

Оценка безопасности биотехнологического женьшеня в эксперименте

Р.Н. Аляутдин¹, Ф.П. Крендаль^{1,2}, С.В. Козин², Л.В. Левина²,
Н.Г. Преферанская¹, В.Н. Чубарев¹

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – Лаборатория экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Было проведено изучение безопасности применения препарата из биомассы культуры ткани женьшеня на лабораторных животных в остром и хроническом опыте. В качестве тестов использовались стандартные методы лекарственной токсикологии: функциональные, гематологические, биохимические, гистологические, иммунные, интегральные и др. В результате была доказана высокая безопасность и низкая токсичность изучаемого препарата.

Ключевые слова: женьшень, биомасса культуры ткани, лабораторные животные, безопасность, DL50, хроническая токсичность, иммуностропное действие.

Поиск новых безопасных адаптивных средств, повышающих общую неспецифическую резистентность организма к различным неблагоприятным факторам (стресс, повышенная радиация, гипоксия и др.), является актуальной задачей современной фармакологии. Известно успешное применение с этой целью адаптогенов растительного происхождения – женьшеня, родиолы розовой и других [1]. Вместе с тем, природные запасы женьшеня весьма ограничены, он занесен в Красную книгу, а взрыв атомной электростанции в Японии и утечка радиации поставили под вопрос возможность заготовок культивируемого женьшеня в традиционном для его выращивания ареале – Дальневосточном регионе. В этой связи, введение женьшеня в культуру ткани с помощью биотехнологических методов позволяет получить сырье в короткие сроки и в необходимом для фармацевтической индустрии количестве, без опасения неблаго-

приятного влияния окружающей среды, в том числе риска радиационного заражения получаемой в ферментере биомассы корня. Таким образом, препараты из биомассы культуры ткани женьшеня могут представлять интерес в качестве источника лекарственного сырья, что ставит вопрос о необходимости определения безопасности биотехнологического препарата.

Цель – провести комплексное изучение безопасности настойки биомассы культуры ткани женьшеня (НБКТЖ) с помощью стандартных токсикологических, биохимических, гематологических, иммунологических и гистоморфологических методов в остром и хроническом эксперименте на животных.

Материалы и методы

Перед началом эксперимента, с целью исключения влияния спирта, со-

державшегося в настойках, их выпаривали на ротаторном испарителе до сухого остатка, который затем разводили дистиллированной водой до необходимого объема.

Регулирующие стандарты на момент проведения эксперимента соответствовали ГОСТу Правил лабораторной практики и основывались на гуманном отношении к лабораторным позвоночным животным, используемым для экспериментальных и научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). Острую токсичность (LD50) НБКТЖ и препарата сравнения – официальной настойки женьшеня (НЖ) изучали и при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении на нелинейных мышах-самцах массой 18-25 г и крысах-самцах массой 180-250 г. Определение хронической токсичности препарата из биомассы культуры ткани женьшеня проводили на линейных крысах-самцах, массой 180-250 г в течение 6 мес. при ежедневном пероральном введении в дозах 0,6 мл/кг и 6,0 мл/кг. При этом, доза 6,0 мл/кг превышала среднюю терапевтическую (0,6 мл/кг) в 100 раз. Для исследования безопасности НБКТЖ:

1. Проводилось сравнительное изучение LD50 и НБКТЖ.

2. Биохимическими, гистоморфологическими, гематологическими методами определялась хроническая токсичность препарата НБКТЖ на организм в целом и на отдельные функциональные показатели важнейших систем организма (ЦНС, сердечно-сосудистую и др.).

3. Изучалось влияние НБКТЖ на иммунную систему.

4. Изучалось местнораздражающее действие НБКТЖ.

5. Результаты обрабатывались с помощью стандартных статистических методов.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлена чрезвычайно низкая LD50 НБКТЖ при пероральном введении, составившая для мышей 200 мл/кг и для крыс – 750 мл/кг. Острая токсичность НЖ была ниже, чем у НБКТЖ, и в экспериментах на крысах при пероральном введении превышала 750 мл/кг.

Изучение хронической токсичности НБКТЖ в терапевтической дозе 0,6 мл/кг в течение 6 мес. по показателям, характеризующим состояние ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, иммунной системы, не выявило статистически значимых отклонений от нормы по токсикологическим, биохимическим, гематологическим, иммунологическим и гистоморфологическим параметрам.

Функциональные показатели – частота сердечных сокращений, частота дыхания, масса тела, суммация подпороговых импульсов, экскреторная функция печени (бромсульфалеиновая проба) – были в пределах нормы, в дозах 0,6 и 6,0 мл/кг. В дозе, превышающей терапевтическую в 100 раз (6,0 мл/кг), отмечалось повышение ректальной температуры с $35,62 \pm 0,28$ в контроле до $36,12 \pm 0,15$ в опыте. Однако указанное отклонение не имеет существенного значения для оценки токсического действия НБКТЖ, так как абсолютное значение его весьма незначительно ($0,5^\circ\text{C}$), а относительные колебания лежат в пределах физиологической нормы.

По гематологическим показателям – уровню гемоглобина, количеству

эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ и лейкоцитарной формуле – в дозах 0,6 и 6,0 мл/кг мы не выявили никаких достоверных отличий в опытной группе от контрольной при $P=0,05$.

По биохимическим показателям – уровню мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ, ЩФ и др. – в терапевтической дозе 0,6 мл/кг не выявлено никаких отклонений от контроля. Заслуживает внимания факт повышения в дозе 6,0 л/кг уровня аланиновой аминотрансферазы с $48,11 \pm 3,24$ ммоль/(чхл) в контроле до $58,90 \pm 7,49$ в опыте. Данные биохимические сдвиги коррелировали с гистоморфологическими изменениями клеточных элементов печени крыс, которые указывали на ее незначительную жировую дистрофию от сверхвысоких доз НБКТЖ при хроническом введении. В других внутренних органах в дозе 6 мл/кг никаких изменений, свидетельствовавших о токсическом действии НБКТЖ, не обнаружено. Несмотря на указанные небольшие биохимические и гистоморфологические отклонения в печени, отмечалась ее полная функциональная сохранность, на что указывало то, что уровень холестерина, билирубина и бромсульфалеиновая проба были в пределах нормы. Показатели щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы не отличались от таковых в контроле, что свидетельствует об отсутствии холестаза. Показатели лактатдегидрогеназы и аспарагиновой аминотрансферазы также были в пределах нормы. Уровень глюкозы при 6-мес. введении НБКТЖ достоверно снижался с $7,47 \pm 0,52$ ммоль/л в дозах 0,6 мл/кг и 6,0 мл/кг соответственно до $6,22 \pm 0,46$ ммоль/л ($P=0,01$) и $6,63 \pm 0,41$ ($P=0,02$). Обнаруженное нами гипогликемическое действие

НБКТЖ хорошо согласуется с данными других авторов [2], отмечавших у препаратов женьшеня наличие способности снижать сахар крови. Можно предположить, что гипогликемия вызвана общей стимуляцией обмена веществ и улучшением утилизации глюкозы тканями, в том числе и печенью.

Выводы

Комплексное исследование безопасности настойки из биомассы культуры ткани женьшеня токсикологическими, биохимическими, гистоморфологическими методами в терапевтических дозах (0,6 мл/кг) не выявило какого-либо отрицательного влияния на организм в целом, а также на отдельные функциональные показатели ЦНС, иммунной, сердечно-сосудистой и других важнейших систем организма при 6-мес. определении хронической токсичности.

Изучение настойки из биомассы культуры ткани женьшеня в остром и хроническом эксперименте указывает на широкий предел безопасности препарата.

Список литературы

1. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В., под ред. С.В. Грачева. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов-женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. М.: ПРОФИЛЬ. 2007. 392 с.
2. Молоковский Д.С. О некоторых механизмах повышения резистентности организма при применении препаратов женьшеня и других фитоадаптогенов // Дисс. канд.биол.наук. Л. 1990. 192 с.

The safety of evaluation of biotechnology ginseng in the experiment

R.N. Alyautdin, F.P. Krendal, S.V. Kosin, L.V. Levina,
N.G.Preferanskaya, V.N. Chubarev

The study of the drug from biological substance of the tissue culture of ginseng of safety in laboratory animals in acute and chronic experiments was conducted. Standart methods of drug toxicology was used: functional, hematological, biochemical, histological, immune, integrated etc. In result the high safety and low toxicity of the investigational product has been proved.

Key words: Panax ginseng, biological substance of the tissue culture, laboratory animals, safety, DL50, chronic toxicity, immune effect.

Стресс-протекторная фитотерапия

Р.Н. Аляутдин, М.Д. Гусейнов, И.Н. Зильфикаров, Б.К. Романов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Стандартными стресс-протекторными средствами являются анксиолитики, обладающие нежелательными эффектами, ограничивающими их применение. Поэтому представляет интерес поиск эффективных, безопасных и высококомплаентных фитотерапевтических стресс-протекторных препаратов.

Цель исследования – изучение анксиолитической и седативной активности сухих экстрактов пиона, пассифлоры, полыни эстрагон и валерианы лекарственной. Исследование выполнено на 850 белых беспородных крысах-самцах. Модели острого стресса – методика нервно-мышечного напряжения по Селье (иммобилизационный стресс), методика эмоционально-болевого стресса под действием электрического тока, метод «четырёх пластин». Сравнительная оценка выявила, что валериана лекарственная и пассифлора обладают дозозависимыми профилактическим и лечебным эффектами при любом пути введения.

Ключевые слова: стресс, фитотерапия, стресс-протекторы.

Жизнь в условиях психоэмоциональных нагрузок, постоянного переутомления и хронического стресса приводит к появлению различных симптомов, вынуждающих обращаться за врачебной помощью 10-20% людей (по данным разных авторов).

Канадский ученый Ганс Селье назвал стрессом неспецифический ответ организма на любое изменение, требующее перестройки и адаптации. Иными словами,

стресс – это многокомпонентный ответ организма на любое стрессорное событие. В период стресса наблюдаются адаптационные изменения на физиологическом, психическом и поведенческом уровнях [5].

На сегодняшний день не вызывает сомнений роль стресса в развитии многих социально-значимых заболеваний, ухудшающих качество жизни и сокращающих продолжительность жизни. Ганс Селье описал триаду изменений, харак-