

УДК: 615.9-07:615.24:57.082.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА «ГЕПАТОН» НА ГРЫЗУНАХ

В.С. Понамарев, аспирант кафедры фармакологии и токсикологии, orcid: 0000-0002-6852-3110; Н.Л. Андреева, д.б.н., профессор кафедры фармакологии и токсикологии, orcid: 0000-0003-0398-3041; М.С. Голодяева, ассистент кафедры внутренних болезней животных им. А.В. Синева, orcid: 0000-0002-4059-526X (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»)

Ключевые слова: острая токсичность, интоксикация, масса тела, некропсия, грызуны. **Keywords:** acute toxicity, intoxication, body weight, necropsy, rodents.



РЕФЕРАТ

В настоящее время остается высокой потребность в гепатопротективных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих ее метаболизм в условиях напряжения детоксигирующей функции.

Целью данной работы явилось изучение в лабораторных условиях безвредности для организма гепатопротектора Гепатон, который представляет собой эмульсию светло-коричневого оттенка для перорального применения, включающую в себя компоненты, обладающие гепатопротекторным эффектом, в том числе растительного происхождения.

Для эксперимента были сформированы по 4 группы контрольных и опытных мышей и крыс по 10 голов в каждой (в группы входили как самцы, так и самки). Подопытным животным вводили гепатопротектор, после чего проводили токсикометрию [2, 3], посредством исследования летальной дозы, анализа массы тела грызунов, а также некропсии.

В ходе эксперимента не отмечалось явных различий по общему состоянию и поведению грызунов. Едва заметная замедленная реакция и понижение аппетита в первые двое суток наблюдались во всех группах животных, и связаны, вероятнее всего, не с токсическим действием исследуемого препарата, а с фактором стресса в результате процедуры многократного введения Гепатона в больших объемах.

Гепатопротектор Гепатон при его внутрижелудочном введении в максимальной (исходя из физиологических потребностей) суточной дозе 50 мл/гол крысам и 20 мл/гол мышам не приводил к летальному исходу и не вызывал никаких макроскопических изменений внутренних органов. При некропсии отсутствовал гиперводемический отек органов, на что указывают значения их массовых коэффициентов.

Также не было отмечено раздражающего действия на слизистые оболочки органов желудочно-кишечного тракта.

Проведенный эксперимент свидетельствует о безвредном воздействии Гепатона на организм мышей и крыс, а также о низкой токсичности применяемого препарата, что крайне важно для дальнейших исследований по влиянию гепатопротектора.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ литературных сведений о проблематике гепатопротекторных препаратов свидетельствует о том, что из общего числа исследований по созданию и применению гепатопротекторов большинство посвящено исследованию средств растительного происхождения. Основание тому - высокая безвредность, выраженность действия, доступность источников получения, экономичность [1,5].

Для обеспечения высокого качества и надежности новых лекарственных препаратов необходимо изучать их безвредность для организма, для чего мы исследовали острую токсичность гепатопротектора «Гепатон» на грызунах [ГОСТ Р ИСО 10993-11-2011]. Проанализировав литературные данные, было выявлено, что при испытании ветеринарных лекарственных средств наиболее часто используются методики расчета по Миллера-Тейнтера, Литчфилду-Уилкоксона [4]. Последний из указанных методов использовался нами в работе.

Для достижения поставленной нами цели были сформулированы следующие задачи:

Исследовать острую токсичность гепатопротектора Гепатон;

Проанализировать динамику массы тела во время эксперимента;

Провести посмертное вскрытие животных с целью оценки состояния внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины.

Экспериментальная часть работы выполнялась в виварии при академии на грызунах, а именно на крысах и мышках из питомника РАМН «Рапполово» Ленинградской области.

В виварии световой режим составлял по 12 часов «день-ночь». Микроклимат поддерживался в пределах соответствующих норм: температура воздуха составляла 20-25°C, относительная влажность воздуха – 50-65% [4]. Данные по микроклимату регистрировались ежедневно.

Для токсикометрии гепатопротектора были отобраны мыши и крысы с учетом половозрастных особенностей (самцы, самки), из которых составлены случайным образом 4 подопытных и 2 контрольные группы по 10 голов в каждой. При отборе животных учитывалось отсутствие клинических признаков заболеваний, и погрешность в живой массе тела не превышала 20%.

Для оценки острой токсичности подопытным животным вводили перорально (внутрижелудочно через атравматичный зонд) препарат в возрастающей дозировке. Для достижения высокой концентрации Гепатона, повторяли его введение через каждые 3 часа в течение суток. Максимальная суточная доза (исходя из физиологической потребности) гепатопротектора составляла 20 мл на голову для мышей и 50 мл на голову для крыс. Грызунам из контрольной группы вводили равные объемы бидистиллированной воды.

За животными наблюдали 2 недели. Отслеживали клинические признаки интоксикации, динамику массы тела, после чего животных подвергли эвтаназии и провели вскрытие.

Полученные в ходе эксперимента данные обработаны статистически с использованием t – критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За время всей экспериментальной части исследования грызуны были клинически здоровы: поведение и общее состояние во всех группах животных были схожими и соответствовали половозрастным особенностям.

По данным из таблицы 1 видно, что максимальная (исходя из физиологической потребности) дозировка гепатопротектора не вызвала летального исхода ни у одного животного.

Из таблиц 2,3 видно, что на второй день исследования отмечалась небольшая потеря массы тела у животных всех групп. В целом, анализ данных не выявил достоверных различий в динамике массы

Таблица 1

Результаты токсикологического эффекта препарата Гепатон при внутрижелудочном введении

Мыши-самцы						
Группа животных	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Группа №4	Группа №5	Группа № 6
Доза мл/гол	4	8	12	16	20	0,9% NaCl
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Мыши-самки						
Доза мл/гол	4	8	12	16	20	0,9% NaCl
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Крысы-самцы						
Доза мл/гол	10	20	30	40	50	0,9% NaCl
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Крысы-самки						
Доза мл/гол	10	20	30	40	50	0,9% NaCl
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

Таблица 2

Динамика массы тела мышей (г, $M \pm m$) после введения препарата Гепатон (г, $M \pm m$)

Время наблюдения	Исследуемые группы мышей			
	Контроль		Опыт	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
До начала эксперимента	18,5±0,6	18,9±0,2	21,4±0,2	19,3±0,2
2-й день	18,1±0,5	18,3±0,5	20,3±0,5	17,5±0,7
7-й день	19,2±0,6	19,0±0,1	19,3±0,4	20,8±0,6
14-й день	22,3±0,7	20,6±0,5	21,2±0,3	21,0±0,5

Таблица 3

Динамика массы тела крыс после введения препарата Гепатон (г, $M \pm m$)

Время наблюдения	Исследуемые группы крыс			
	Контроль		Опыт	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
До начала эксперимента	174 $\pm$ 3	174 $\pm$ 5	169 $\pm$ 4	163 $\pm$ 5
2-й день	169 $\pm$ 3	170 $\pm$ 3	166 $\pm$ 3	162 $\pm$ 3
7-й день	173 $\pm$ 5	175 $\pm$ 6	177 $\pm$ 5	174 $\pm$ 5
14-й день	187 $\pm$ 4	185 $\pm$ 6	186 $\pm$ 4	183 $\pm$ 4

тела между группами опытных и контрольных животных.

Животные всех опытных групп по окончании эксперимента (через 14 дней) были подвергнуты эвтаназии. Видимые макроскопические изменения внутренних органов после применения препарата Гепатон не установлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования острой токсичности, полученные при применении исследуемого гепатопротектора у животных, а также материалы посмертного вскрытия свидетельствуют о переносимости препарата. Во время эксперимента гибели животных не наблюдалось.

Анализ динамики массы тела грызунов не выявил достоверных различий между группами животных.

Отрицательного влияния препарата Гепатон на внутренние органы при макроскопическом исследовании установлено не было.

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF HEPATOPROTECTOR "HEPATON" IN RODENTS. V. S. Ponomarev, postgraduate student of the department of pharmacology and toxicology, 0000-0002-6852-3110, N. L. Andreeva, doctor of biology sciences, professor of department of pharmacology and toxicology, M. S. Golodyaeva, assistant of department of internal diseases of animals A.V. Sinev, orcid: 0000-0002-4059-526X (St. Petersburg state Academy of vet-

erinary medicine»)

ABSTRACT

The aim of this work was to study in laboratory conditions the harmlessness of the hepatoprotector "Hepaton", which is an emulsion of light brown shade for oral use, including milk Thistle oil, tocopherol acetate, ursodeoxycholic acid, methionine, rose hip syrup. Due to the active substances, the drug exhibits immunomodulatory, hypocholesterolemic, hepatoprotective, choleretic, cholelitholytic effect.

For the experiment, 4 groups of control and experimental mice and rats with 10 heads each (the groups included both males and females) were formed. Experimental animals were injected with hepatoprotector, after which toxicometry was carried out [GOST 32296-2013] [1, 3], through the study of lethal dose, analysis of rodent body weight, as well as necropsy.

During the experiment, there were no obvious differences in the General condition and behavior of rodents. Barely noticeable delayed reaction and loss of appetite in the first two days were observed in all groups of animals, and are associated, most likely, not with the toxic effect of the studied drug, but with a stress factor as a result of the procedure of repeated administration of Hepatone in large volumes.

Hepatoprotector "Hepaton" when administered intragastrically in doses up to 50 ml / kg to mice and rats did not lead to death and

did not cause any macroscopic changes in internal organs. At necropsy there was no hypervolemic edema of organs, as indicated by the values of their mass coefficients.

Also, there was no irritant effect on the mucous membranes of the gastrointestinal tract. The conducted experiment testifies to harmless influence of Hepatone on an organism of mice and rats, and also about low toxicity of the applied preparation that is extremely important for further researches on influence of hepatoprotector.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Л., Лунегов А.М., Барышев В.А., Глушкова О.С., Большаков К.И. Учебное пособие к практическим занятиям по фармакогнозии для студентов ветеринарного факультета очной и заочной формы обучения.- СПб, 2017 г.-147 с.
2. Васькова, Л. Б. Методы и методики фармакоэкономических исследований : учеб. пособие / Л. Б. Васькова, Н. З. Мусина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 112 с.
3. ГОСТ 32296-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы. Межгосударственный стандарт.
4. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Межгосударственный стандарт.
5. Оценка клинического состояния животных и применение лекарственных препаратов при болезнях пищеварительного аппарата/ А.В. Яшин, Г.В. Куляков, Г.Г. Щербаков, А.М. Лунегов, В.А. Барышев, И.И. Калужный.- СПб.; Саратов, 2019.-160 с.
6. ГОСТ ISO 10993-11-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургской академии ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35,
Моб. тел.: 8(911) 176-81-53, 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**