозы (МПД) препарата РР-1 в субхроническом эксперименте было проведено на мышах-гибридах первого поколения линии СВА×С57 В1/6 и белых нелинейных крысах (все животные были обоих полов) при 6-недельном энтеральном введении с последующим 2-недельным наблюдением. МПД определялась как максимальная доза, не приводящая к гибели животных, и задерживающая прирост массы тела не более чем на 10% по сравнению с контролем.

3. Исследование хронической токсичности препарата РР-1 проводили на белых нелинейных самцах крыс при 6-мес. внутрижелудочном введении. Экспериментальная оценка хронической токсичности препарата РР-1 в течение 6 мес. включала большой комплекс как интегральных показателей, так и показателей, характеризующих функции жизненно важных органов, а также гематологические, биохимические, энзимологические и гистоморфологические исследования [2].

Результаты и их обсуждение

В проведённых нами экспериментах показатель DL50 препарата РР-1 для мышей и крыс составил: при внутрижелудочном пути введения соответственно 332,5 (259,5 ÷ 425,5) мл/кг и 341,2 (270,1 ÷ 412,4) мл/кг, а при внутрибрюшинном – 83,5 (76,5 ÷ 90,5) мл/кг и 87,5 (83,4 ÷ 91,5) мл/кг. Препарат в токсических дозах вызывал общую заторможенность, атаксию, урежение дыхания. Гибель животных наступала при явлениях клонических судорог с последующим переходом в тетанус. Признаки интоксикации начинали проявляться

спустя 1-1,5 ч после внутрижелудочного введения препарата. В ряде случаев летальные исходы были зарегистрированы на следующий день.

По различным литературным данным, DL50 экстракта натурального корня родиолы при пероральном введении составляет около 50 мл/кг, а при подкожном – около 30 мл/кг для мышей и крыс [1]. Таким образом, острая токсичность препарата РР-1 ниже, чем у официального экстракта примерно в 4-6 раз. При прямой экстраполяции экспериментальных данных на человека массой 70 кг DL50 составит около 3,5 л для экстракта родиолы и около 23,5 л для препарата РР-1. Сомнительна возможность одновременного приёма такого количества препарата, приготовленного на 40% этаноле.

В субхроническом эксперименте нами была определена МПД препарата РР-1 для мышей и для крыс при энтеральном введении. Она составила 85 мл/кг (0,25 DL50). Эти данные были использованы при исследовании хронической токсичности препарата РР-1. В своих экспериментах мы испытывали дозы, которые в 2000 и 10000 раз превышали средние эффективные суточные дозы препарата для человека, составляющие соответственно 17 и 85 мл/кг. Эти дозы эквивалентны 1/5 и 1 МПД.

В результате нами не было обнаружено достоверного влияния препарата РР-1 ни на один из многочисленных изученных показателей даже при столь длительном (6-мес.) введении и в таких высоких дозах.

Многочисленные литературные данные и наши собственные исследования свидетельствуют о том, что препараты из натурального корня родиолы также практически не проявляют токсического

действия при длительном систематическом применении [1].

Выводы

1. Препараты родиолы розовой – как природного, так и биотехнологического происхождения – показали себя чрезвычайно низкотоксичными и высокобезопасными по показателям острой и хронической токсичности.

2. Острая токсичность (DL50) препарата РР-1 в 4-6 раз ниже, чем у официального экстракта родиолы.

Список литературы

1. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов-женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. М.: ПРО-ФИЛЬ. 2007. 392 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2005. 832 с.

Comparison of general toxic effect of drugs *Rhodiola roseae* of biotechnology and natural origin

S. V. Kosin, F. P. Krendal, L. V. Levina, V. N. Chubarev

Laboratory study was conducted toxicity (acute and chronic toxicity) of the drug from the tissue culture biomass of *Rhodiola roseae* according to the legal requirements for such studies and compare it with the preparation of the natural root of *Rhodiola roseae*. Both drugs have shown low toxicity and high safety even in long-term regular use. Biotechnological preparation even superior in terms of natural acute toxicity (DL50).

Key words: *Rhodiola roseae*, biological substance of the tissue culture, laboratory study, acute toxicity, chronic toxicity.