

**ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКАМИ
НА ОСНОВЕ ЖАНТАДИНА**

К.Б. Темирбаева, Г.О. Устенова
АО «Национальный медицинский университет»
г. Алматы, Республика Казахстан

E-mail karlygash.t.91@mail.ru

Резюме. В статье представлены результаты исследования острой и подострой токсичности таблеток, покрытых оболочками на основе экстракта верблюжьей колючки на беспородных белых мышах. Показано, что данное лекарственное средство не имеет токсического действия при однократном (острая токсичность) и многократном (подострая токсичность, 30 дней) пероральном введении.

Ключевые слова: токсичность, растительный экстракт, жантадин, таблетка.

**STUDYING OF THE SAFETY OF TABLETS COVERED WITH SHEETS
ON THE BASIS OF ZHANTADIN**

K.B. Temirbayeva, G.O. Ustenova
JSC "National Medical University",
Almaty, Republic of Kazakhstan

Summary. The article presents the results of a study of acute and subacute toxicity of coated tablets on the basis of Alhagi spike extract on outbred white mice. It is shown that this drug does not have a toxic effect after a single (acute toxicity) and multiple (subacute toxicity, 30 days) oral administration.

Keywords: toxicity, plant extract, jantadine, tablet.

Введение. Природа Казахстана очень богата дикорастущей флорой и на территории Республики насчитывается свыше 6000 видов растений, из них 520 — эндемики. Использование растений в качестве лекарств уходит своими корнями в глубокую древность, растительные препараты до сих пор играют огромную роль в выборе средств современной медицины [1]. В настоящее время растительные лекарственные средства занимают значительное место в профилактике и терапии различных заболеваний, способствуя укреплению и сохранению здоровья населения.

Поиск и создание лекарственных субстанций с высокой фармакологической активностью является первоочередной задачей фармацевтической отрасли. В этом плане большой интерес представляет лекарственное растительное сырье как источник ценных биологически активных веществ обладающих комплексным терапевтическим действием на организм [2]. В связи с чем, можно утверждать, что разработка и создание фитопрепаратов из отечественного лекарственного сырья является перспективным направлением фармацевтической промышленности Республики Казахстан и одной из основных задач, обозначенных в Про-

грамме развития фармацевтической отрасли Казахстана является создание условий для импортозамещения фармацевтической и медицинской продукции на базе современных технологий в соответствии международным стандартам GMP. В рамках реализации данной Программы нами была разработана таблетки на основе экстракта верблюжьей колючки (далее жантадин) и их технология получения [3,4].

Полномасштабные исследования включают обязательное изучение ее безопасности.

Цель. Исходя из актуальности темы, целью работы является изучение острой и подострой токсичности таблеток, покрытых оболочками на основе жантадина (экстракт верблюжьей колючки).

Материалы и методы. Изучение острой и подострой токсичности исследуемых таблеток на основе жантадина были проведены на базе НИИ фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова и проводилось согласно методическим рекомендациям, утвержденным фармакологическим комитетом Республики Казахстан [5].

В опытах в качестве экспериментальных животных использовались беспородные белые мыши (масса 18-25 г.), одного пола и возраста, в количестве – 36 особей. Животные были разделены на 6 групп по 6 особей, при этом 4 опытных группы и 2 контрольные: Контрольные группы животных, в отличие от подопытных, получали индифферентное вещество. Перед началом экспериментов животные прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария.

При определении острой токсичности исследуемые таблетки вводились однократно, перорально, с помощью металлического зонда, в виде суспензии в воде очищенной, приготовленной непосред-

ственно перед введением в трех концентрациях: 1:10; 1:15; 1:20. При изучении подострой токсичности вещества вводили вышеописанным способом ежедневно в течение тридцати дней.

В первый день эксперимента животные находились под непрерывным контролем. Далее, наблюдение за поведением и фиксирование изменений состояния животных проводили в конце рабочего дня, ежедневно.

В ходе эксперимента с помощью метода «вертикальной двигательной активности в ограниченном пространстве» и метода «открытой площадки», регулярно отмечалась интенсивность и характер двигательной активности, наличие заторможенности реакций, координация движений. Одновременно с двигательным компонентом ориентировочно-исследовательской реакции отмечалась и вегетативная деятельность (дефекация, мочеиспускание, почесывание, умывание и др.), для которой велся количественный учет.

Реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители оценивались как выраженные/невыраженные. Реакции на звуковой раздражитель: реакция на внезапный звук (постукивание по клетке) в виде мигания, вздрагивания или другой двигательной активности. Реакции на световой раздражитель: реакция в ответ на освещение глаз карманным фонариком, возникает смыкание век, сокращение круговой мышцы глаз (зажмуривание). Реакции на тактильные, болевые раздражители: сжатие прикорневой части хвоста и раздражение острым стилетом.

В конце эксперимента после эвтаназии (методом передозировки эфира для наркоза) экспериментальных животных делали патоморфологическое заключение о проявлении токсичности таблеток путем оценки макро- и микроскопических исследований.

Результаты: В первые сутки при преоральном введении мышам таблеток, покрытых оболочками на основе жантадина в различных концентрациях (1:10, 1:15, 1:20) симптомы острого отравления отсутствовали. В последующем не было выявлено изменений общих показателей, все животные были активны, подвижны, с нормальной координацией движений, стандартной реакцией на внешние раздражители, нормальной консистенцией и количеством фекальных масс, частотой мочеиспускания и окраской мочи, не наблюдалось изменений в объемах потребляемой пищи и воды, а также любых других отклонений. Отличий от контрольных групп животных по вышеуказанным характеристикам установлено не было. К концу эксперимента не было зафиксировано ни одного летального случая во всех группах животных, в связи с чем, не

представилось возможным определение LD50.

При макроскопическом исследовании печени мышей, получавших перорально таблеток в разведениях 1:10, 1:15 и 1:20 выявлены ткани темно-вишневого цвета с заостренными краями. При разрезе каждой лопасти не оставляет следов на лезвии скальпеля. При микроскопическом исследовании паренхима печени всех групп животных (1:10, 1:15 и 1:20) выглядит компактной, дольковое строение печени сохранено.

Элементы печеночной триады, центральной вены и радиальная направленность печеночных балок не нарушены. При большем увеличении микроскопа отмечается очаговое расширение просвета Диссе, преимущественно в перипортальной зоне. Ядра округлые, отдельные клетки с двумя ядрами. Очаговая активация клеток Купфера (рис. 1-3).



Рис. 1. Гистоструктура печени мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:10.

Увеличение: x 200; окраска: гематоксилин-эозин

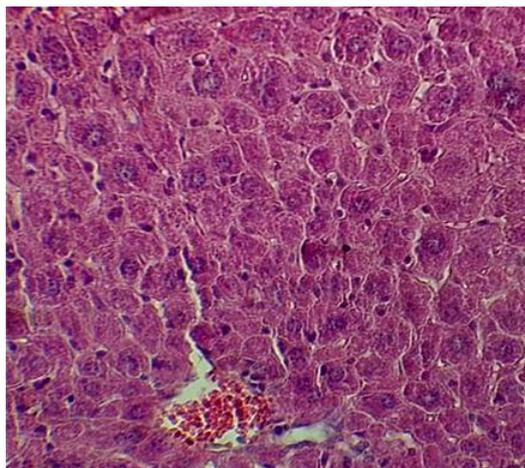


Рис. 2. Гистоструктура печени мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:15.
Увеличение: x 200; окраска: гематоксилин-эозин

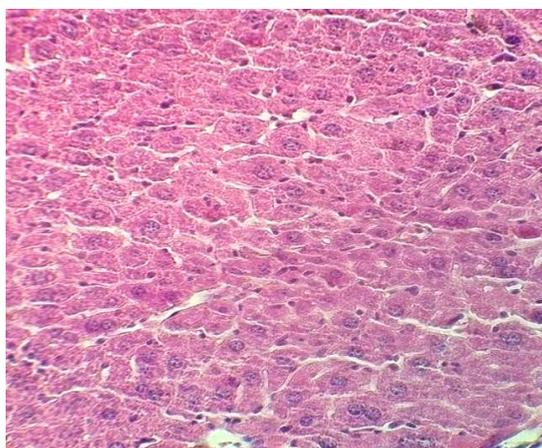


Рис. 3. Гистоструктура печени мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:20.
Увеличение: x 200; окраска: гематоксилин-эозин

При макроскопическом исследовании почек всех групп мышей, получавших таблеток в разведениях 1:10, 1:15 и 1:20 выявлены ткани светло - коричневого цвета, капсула почки тяжело снималась. При разрезе граница между мозговым и корковым слоем четко дифференцировалась.

Корковое вещество представлено почечными тельцами, четко прослеживается мочевое пространство. Основную до-

лю коркового вещества составляют темноокрашенные проксимальные канальца с эпителиоцитами с несколько мутной цитоплазмой. У отдельных канальцев ядро вытолкнуто в просвет. Также отмечаются более светло окрашенные дистальные канальца с более широким просветом. В мозговое вещество преимущественно различаются толстые отделы нефрона и собирательные трубочки (рис. 4-6).

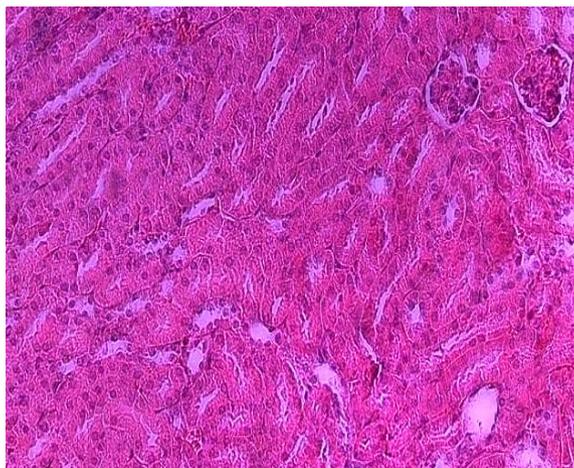


Рис. 4. Гистоструктура почек мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:10.
Увеличение: х 200; окраска: гематоксилин-эозин

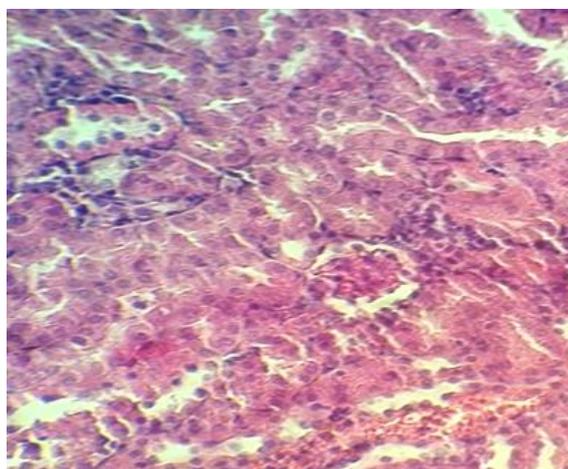


Рис. 5. Гистоструктура почек мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:15.
Увеличение: х 200; окраска: гематоксилин-эозин

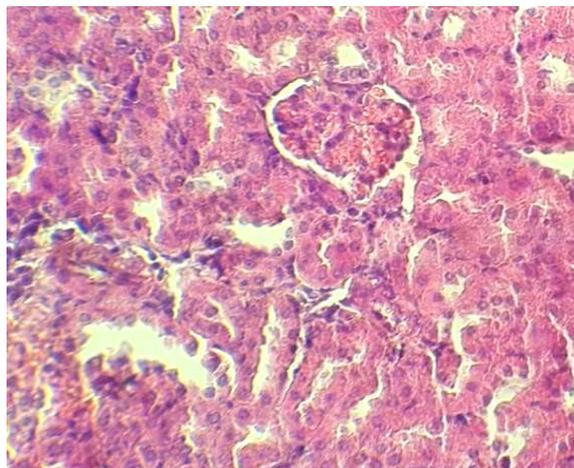


Рис. 6. Гистоструктура почек мышей, получавших таблеток, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:20.
Увеличение: х 200; окраска: гематоксилин-эозин

На рисунках 7-9 представлены микрофотографии тонкого кишечника мышей, получавших таблеток, покрытых оболочками на основе жантадина в разведениях 1:10, 1:15 и 1:20.

При малом увеличении прослеживаются три оболочки: серозная (соединительно тканная), мышечная и слизистая. Собственно слизистая с характерными пальцевидными (листовидными) ворсинками. У каждой ворсинки прослеживается строма, представленная рыхлой волокнистой тканью. Однослойный призматический (столбчатый) каемчатый эпителий диффузно слушен. Среди

призматического эпителия прослеживаются крупные, со смещенным ядром на периферию бокаловидные экзокриноциты.

В криптах прослеживаются многочисленные либеркюновы железы, отдельные клетки которых имеют ядра, смещенные на базальную мембрану, и просвет заполненный секретом. Четко прослеживаются клетки Панета с крупными гранулами в апикальной части клетки. Бруннеровы железы, располагаемые в подслизистой основе, и их протоки типичны (рис. 7-9).

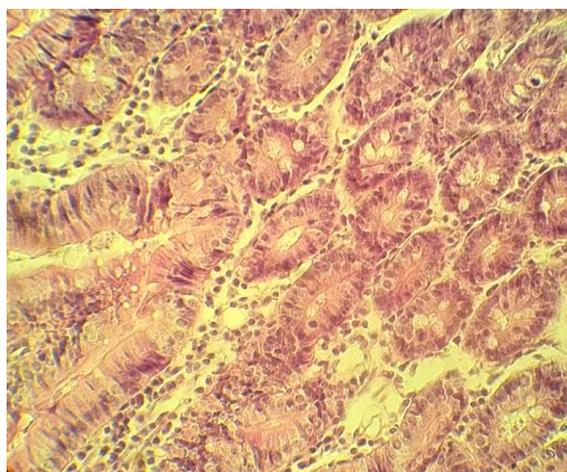


Рис. 7. Гистоструктура тонкого кишечника мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:10.
Увеличение: x 200; окраска: гематоксилин-эозин

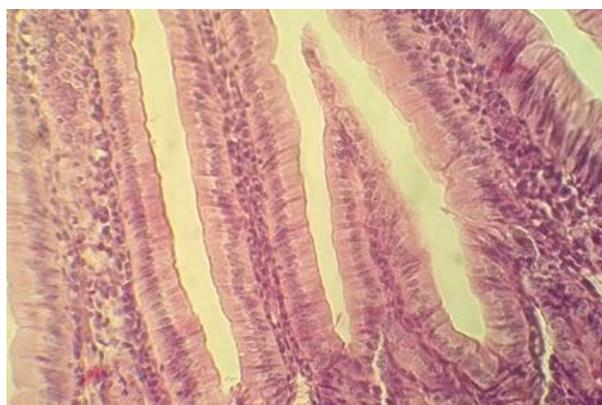


Рис. 8. Гистоструктура тонкого кишечника мышей, получавших таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина в разведении 1:20.
Увеличение: x 200; окраска: гематоксилин-эозин

Заключение. При анализе результатов изучения острой и подострой токсичности исследуемых таблеток при пероральном введении экспериментальным животным (белые беспородные мыши) не было выявлено признаков токсичности, летальных исходов, что не позволило установить LD50. Таким образом, можно утверждать, что таблетки, покрытые оболочками на основе жантадина, при многократном пероральном введении относятся к малотоксичным веществам (V класс токсичности).

Полученные данные подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований по изучению фармакологической активности данных таблеток.

Литература

1. Егорова, К.А. *Российский рынок лекарственных растительного сырья* / К.А. Егорова, К.А. Камашева, В.И. Жирохов // *Интересный научный журнал*. – 2014. - №1. - С. 17-18.
2. Крпкова, Л.В. *Некоторые аспекты токсикологического изучения лекарственных препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья* / Л.В. Крпкова, В.В. Бортникова, Т.А. Сокольская // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №9. – Ч.2. – С. 256-258.
3. *Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016 – 2019 гг.*
4. *Национальная политика лекарственного обеспечения. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017 – 2021 гг.*
5. *Выписка из протокола заседания №10 (74) от 24.10.2018 г. Локальной Этической Комиссии, АО Национальный Медицинский университет.*