

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «КЛІМАСЕД»

Яковенко В.К., Вишневський І.А.

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних лікарських засобів є фітотерапія. Нами розроблено оригінальний комбінований препарат рослинного походження, 1000 мл якого містить екстракту рідкого (1:3) із суміші: трави пасифлори, квіток липи – по 100,0 г; листя шавлії лікарської, трави меліси – по 33,3 г; трави материнки – 66,6 г. Фармакологічна активність препарату зумовлена фізіологічною дією його компонентів [7].

Трава пасифлори містить хлорофілові, білкові та пектинові речовини, сапоніни, вітаміни, а також алкалоїди, з яких найбільш відомі гарман, гармін, гармол. Найбільш виражені у неї седативні та снодійні властивості. При уведенні екстракту рослини лабораторним тваринам заспокійлива дія препарату продовжується протягом 2-3 год. В експерименті також встановлено антагоністичний вплив екстракту пасифлори на судомні ефекти стрихніну і гіперкінез, викликаний кордіаміном і камforoю. При фармакологічному і токсикологічному вивченні екстракту пасифлори відмічено, що її галенові препарати практично нетоксичні: навіть при введенні в шлунок екстракту в дозі 50 мл/кг тварини не гинуть. Препарат суттєво не впливає на рівень артеріального тиску, дихання, діяльність серця, а також адренореактивні і М- та Н-холінореактивні системи організму. Рідкий спиртовий екстракт пасифлори застосовують як седативний та легкий снодійний засіб при різних функціональних захворюваннях нервової системи, які супроводжуються підвищеною збудливістю, безсонням, головним болем, а також при клімактеричних розладах та інших патологіях ЦНС [2, 5].

У листі шавлії лікарської містяться флавоноїди, алкалоїди, дубильні і смолянисті речовини, органічні кислоти (урсолова, олеанолова, хлорогенова та ін.), вітаміни (Р, РР), ефірні олії та ін. Завдяки вказаним активним речовинам шавлія, крім відомої протизапальної дії, інгібує потовиділення і має незначну спазмолітичну активність [5, 9, 10].

Квітки липи містять глікозиди тиліацин і гесперидин, флавоноїдні глікозиди кверцетин і кемпферол, дубильні і цукристі речовини, фарнезол. Виявляють спазмолітичну, седативну та м'яку знеболювальну дію [2, 5].

Меліса лікарська містить ефірні олії, аскорбінову кислоту, каротин, слиз, смоли, дубильні речовини, кавову, олеандрову, урсолову кислоти, входить до складу протисудомних, болезаспокійливих, серцево-судинних засобів; її використовують при безсонні, головному болі [5, 8].

У траві материнки виявлені ефірні олії, фе-

ноли, тимол, геранілацетат, карвакрол та ін. Препарати материнки мають широкий спектр фармакологічної дії, зокрема виражену седативну і протисудомну активність [2, 8].

Метою досліджень було експериментальне вивчення гострої токсичності розробленого оригінального препарату «Клімасед» для застосування у складі комплексної терапії гіпертензії, захворювань нервової системи, клімактеричного синдрому, а також для поліпшення загального стану людей літнього віку.

Матеріали та методи дослідження. Найбільш інтегральним показником нешкідливості всіх фізіологічно активних речовин та лікарських засобів, отриманих на їх основі, є гостра токсичність. У порівняльному аспекті остання оцінюється величиною дози, одноразове введення якої спричиняє загибель 50% піддослідних тварин, тобто величиною середньолетальної дози – LD_{50} [1].

Вивчення параметрів гострої токсичності дозволяє в умовах експерименту на тваринах визначити характер і вираженість симптомів отруєння препаратом при одноразовому застосуванні в максимальних дозах. Кількісна оцінка показників гострої токсичності відрізняється достатньою точністю і дає можливість визначити місце досліджуваних препаратів у класифікації токсичності хімічних речовин.

Об'єктом дослідження **для визначення гострої токсичності** були зразки препарату «Клімасед» (виробник ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» і референтний препарат «Клімапін» (виробник АТ «Ефект», м. Харків).

Препарати вводили перорально 26 білим статевозрілим нелінійним щурам масою 220-250 г обох статей, які знаходились на звичайному раціоні віварію. Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: тварини першої групи отримували розроблений препарат «Клімасед», другої – референтний препарат, третьої – служили контролем [1, 3, 4].

Під час експерименту тварини знаходились у віварії при температурі 21-22⁰ С, вологості 70-85 %, звичайному світловому режимі «день-ніч», у стандартних пластикових клітках. Відбір тварин і формування груп проводили методом «випадкових чисел» [1, 3-5]. Досліджувані препарати вводили натщесерце в шлунок у різних дозах.

Спостереження за піддослідними тваринами проводили протягом 14 діб. У перший день після введення препаратів тварини знаходились під безперервним контролем. Основним показником токсичної дії була загибель тварин. Одночасно з показником виживання спостерігали за станом та поведінковими реакціями тварин, здатністю

вживати їжу та воду, проявами шлунково-кишкової діяльності, за диханням, станом шерстного покриву та ін.

Середньосмертельні дози вираховували за методом В.Б. Прозоровського і співавт. [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що протягом 14-денного спостереження за експериментальними тваринами з моменту введення препарату «Клімасед» тварини не гинули. Загальний стан щурів експеримен-

тальних груп не відрізнявся від контрольної групи. Всі щури мали нормальний апетит, шкіра та слизові зберігали звичайний колір, тварини мали охайний вигляд, температура тіла залишалася без змін. У всіх тварин зберігалась рефлекторна збудливість, змін кольору сечі та калу не спостерігалось, частота уринацій та дефекацій не змінювалася. Загальна поведінка тварин експериментальних груп відповідала поведінці тварин контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Результати вивчення гострої токсичності препаратів при пероральному введенні

Доза, мл (г)/кг	Умови досліду			
	Клімасед	Клімапін	Контроль	Інтактні тварини
Щури 2,00	0/6*	0/6		
2,50	0/6	0/6		
3,16	0/6	0/6		
3,98	0/6	0/6		
5,00	0/6	0/6	0/6	0/6

Примітка: * - відношення кількості загиблих тварин до їх загальної кількості в групі.

Клінічні симптоми, які оцінювалися при введенні препаратів, що досліджувалися, у дозі 5 мл/кг, відображені в табл. 2.

Спостереження за масою і температурою

тіла тварин усіх груп, зоосоціальними відносинами, діяльністю основних систем та вегетативних функцій не виявило негативних змін протягом усього терміну спостереження.

Таблиця 2. Зміни клінічних проявів гострої інтоксикації білих щурів при введенні препаратів «Клімасед» і «Клімапін» (5,0 г/кг)

Клінічні симптоми	Наявність ефекту*	
	Препарати, які досліджувались	
	Клімасед	Клімапін
1	2	3
Маса тіла	↑	↑
Температура тіла	0/6	0/6
Насторожуваність	0/6	0/6
Дихання: задуха	0/6	0/6
зміна частоти	0/6	0/6
зміна глибини	0/6	0/6
Цианоз	0/6	0/6
Рухова активність: без змін	0/6	0/6
сповільнена	6/6	6/6
підвищена	0/6	0/6
Тремор	0/6	0/6
Посмикування	0/6	0/6
Судоми: клонічні	0/6	0/6
тонічні	0/6	0/6
Тонус очних яблук	0/6	0/6
Тонус кінцівок	0/6	0/6
Тонус черева	0/6	0/6
Тонус хвоста	0/6	0/6
Рефлекси: повертання	0/6	0/6
рогівковий	0/6	0/6
вушної раковини	0/6	0/6
розгинання	0/6	0/6
обіймання	0/6	0/6
больовий	↓	↓
Аритмія серцевих скорочень	0/6	0/6
Дратівливість	0/6	0/6
Лакримация	0/6	0/6
Мідріаз	0/6	0/6
Міоз	0/6	0/6
Екзофтальм	0/6	0/6
Блефароспазм	0/6	0/6
Ринорея	0/6	0/6
Салівація	0/6	0/6
Птоз	0/6	0/6
Зміна частоти: уринацій	0/6	0/6
дефекацій	0/6	0/6
Витривалість фізична	0/6	0/6
Зміна стану шкірного покриву	0/6	0/6

Примітка:*- відношення тварин з позитивним відгуком до їх загальної кількості у групі.

Відхиленням від норми було лише зниження рухової активності тварин та больової чутливості у відповідь на тактильне, механічне та звукове подразнення, що спричинено специфічною седативною дією препарату.

Отже, при одноразовому уведенні в шлунок препарату «Клімасед» у дозах 2,00-5,00 мл/кг загибелі тварин не спостерігалось, також були відсутніми і симптоми отруєння. Отримані дані дозволяють характеризувати вказані препарати при пероральному введенні білим щурам як практично нетоксичні.

Висновки:

1. Досліджено гостру токсичність нового

оригінального препарату –оральних крапель «Клімасед», розроблених для застосування у складі комплексної терапії гіпертензії (легка та помірна форми), захворювань нервової системи (легких форм мігрені, неврастенії, істерії, запаморочення, безсоння), клімактеричного синдрому (метрорагії, дисменореї, гіпергідрозу), а також як засобу, що поліпшує загальний стан людей літнього віку.

2. При уведенні в шлунок розроблений препарат у дозах до 5 мл/кг не викликає загибелі тварин, що є підставою для віднесення його до класу практично нетоксичних речовин.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. ; за ред. чл. - кор. АМН України **О. В. Стефанова**. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
2. **Крылов А.А.** Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов / Крылов А. А., Марченко В. А., Мамчур Ф. И. – К. : Здоров'я, 1991. – 240 с.
3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / **Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.** – К. : Вища школа, 1983. – 380 с.
4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / **Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А.** – К. : Авіценна, 2002. – 152 с.
5. **Соколов С.Я.** Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Заматов. – М. : Медицина, 1994. – 462 с.
6. **Филимонов Д.А.** Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66 – 75.
7. Computer-Aided Prediction of Biological Activity Spectra of Chemical Substances on the Basis of Their Structural Formulae: Computerized System PASS / **D.A. Filimonov, V.V. Poroikov, E.I. Karaicheva et al.** // Experimental and Clinical Pharmacology. – 1995. – Vol. 58, № 2. – P. 56 – 62.
8. Internet-system for prediction of biological activity spectra of chemical substances / **A.V. Sady, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov et al.** // Chim.-Pharm. J. – 2002. – Vol. 36. – P. 21 – 26.
9. **Lu Y.** Polyphenolics of Salvia – a review / Y. Lu, L.Y. Foo // Phytochemistry. – 2002. – № 59. – P. 117 – 140.
10. Secondary metabolites from the aerial parts of Salvia palaestina Benthham / **G. Cioffi, A. Bader, A. Malafronte et al.** // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 4. – P. 1005 – 1012.

Яковенко В.К., Вишневський І.А. Експериментальне вивчення гострої токсичності препарату «Клімасед» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 170-172.

Досліджено гостру токсичність оригінального рослинного лікарського засобу «Клімасед». Клінічних проявів гострої інтоксикації білих щурів при застосуванні препарату не встановлено. Доведено, що розроблений препарат при уведенні в шлунок у дозах до 5 мл/кг не спричиняє загибелі тварин, що є підставою для віднесення його до класу практично нетоксичних речовин.

Ключові слова: фітотерапія, клімасед, гостра токсичність, експериментальні тварини.

Яковенко В.К., Вишневский И.А. Экспериментальное изучение острой токсичности препарата «Климасед» // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 170-172.

Исследована острая токсичность оригинального растительного лекарственного средства «Климасед». Клинических проявлений острой интоксикации белых крыс при использовании препарата не установлено. Доказано, что разработанный препарат при пероральном введении в дозах до 5 мл/кг не вызывает гибели животных, что является основанием отнести его к классу практически нетоксических веществ.

Ключевые слова: фитотерапия, климасед, острая токсичность, экспериментальные животные.

Iakovenko V.K., Vyshnevskiy I.A. Experimental research on acute toxicity of the medicine «Climased» // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 170-172.

An acute toxicity of the original herbal medicine «Climased» was explored. Any clinical presentations of acute toxicity for white rats were not established while application of the medicine. The fact was proved that created preparation while dosage introduction into stomach up to 5 ml/kg don't cause the loss of animals. This is considered to be range as a non-toxic substances in practice.

Key words: phytotherapy, Climased, acute toxicity, experimental animals.

Надійшла 06.09.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченко