

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, О. В. Павличенко
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ, УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ТА МІСЦЕВОПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВАСОЛІ

Велике значення має фармакологічне та хімічне вивчення рослин і біологічно активних сполук, що отримуються з них для розробки та створення гіпоглікемічних засобів рослинного походження. Крім високої фармакологічної активності, однією з найважливіших вимог до лікарських препаратів є їх безпека. Доведено, що пацієнти, які активно використовують фітотерапію для лікування цукрового діабету, потребують нижчих доз інсуліну і пероральних цукрознижувальних лікарських засобів. Метою дослідження було вивчення гострої токсичності густого екстракту квасолі (ГЕК) при внутрішньошлунковому введенні мишам у дозах: 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг та внутрішньоочеревинному введенні щурам у дозах: 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг і 3000 мг/кг, що відповідали різним класам токсичності речовин, а також можливої ulcerогенної та місцевопоздрозноуючої дії ГЕК. Вивчення гострої токсичності ГЕК проводили за методикою Б.М. Штабського. Дослідження можливої пошкоджувальної дії ГЕК (в дозах – 10 мг/кг, 40 мг/кг і 100 мг/кг) на слизову оболонку шлунка та 12-ти палі кишки проведено на щурах лінії Вістар за методом J. Marazzi-Uberti. Дослідження впливу ГЕК і ацетилсаліцилової кислоти (у дозах 40 мг/кг і 100 мг/кг) на шлунок і кишечник тварин, в умовах, викликаних етанолом виразок шлунка були проведені на щурах лінії Вістар протягом 14 діб. Виразки слизової оболонки шлунка викликали внутрішньошлунковим введенням 5 мл/кг абсолютного спирту тваринам, що голодували протягом 24 годин. Вивчення місцевопоздрозноуючої дії ГЕК проведено на кролях породи Шиншила. Розчин водної суспензії ГЕК, стабілізований твіном-80 вводили по 1-2 краплі в кон'юнктивальний мішок ока тварин протягом 5 діб.

При вивченні гострої токсичності ГЕК при внутрішньошлунковому введенні мишам (в дозах – 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг) та внутрішньоочеревинному введенні щурам (в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг) встановлено, що загибелі експериментальних тварин не відбувалося. ГЕК відноситься до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К.К. Сидорова. ГЕК не проявляє ulcerогенної дії в дозах 20 мг/кг і 40 мг/кг. Незначна ulcerогенна дія ГЕК на слизову оболонку шлунка щурів виявлена лише в дозі 100 мг/кг. На моделі етанолових виразок шлунка ГЕК не потенціював ulcerогенну дію етилового спирту. ГЕК не проявляє місцевопоздрозноуючої дії на слизову кон'юнктиву ока кролів. ГЕК є перспективним для подальших фармакологічних досліджень з метою вивчення впливу на стан коагуляційного гомеостазу при експериментальному інсуліннезалежному цукровому діабеті 2-го типу для попередження ризику розвитку ангіопатій.

Ключові слова: гостра токсичність, ulcerогенна та місцевопоздрозноуюча дія, метформін, густий екстракт квасолі.

Робота є фрагментом НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956).

Велике значення має фармакологічне та хімічне вивчення рослин і біологічно активних сполук, що отримуються з них для розробки та створення гіпоглікемічних засобів рослинного походження. Біологічно активні речовини рослинного походження на відміну від синтетичних сполук легше обеззаражуються і виводяться з організму, що забезпечує їх меншу токсичність. Як правило, вони не володіють канцерогенною, мутагенною і ембріотоксичною діями. Природні сполуки володіють менш вираженою сенсibiliзуючою дією на організм і тому можуть використовуватися тривало [11]. Все це створює передумови для створення перспективних фітопрепаратів для фармакотерапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та його ускладнень. Крім високої фармакологічної активності, однією з найважливіших вимог до лікарських препаратів є їх безпека. Більшість лікарських препаратів, що застосовуються перорально, сприяють негативному впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як шлунково-кишкові розлади – подразнення слизової оболонки, нудота, відчуття здуття живота, втрата апетиту, запор або пронос, порушення травлення. Деякі лікарські засоби можуть стимулювати виділення соляної кислоти, затримувати, вироблення слизу або гальмувати процеси природного оновлення слизової оболонки шлунка, що створює передумови до утворення виразок [2, 4].

Ушкодження ліками слизової оболонки шлунка є варіантом симптоматичних виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і складає 20-23 % від числа всіх вторинних ерозивно-виразкових ушкоджень шлунково-кишкового тракту. За даними деяких авторів, лікування ацетилсаліциловою кислотою провокує шлунково-кишкові кровотечі у 50 % випадків, індометацином – у 30 %, диклофенаком – у 26 %, глюкокортикостероїдами – у 14 % [8].

Побічна дія бігуаніду – метформіну (базового препарату для лікування ЦД 2-го типу) проявляється шлунково-кишковими розладами (металевий присмак у роті, втрата апетиту, діарея, нудота, блювота, болі у животі). Вони можуть бут обумовлені гальмуючим впливом метформіну на моторику шлунку і тонкої кишки, дуоденогастральним рефлюксом, а також підвищенням

кислотності шлункового соку і рівня вазоактивного інтестинального пептиду і глюкагоноподібного пептиду [1, 2, 4].

Лікарською сировиною квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) є лушпиння бобів. У лушпинні знаходяться аргінін, аспарагін, бетаїн, лізин, триптофан, вітаміни В1, В2, С, РР, каротин, мінеральні речовини, мікроелементи (особливо хром). Англійський журнал «New Herbal Practitioner» рекомендує відвар стручків квасолі з хмелем, що є джерелом хрому, необхідного для зв'язування молекули інсуліну з рецепторами клітинних мембран. Лушпиння квасолі знижує рівень глюкози в крові, містить ефективну сечогінну речовину (аргінін), має репаративний, протизапальний та протиалергійний ефекти [13].

Лікування ЦД 2-го типу відваром з лушпиння квасолі представляє собою «їстівні ліки» або «лікарська їжа», яку можна використовувати повсякденно. Доведено, що пацієнти, які активно використовують фітотерапію, потребують нижчих доз інсуліну і пероральних цукрознижувальних лікарських засобів. Як зауважує англійський автор, традиційна фармакологічна терапія ЦД 2-го типу зменшує ризик діабетичних ускладнень, але вона не в змозі забезпечити довготривалу нормалізацію метаболічних порушень. Саме це і може здійснювати фітотерапія [15].

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Ковальова В.М. був створений густий екстракт квасолі (ГЕК) з надземної частини квасолі звичайної (трави, стебло, листя та стебел) для проведення фармакологічних досліджень. До складу ГЕК входять фенольні сполуки, що представлені флавонолами, ізофлавоноами, ізофлаванонами, ізофлаванами, птерокарпанами, оксикоричними кислотами, кумаринами, амінокислотами.

Метою роботи було вивчення гострої токсичності LD50 ГЕК при внутрішньошлунковому введенні мишам та внутрішньоочеревинному введенні щурам, а також можливої ульцерогенної та місцевоподразнюючої дії ГЕК.

Матеріал та методи дослідження. Вивчення гострої токсичності ГЕК проводили за методикою Б.М. Штабського [12]. Гостру токсичність LD50 при внутрішньошлунковому введенні визначали на 60 білих нелінійних мишах обох статей, масою 18-24 г, які були розподілені на 6 груп по 10 у кожній. Мишам 1-ї групи внутрішньошлунково вводили дистильовану воду (контроль), а з 2-ї по 6-у експериментальні групи – ГЕК у дозах: 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг, що відповідали різним класам токсичності речовин. Гостру токсичність LD50 при внутрішньоочеревинному введенні визначали на 60 білих нелінійних щурах, обох статей, масою 180-200 г, які були розподілені на 6 груп по 10 у кожній. В один і той же час щурам 1-ї групи (контрольна) внутрішньоочеревинно вводили воду з твіном-80, а з 2-ї по 6-у експериментальні групи – ГЕК у дозах: 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг і 3000 мг/кг, що відповідали різним класам токсичності речовин [7].

ГЕК вводили при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 30-60 хв. За тваринами спостерігали протягом 14 діб.

Експериментальні тварини протягом усього дослідження знаходились на звичайному харчовому режимі віварію, отримували їжу та мали вільний доступ до води.

Протягом 14 діб спостерігали за масою тіла, загальним станом і поведінкою піддослідних тварин, включаючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер руху, стан шерсті.

Дослідження можливої пошкоджувальної дії ГЕК на слизову оболонку шлунка та 12-ти палії кишки проведено на 60 білих нелінійних щурах лінії Вістар, обох статей, масою 150-180 г за методом J. Marazzi-Uberti [14]. Через чотири години після внутрішньошлункового введення ГЕК в дозах – 20 мг/кг, 40 мг/кг і 100 мг/кг і ацетилсаліцилової кислоти в дозах – 10 мг/кг, 40 мг/кг і 100 мг/кг проводили евтаназію тварин під ефірним наркозом методом миттєвої декапітації. Далі оглядали тварин і проводили патоморфологічні дослідження шлунково-кишкового тракту [7]. Ступінь ушкодження шлунково-кишкового тракту оцінювали в балах: 0-балів – відсутність ушкодження, 1 бал – від 1 до 3 невеликих виразок, 2 бали – більше 3 невеликих виразок, 3 бали – виразка значних розмірів і декілька невеликих виразок, 4 бали – декілька великих виразок, 5 балів – проривна виразка. Крім того, симптоми, що передують утворенню деструкції в шлунку та вказують на певні трофічні порушення слизової (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи), оцінювали у 0,5 бали. У кожній серії визначали % тварин з ушкодженнями слизової шлунка і кишечника. Індекс виразки розраховували за формулою [5]:

$$IB = \frac{\text{ступінь} \dots \text{виразки} \dots \bullet \dots \% \dots \text{тварин} \dots \text{з} \dots \text{виразками}}{100}$$

Дослідження впливу ГЕК і ацетилсаліцилової кислоти на шлунок і кишечник тварин, в умовах, викликаних етанолом виразок шлунка були проведені на 50 білих щурах лінії Вістар масою 170-190 г. Виразки слизової оболонки шлунка викликали внутрішньошлунковим введенням 5 мл/кг абсолютного спирту тваринам, що голодували протягом 24 годин [7]. Протягом 14 діб ГЕК і ацетилсаліцилову кислоту внутрішньошлунково вводили щурам в дозах – 40 мг/кг і 100 мг/кг, одноразово, кожного дня. Макроскопічне дослідження шлунка і кишечника проводили через 14 діб [9].

Вивчення місцевоподразнюючої дії ГЕК проведено на 10 кролях породи Шиншила масою 2,8-3,0 кг. Розчин водної суспензії ГЕК, стабілізований твіном-80 вводили по 1-2 краплі в кон'юнктивальний мішок ока тварин протягом 5 діб. За тваринами спостерігали протягом 6 годин після закапування кон'юнктиви ока розчином ГЕК [3].

Експериментальні дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [6].

Отримані результати підлягали статистичній обробці з використанням коефіцієнта Стьюдента (t) [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні ГЕК (табл. 1, табл. 2) показали, що вираженої інтоксикації та загибелі експериментальних тварин в жодній групі не встановлено. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від сану тварин в контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники.

Таблиця 1

Визначення LD50 густого екстракту квасолі при внутрішньошлунковому введенні мишам (n=10)

Групи тварин	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин
1 (контроль)	-	0/10
2	500	0/10
3	5000	0/10
4	10000	0/10
5	15000	0/10

Таблиця 2

Визначення LD50 густого екстракту квасолі при внутрішньоочеревинному введенні щурам (n=10)

Групи тварин	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин
1 (контроль)	-	0/10
2	10	0/10
3	100	0/10
4	1000	0/10
5	3000	0/10

Під час проведення макроскопічного дослідження шлунка і 12-ти палої кишки у щурів встановлено, що ГЕК в дозі 20 мг/кг і 40 мг/кг не викликав пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та симптомів, що передують утворенню деструкції – ін'єкції судин, згладжуванню складок, набряку слизової та кишечника.

ГЕК у дозі 100 мг/кг проявив незначну ульцерогенну дію – викликав ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка ($0,2 \pm 0,06$) тільки у 10 % тварин (індекс виразки – 0,02), що у 19,5 разів менше, ніж застосування ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг/кг (ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка – $3,9 \pm 0,13$ у 100% тварин, а індекс виразки – 3,9) (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив густого екстракту квасолі та ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту щурів ($\bar{x} \square S_{\bar{x}}$), (n=10)

Групи тварин	Доза мг/кг	% тварин з пошкодженнями	Ступінь пошкодження	Індекс виразки
Густий екстракт квасолі	20	0	0	0
	40	0	0	0
	100	10	$0,2 \pm 0,06$	0,02
Ацетилсаліцилова кислота	10	20	$0,5 \pm 0,06$	0,1
	40	70	$2,4 \pm 0,26$	1,68
	100	100	$3,9 \pm 0,13$	3,9

Введення шурам ацетилсаліцилової кислоти в дозах 10 мг/кг, 40 мг/кг і 100 мг/кг викликало злучення клітин епітелію, геморагічне запалення слизової оболонки шлунка і 12-ти палой кишки. Незначне пошкодження слизової оболонки шлунка ($0,5 \pm 0,06$) спостерігалось у 20 % тварин (індекс виразки – 0,1) після введення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 10 мг/кг. В дозі 40 мг/кг ацетилсаліцилова кислота проявила ульцерогенну дію – ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка склала $2,4 \pm 0,26$ у 70 % щурів, а індекс виразки – 1,68.

Отримані результати досліджень показали, що ГЕК в дозі 40 мг/кг і 100 мг/кг на моделі етанолових виразок у щурів сприяє зменшенню ступеню пошкодження слизової оболонки шлунка в 1,9 рази і в 1,3 рази відповідно, у порівнянні з контролем; в 1,8 рази і в 1,5 рази відповідно, у порівнянні з дією ацетилсаліцилової кислоти в дозах 40 мг/кг і 100 мг/кг (табл. 4).

Таблиця 4

Вивчення ульцерогенної дії густого екстракту квасолі і ацетилсаліцилової кислоти на моделі

етанолових виразок у щурів ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), (n=10)

Групи тварин	Доза мг/кг	% тварин з пошкодженнями	Ступінь пошкодження	Індекс виразки
Контрольна патологія	-	100	$3,4 \pm 0,16$	3,4
Густий екстракт квасолі	40	100	$1,8 \pm 0,15^*$	1,8
	100	100	$2,7 \pm 0,11^{**}$	2,7
Ацетилсаліцилова кислота	40	100	$3,3 \pm 0,26$	3,3
	100	100	$4,1 \pm 0,22$	4,1

Примітки: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$ – по відношенню до контролю.

Ацетилсаліцилова кислота потенціувала ульцерогенну дію етанолу. На моделі етанолових виразок у щурів значний пошкоджувальний вплив ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку шлунка ($4,1 \pm 0,22$) спостерігався після введення тваринам в дозі 100 мг/кг, що в 1,2 рази вищий, ніж у групі тварин контрольної патології, де ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка склала $3,4 \pm 0,16$.

Таким чином, результати досліджень свідчать, що тривале застосування ГЕК у ЕД50 – 40 мг/кг не проявило ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту тварин, а на моделі етанолових виразок у щурів ГЕК у дозах 40 мг/кг і 100 мг/кг проявив незначний пошкоджувальний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту – в 1,8 рази і в 1,5 рази менший, ніж при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у дозах 40 мг/кг і 100 мг/кг.

Дослідження місцевоодразнюючої дії ГЕК показало, що через 6 годин після закапування 2,5 водною суспензією ГЕК ока кролів, діаметр зіниці ока не змінився. ГЕК у тварин не викликав набряку повіки ока, помутніння роговиці, слезотечі, токсикодермії і кон'юнктивитів. Таким чином, ГЕК не викликав патоморфологічних змін слизової кон'юнктиви ока тварин.

Висновки

1. При вивченні гострої токсичності ГЕК при внутрішньошлунковому введенні мишам (в дозах – 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг) та внутрішньоочеревинному введенні шурам (в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг) встановлено, що загибелі експериментальних тварин не відбувалося. ГЕК відноситься до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К.К. Сидорова [7].
2. ГЕК не проявляє ульцерогенної дії в дозах 20 мг/кг і 40 мг/кг. Незначна ульцерогенна дія ГЕК на слизову оболонку шлунка щурів виявлена лише в дозі 100 мг/кг. На моделі етанолових виразок шлунка ГЕК не потенціував ульцерогенну дію етилового спирту.
3. ГЕК не проявляє місцевоподразнюючої дії на слизову кон'юнктиви ока кролів.

Перспектива подальших досліджень. Необхідно дослідити вплив ГЕК на стан коагуляційного гомеостазу при експериментальному інсуліннезалежному ЦД 2-го типу з метою попередження ризику розвитку ангіопатій.

Список літератури

1. Астахова А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепахин // – М.: Эксмо, - 2008. – 256 с.
2. Амбросова Т. М. Эффективность застосування метформіну при цукровому діабеті 2-го типу: кардіоваскулярні, протективні та метаболічні ефекти / Т. М. Амбросова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3 (60). – С. 35- 40.
3. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура // М.: Медицина, – 1974. – 143 с.

4. Дедов И. И. Сахарный диабет. Руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // – М.: - 2003. – 455 с.
5. Емельянов А. С. Изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действи теобензамина / А. С. Емельянов, Б. М. Голдовский // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 47-49.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
7. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов [та ін.] // – Київ: Авіцена, - 2001. – С. 74-97.
8. Логинов А. Ф. Пантопразол (Контролок) в профилактике и лечении изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом ulcerогенных медикаментов / А. Ф. Логинов, Ю. В. Илларионова, М. А. Алдиярова // Фарматека. – 2011. - № 12 (225). – С. 30-37.
9. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков, А. И. Денекторская, Р. П. Золотницкая [и др.] // – 1987. – 368 с.
10. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура // – М.: Медицина, - 2000. – С. 308-328.
11. Черних В. П. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ. Монографія / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко [та ін.] // БУРУН і К. – 2010. – 208 с.
12. Штабский Б. М. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, В. Н. Кудрина [и др.] // Гигиена и санитария. – 1980. – № 9. – С. 49-51.
13. Hoffmann D. Medical herbalism: the science principles and practices of herbal medicine / D. Hoffmann // – Healing Arts Press. – 2003. – 672 p.
14. Marrasi-Uberti E. The experimental gastric ulcer from histamin in gunea-pigs. Pept. II. Methodology for biologically controlling the antiulcer activity of drugs / E. Marasi-Uberti, C. Turba // Med. Exptl. – 1961. – Vol. № 1. – P. 9-14.
15. Samad A. Status of herbal medicines in the treatment of diabetes: a review / A. Samad, M.S. Shams, Z. Ullah [et al.] // Curr. Diabetes Rev. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 102-111.

Реферати

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ, УЛЬЦЕРОГЕННОГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ФАСОЛИ

Рыбак В. А., Малоштан Л. Н., Павиченко О. В.

Большое значение имеет фармакологическое и химическое изучение растений и биологически активных веществ, полученных из них для создания гипогликемических средств растительного происхождения. Кроме высокой фармакологической активности, одним из важнейших требований к лекарственным препаратам является их безопасность. Доказано, что пациенты, активно использующие фитотерапию для лечения сахарного диабета, нуждаются в меньших дозах инсулина и пероральных сахароснижающих лекарственных средствах.

Целью исследования было изучение острой токсичности густого экстракта фасоли (ГЭФ) при внутрижелудочном введении мышам в дозах: 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг и внутрибрюшинном введении крысам в дозах: 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг и 3000 мг/кг, что соответствует разным классам токсичности веществ, а также возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия ГЭФ.

Изучение острой токсичности ГЭФ проводили по методике Б.М. Штабского. Исследования возможного повреждающего действия ГЭФ (в дозах – 10 мг/кг, 40 мг/кг и 100 мг/кг) на слизистую оболочку желудка и 12-ти перстной кишки проведено на крысах линии Вистар по методу J. Marazzi-Uberti. Исследование влияния ГЭФ и ацетилсалициловой кислоты (в дозах 40 мг/кг и 100 мг/кг) на желудок и кишечник животных, в условиях, вызванных этанолом язв желудка, были проведены на крысах линии Вистар на протяжении 14 дней. Язвы слизистой оболочки желудка вызывали внутрижелудочным введением 5 мл/кг абсолютного спирта животным, голодавшим на протяжении 24 часов. Изучение местнораздражающего действия ГЭФ проведено на кроликах породы Шиншилла. Раствор водной суспензии ГЭФ, стабилизированный твином-80 вводили по 1-2 капле в конъюнктивальный мешок глаза животных на протяжении 5 дней.

При изучении острой токсичности ГЭФ при внутрижелудочном введении мышам (в дозах – 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг) и внутрибрюшинном введении крысам (в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг,

THE EXPERIMENTAL DETERMINATION OF TOXICOLOGICAL PROPERTIES, ULCERATIVE AND LOCAL IRRITATING EFFECT OF THE THICK BEAN EXTRACT

Rybak V. A., Maloshtan L. N., Pavichenko O. V.

A great importance has the chemical and pharmacological study of plants and biologically active substances, derived from them, to generate some hypoglycemic agents of the plant origin. Besides a high pharmacological activity, one of the most important requirements for medications is their safety. It is proved that the patients who use actively some herbal medicines to treat diabetes, need smaller doses of insulin and peroral hypoglycemic drugs.

The purpose of the research has been to study acute toxicity of the thick bean extract (TBE) for intragastric administration to mice at doses of: 500 mg/kg, 5000 mg/kg, 10000 mg/kg and 15000 mg/kg and intraperitoneal administration to rats at doses of: 10 mg/kg, 100 mg/kg, 1000 mg/kg and 3000 mg/kg, which corresponds to the different classes of the substances toxicity, as well as potential irritant and ulcerogenic actions of the TBE.

The study of the TBE acute toxicity has been conducted by the method of Shtabskii B.M.. Investigations of a possible damaging effect of the TBE (at doses – 10 mg/kg, 40 mg/kg and 100 mg/kg) on the gastric mucosa and 12 duodenal ulcer have been performed on Wistar rats by the method of J. Marazzi-Uberti. An investigation of the effect of TBE and acetylsalicylic acid (at doses of 40 mg/kg and 100 mg/kg) on the stomach and intestines of the animals has been performed on Wistar rats for 14 days under conditions when ethanol induced gastric ulcers. Ulcers of the gastric mucosa have been caused by the intragastric administration of 5 ml/kg of absolute alcohol to the animals fasted for 24 hours. The study of local irritating action of the TBE has been conducted on Chinchilla rabbits. A solution of aqueous suspensions of the TBE, stabilized by Tween-80, has been injected to the conjunctival eye bags of the animals by 1-2 drops for 5 days.

While studying the acute toxicity of the TBE by intragastrically administration to the mice (at doses of 500 mg/kg, 5000 mg/kg, 10000 mg/kg and 15000 mg/kg) and intraperitoneal administration to the rats (at doses of 10

3000 мг/кг и 5000 мг/кг) установлено, что гибели экспериментальных животных не происходило. ГЭФ относится к V классу токсичности веществ – практически нетоксичные вещества, по классификации токсичности веществ К.К. Сидорова. ГЭФ не проявляет ulcerогенного действия в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг. Незначительное ulcerогенное действие ГЭФ на слизистую оболочку желудка крыс выявлено только лишь в дозе 100 мг/кг. На модели этаноловых язв желудка ГЭФ не потенцировал ulcerогенного действия этилового спирта. ГЭФ не проявляет местнораздражающего действия на слизистую конъюнктивы глаза кроликов. ГЭФ является перспективным для дальнейших фармакологических исследований с целью изучения влияния на состояние коагуляционного гомеостаза при экспериментальном инсулиннезависимом сахарном диабете 2-го типа для предупреждения риска развития ангиопатий.

Ключевые слова: острая токсичность, ulcerогенное и местнораздражающее действие, метформин, густой экстракт фасоли.

mg/kg, 100 mg/kg, 1000 mg/kg, 3000 mg/kg and 5000 mg/kg) we have established that the death of the experimental animals have not occurred. The TBE refers to the V toxicity class of the substances i.e. practically non-toxic ones, according to the toxicity classification of substances by Sidorov K.K. The TBE shows no ulcerogenic effect at doses of 20 mg/kg and 40 mg/kg. A minor ulcerogenic action of the TBE has been revealed only at a dose of 100 mg/kg on the gastric mucosa of the rats. The TBE has not potentiated ulcerogenic activity of ethanol on the model of ethanol gastric ulcers. The TBE has not shown a local irritating action on the mucous conjunctiva eyes of the rabbits. The TBE is a promising medicine for the further pharmacological studies to investigate the effect on the state of coagulation homeostasis in experimental insulin-dependent type 2 diabetes in order to prevent the risk of angiopathy.

Key words: acute toxicity, ulcerogenic and local irritating effect, metformin, thick bean extract.

Стаття надійшла 20.05.2015 р.

Рецензент Бобирьов В.М.

УДК 616.37 – 002:613.86

Н. М. Слоболянник, К. С. Непорада, Д. Є. Ніколенко
ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" м. Полтава

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ В УМОВАХ ГОСТРОГО СТРЕСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТРЕСОСТІЙКОСТІ ТВАРИН ТА НА ТЛІ ПРЕВЕНТИВНОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАНІНУ

На моделі гострого іммобілізаційного стресу на підставі светооптичного гістологічного дослідження доведено стресспротекторне дію меланіну у щурів, що виявляється високою регенераторної і секреторної активністю клітин, поліпшенням гемодинаміки і зменшенням проявів некробіоза підшлункової залози.

Ключові слова: стрес, стресостійкість, підшлункова залоза, меланін.

Робота являється фрагментом НДР «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» номер державної реєстрації 0113U005913.

Всупереч розвитку і удосконаленню методів інтенсивної терапії гострого панкреатиту за останні декілька десятиліть, смертність суттєво не знизилась [8]. В Україні гострий панкреатит на третьому місці серед гострих захворювань органів черевної порожнини, захворюваність на гострий панкреатит за останні 20 років зросла удвічі і не має тенденції до зниження [3].

Хоча провідну роль у розвитку гострого панкреатиту відіграють жовчнокам'яна хвороба та вживання алкоголю [2, 7], гострий стрес також має суттєвий вплив на розвиток цього важкого захворювання. Враховуючи соціально-економічне, політичне напруження останнього часу, зростає увага до ролі гострого стресу, як важливого етіологічного чинника гострого панкреатиту [1]. На цьому тлі актуальним є питання пошуку та дослідження механізмів дії адаптогенів, в тому числі і рослинного походження, для профілактики стресорних ушкоджень підшлункової залози.

Метою роботи було довести на світлооптичному гістологічному рівні цитопротекторну дію меланіну на підшлункову залозу в умовах гострого іммобілізаційного стресу.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконано на 43 щурах-самцях лінії Вістар, вагою 180-220 г з врахуванням біотичних норм згідно Європейської конвенції. Гострий іммобілізаційний стрес моделювали шляхом фіксації тварин на спині протягом 3 годин [5]. Визначення стресостійкості тварин проводили за допомогою нейроетологічного тесту «Відкрите поле» [4]. За 30 хвилин до моделювання гострого стресу щурам інтрагастрально через зонд вводили меланін фірми "Sigma" (США) в дозі 5 мг/кг. Забій проводили під гексеналовим наркозом (50 мг/кг) шляхом кровопускання. Об'єктом дослідження була підшлункова залоза тварин.

Для гістологічного та патоморфологічного дослідження підшлункову залозу фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали через хлороформ та хлороформо-парафінову суміш і заливали у парафінові блоки. Після цього готували серійні зрізи