

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА «ПАТРИНИЯ»

В. М. Насек, Д.И. Демид, Е. В. Санько-Счисленок, О.В. Винникова, П.Т. Петров

*Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси» 220141, г. Минск, Республика Беларусь ул.
Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2, labtox@yandex.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств на основе растительного сырья является актуальной задачей. Согласно данным ВОЗ, предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения отдают до 80 % пациентов, а повышение приверженности к лекарственной терапии способствует скорейшему выздоровлению больных. Известен ряд лекарственных средств на основе растительного сырья валерианы, направленных на лечение расстройств тревожно-депрессивного спектра. Такие средства оказывают влияние не только на психические, но и на соматические симптомы, облегчая состояние пациента [1]. Однако средства на основе *Valeriana officinalis* в виде монопрепаратов и в сочетании с другим растительным сырьем обладают недостатками, существенно ограничивающими возможности их широкого применения [2].

Альтернативой валерианы является представитель семейства Валериановых рода Патриния, в частности Патриния средняя (*Patrinia intermedia*) [1]. Ареал произрастания патринии средней - предгорья Тянь-Шаня, Средняя Азия, Алатау. Усилиями ученых Центрального ботанического сада НАН Беларуси под руководством к.б.н. Л.В. Кухаревой осуществлена интродукция данного растения в условиях Беларуси [3].

Средство, разработанное на основе патринии средней, обладает выраженной анксиолитической активностью и рядом таких фармакологических свойств, как: седативные, антиагрегационные, антикоагуляционные, гиполипидемические [4]. Результаты, полученные в данной работе, могут быть использованы при дальнейшей разработке лекарственного средства на основе патринии средней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опытные образцы «Патринии» (с. 010110) в лекарственной форме в виде твердых желатиновых капсул массой 400 мг с содержанием в каждой капсуле 150 мг порошка корневищ с корнями *Patrinia intermedia*, вспомогательные вещества (лактоза, поливинилпирролидон, крахмал картофельный, магния стеарат) – до 0,4 г. изготовлены в соответствии с Временной технологической инструкцией (ВТИ 18–2011).

Исследования общей токсичности (острой, субхронической и хронической) «Патриния» проводили в соответствии с существующими требованиями GLP на половозрелых аутбредных животных обоего пола – мышах ICR (n=120, 2,0–2,5 мес, масса 20,0±2,0 г) и крысах Wistar (n=360, 1,5–2 мес, масса 180–200 г). Оценку острой токсичности осуществляли с использованием 2-х путей введения (в/б, в/ж); «Патринию» при в/ж введении применяли в дозах 100, 500, 1000, 2500 и 5000 мг/кг (по 5 самцов и 5 самок на дозу), соответствующих превышению суточной терапевтической дозы (СТД) (21,4 - 42,8 мг/кг) в 2 - 125 раз, а при парентеральном (внутрибрюшинном) введении назначали подопытным крысам-самцам и самкам в дозах 100, 200, 400, 800 и 1300 мг/кг., с использованием растворителя (вода дистиллированная) в объемах до 0,5 мл – мышам и 5,0 мл – крысам. В опытах по изучению субхронической и хронической токсичности фитопрепарата «Патриния» вводили интрагастрально ежедневно (1 раз в сутки) крысам Wistar (по 10 самцов и 10 самок на дозу) в дозах 40 (СТД), 400 и 800 мг/кг в эквивалентном объеме растворителя, превышающих СТД соответственно в 1. 10 и 20 раз; животные контрольной группы получали растворитель в том же режиме. До начала исследования, через 1 и 2 месяца ежедневного введения изучаемого препарата оценивались следующие показатели: общее состояние животных, поведение, динамика массы тела, потребление воды и корма; общий неврологический статус; функциональное состояние ЦНС, сердца, печени, почек. В конце

экспериментов проводили биохимический анализ крови и аутопсию после эвтаназии животных (3-х кратной передозировкой тиопентала натрия), гистологическое исследование органов с определением индексов по отношению к массе тела. [5].

Оценку статистической значимости результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики для множественных сравнений с помощью программного обеспечения Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острое интрагастральное и внутрибрюшинное введение в максимально возможных (технически) дозах 5000 и 1300 мг/кг в течение 14 дней не приводило к гибели экспериментальных животных и не оказывало значимого токсического действия на организм грызунов. Полученные данные по острому эксперименту позволяют отнести «Патриния» к относительно безвредным лекарственным средствам (VI класс токсичности по классификации OECD) и свидетельствуют о большой широте терапевтического действия, хорошей переносимости и безопасности препарата [5].

В течение субхронического (28 дней) и хронического (60 дней) в/ж введения «Патриния» опытными животными в дозах, в 10 и 20 раз превышающих СТД для человека, не оказывало вредного воздействия на показатели адаптационных систем (ЦНС, ССС, дыхательная, кроветворная, антитоксическая, выделительная), обмена веществ, общего состояния и развития, а также на основные гомеостатические параметры организма (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка острой и хронической токсичности фитопрепарата «Патриния»

Исследование	Изменения в сравнении с контролем
- общее состояние; - общий неврологический статус (по S.Irwin (1959) в модификации С. Morpurgo (1971); - состояние вегетативных функций; - функциональное состояние ЦНС, сердечнососудистой системы, печени, почек.	отсутствуют
- состояние периферической крови.	отсутствуют
- макроскопическое и гистологическое исследование органов и тканей (кожа, молочные железы, лимфатические узлы, подчелюстные железы, грудина, бедро, костный мозг, тимус, трахея, легкие, сердце*, щитовидная железа, паращитовидная железа, язык, пищевод, желудок, 12-перстная кишка, тонкий кишечник, толстый кишечник, печень*, поджелудочная железа, селезенка*, почки*, надпочечники*, мочевого пузырь, семенные пузырьки, простата*, яички*, яичники*, матка, влагалище, головной мозг*, гипофиз*, спинной мозг, глазное яблоко)	отсутствуют

Примечание: * – органы, для которых определяли индексы по отношению к массе тела.

Макроскопические патологоанатомические исследования и определение относительных коэффициентов массы внутренних органов показали, что «Патриния» не вызывала токсических дегенеративных изменений лимфоидных и важнейших внутренних органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе впервые изучены токсикологические свойства фитопрепарата в виде твердых желатиновых капсул на основе Патринии средней белорусской интродукции. Результаты, полученные в остром, субхроническом и хроническом опыте на двух видах лабораторных животных обоего пола: мышах JCR и крысах Wistar при двух путях введения

разрабатываемого фитопрепарата, позволяют отнести его к относительно безвредным лекарственным средствам (VI класс токсичности по классификации OECD). Препарат не вызывает токсических дегенеративных изменений лимфоидных и других важнейших органов.

Морфологические исследования внутренних органов крыс контрольной и экспериментальной группы, которая подвергалась воздействию максимальной дозы, не выявили различий гистологического строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Збуржинский, В.К. Исследования седативного действия валерианы / В.К. Збуржинский // Фармакология и токсикология. – 1964. – №3. – С. 305–309
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Москва: Медицина, 1986. – Т.1. – 624 с.
3. Титок, В.В. Опыт интродукции Патринии средней (*Patrinia intermedia*) в Беларуси / В.В. Титок, Л.В. Кухарева, И.М. Савич, И.Н. Тычина // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 2013. № 4
4. Пат. 2189241 Российская Федерация. Средство «ПАТРИМИН», обладающее седативным, гипотензивным, антикоагулянтным, антиагрегационным и гиполипидемическим действием [текст] / Колхир В.К.; Воскобойникова И.В.; Тужилкин В.В.; Быков В.А.; опубликован 20.09.2002.
5. Технический кодекс установившейся практики «Надлежащая лабораторная практика». Основные положения: ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 01.05.08. – Минск, 2008. – 35 с.

EXPERIMENTAL STUDY OF ACUTE TOXICITY OF HERBAL DRUG PREPARATION «PATRINIA»

U. M. Nasek, D.I. Demid, E. U. Sanko-Schyslionok, O. V. Vinnikova, P.T. Petrov

Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences Republic of Belarus

Preclinical toxicological tests of herbal drug preparation «*Patrinia*» were carried out in the sub-chronic and chronic experiments.

The studied preparation has been obtained on the basis of fine-grain roots and rhizomes of *Patrinia intermedia* of Valerianoideae family of Belarus introduction. It does not cause lethality in male and female rats and mice at a single introduction both intragastric (per os) and intraperitoneal (i/p) at doses up to 5.0 g/kg (VIth OECD toxicity class), and any pathological changes in organs and tissues of rodents including local irritant and allergenic effects.