

УДК 615.9:322:616.053

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «САНГВИРИТРИН» НА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ

В.В. Бортникова¹,
Л.В. Крепкова¹, Т.А. Гуськова²

¹ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), 117216, г. Москва, Российская Федерация
²Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества» (НП СЗ НЦКК), 115191, г. Москва, Российская Федерация

Проведено доклиническое изучение безопасности антимикробного фитопрепарата «Сангвиритрин» на развивающихся животных. Показано, что среднесмертельные дозы при однократном внутривентральном введении «Сангвиритрина» новорожденным крыскам и 3-недельного возраста установлены на уровне $22,0 \pm 2,5$ мг/кг и $17,6 \pm 1,5$ мг/кг (самцы), $18,0 \pm 2,0$ мг/кг (самки), соответственно. Крысы менее чувствительны к токсическому действию «Сангвиритрина», по сравнению с половозрелыми крысами (LD_{50} 10,0–12,0 мг/кг). Длительное, в течение 2 месяцев, пероральное введение субстанции «Сангвиритрина» в дозе 0,5 мг/кг не оказывало повреждающего действия на основные органы и системы организма крысят 3-недельного возраста. При введении «Сангвиритрина» в дозе 5 мг/кг у крысят значительно снижалась масса тела и нарушалась выделительная функция почек. Нанесение 0,2% спиртового раствора и 1% линимента «Сангвиритрина» на кожу новорожденных крысят и 3-недельного возраста в условиях хронических экспериментов показало хорошую переносимость, отсутствие местнораздражающего действия и нежелательных токсических эффектов.

Ключевые слова: доклиническое токсикологическое изучение, «Сангвиритрин» 0,2% спиртовой раствор и 1% линимент, крысы 3-недельного возраста и новорожденные.

Введение. Оригинальный лекарственный препарат «Сангвиритрин», обладающий широким спектром антимикробного действия, получен из маклей сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd. R.Br.) и маклей мелкоплодной (*Macleaya microcarpa*) семейства Маковые (Papaveraceae). Препарат представляет собой сумму бисульфатов двух близких по структуре и физико-химическим свойствам четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина [1,2]. «Сангвиритрин» известен на фармацевтическом рынке более 30 лет и в настоящее время с успехом назначается взрослым для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек различной этиологии у взрослых в дерматологии, гинекологии, стоматологии, хирургии, оториноларингологии в виде 1% линимента, 0,2% спир-

тового раствора и 0,1–0,001% водных растворов, приготовляемых *ex tempore* [3–5].

В связи с перспективой применения «Сангвиритрина» в педиатрической практике возникла необходимость его токсикологического изучения на развивающихся животных. Неполовозрелые животные, как и люди, отличаются от взрослых в первую очередь, незрелостью строения и функционирования многих органов и систем организма. От момента рождения и до периода половой зрелости у животных продолжается формирование структуры многих органов и систем, совершенствуются биохимические и физиологические процессы, изменяется активность биотрансформирующих ферментов печени и экскреторной функции почек. Все это может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, а следовательно, специ-

Бортникова Валентина Васильевна (Bortnikova Valentina Vasil'evna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), 117216, г. Москва, Российская Федерация, bortnikova.v@yandex.ru

Крепкова Любовь Вениаминовна (Krepkova Lyubov Veniaminovna), кандидат биологических наук, зав. отделом токсикологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), 117216, г. Москва, Российская Федерация, krepkova2011@yandex.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна (Gus'kova Tatyana Anatol'evna), заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела оценки эффективности и безопасности лекарственных средств НП СЦ «Научный центр контроля качества» (НП СЗ НЦКК), 115191, г. Москва, Российская Федерация, tagus@rambler.ru.

фическую эффективность и токсичность. Кроме того, применение ряда лекарственных средств в педиатрии запрещено или ограничено в связи с высоким риском тяжелых, часто специфических для детского возраста побочных эффектов. Учитывая вышесказанное, доклиническое изучение безопасности лекарственных средств, предназначенных для применения в педиатрии, необходимо проводить на развивающихся организмах. В настоящее время развивающиеся («ювенильные») животные признаны стандартным объектом в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов, предназначенных для применения в педиатрической практике. Использование развивающихся животных в качестве экспериментальной тест-системы позволяет моделировать разные онтогенетические периоды развития организма. Это разрешает проводить адекватную оценку безопасности применения лекарственных препаратов в конкретной возрастной группе пациентов (новорожденные, дети, подростки) [6-9].

Доклинические исследования лекарственных препаратов, рекомендуемых для детей, проводят в соответствии с существующими правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти РФ (Приказ МЗ РФ от 23 августа 2010 г. N 708н «Об утверждении правил лабораторной практики и «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств»») [10,11].

Цель исследования – доклиническое токсикологическое изучение субстанции и лекарственных форм «Сангвиритрина» 0,2% спиртового раствора и 1% линимента на неполовозрелых животных, включая новорожденных.

Материалы и методы исследования. На исследовании находились субстанции и готовые лекарственные формы «Сангвиритрина»: 1% линимент, гидрофильную основу которого составлял эмульгатор № 1, твин-80, касторовое масло и 0,2% спиртовой раствор для наружного применения.

Токсичность субстанции препарата «Сангвиритрин» в виде 1,0% и 3,0% свежеприготовленных водных растворов изучали при однократном внутрибрюшинном и внутрижелудочном способах введения крысам 3-х недельного возраста (отъемыши, масса тела 25-30 г, самцы, самки). Токсичность субстанции препарата в виде 0,1% водного раствора изучали на новорожденных крысах (3-4 – дневного возраста с массой тела 8-9 г) при однократном внутрибрюшинном введении в объемах 0,1- 0,18 мл на 8 г массы тела. При оценке острой токсичности использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [12].

Изучение хронической токсичности «Сангвиритрина» проводили на крысах-самцах 3-не-

дельного возраста (масса тела 25-30 г). Субстанцию препарата вводили ежедневно в течение 2 месяцев перорально в дозах 0,5 и 5 мг/кг. Выбор экспериментальных доз препарата осуществляли с учетом результатов хронического эксперимента на половозрелых животных и показателей среднесмертельных доз для крысят соответствующего возраста при введении в желудок [6,13]. Максимальная из испытанных доз – 5,0 мг/кг, соответствовала 1/80 от ЛД₅₀ при введении «Сангвиритрина» в желудок крысам 3-недельного возраста. 0,2% спиртовой раствор и 1% линимент «Сангвиритрина» наносили на депилированный участок кожи спины размером 1x1 см ежедневно в течение 2 месяцев. Контрольные животные получали соответственно 0,2% этанол или плацебо линимента в эквивалентных объемах. Во время хронических опытов следили за общим состоянием животных: поведением, двигательной активностью, аппетитом, динамикой массы тела. Каждые 4 недели проводили исследование морфологического состава периферической крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина), ряд биохимических показателей (общий белок, общий холестерин, мочевины) и активность некоторых ферментов сыворотки крови (ацетилхолинэстераза, щелочная фосфатаза, аланин- и аспартаминотрансферазы, лактатдегидрогеназа), с использованием общепринятых стандартных методов. На 4 и 8-й неделях опытов исследовали функциональное состояние центральной нервной системы – с использованием теста ориентировочных реакций в условиях «открытого поля», и почек с применением 3% водной нагрузки, а также функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при снятии параметров электрокардиограмм во II стандартном отведении на полиграфе «Салют». В конце эксперимента проводили эвтаназию животных в СО₂-камере, определяли коэффициенты массы внутренних органов и проводили их макро- и микроскопическое изучение, при этом срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Исследования выполнены на кафедре патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все цифровые данные обрабатывали статистическим методом с использованием критерия «t» Стьюдента.

В дополнительном эксперименте проводили доклиническое изучение безопасности 1% линимента и 0,2% спиртового раствора «Сангвиритрина» на новорожденных крысах (3-4 – дневного возраста с массой тела 8-9 г). Подбор животных в экспериментальные группы осуществляли с учетом родившихся крысят, оставляя при этом по 5 новорожденных в помете. Каждую экспериментальную группу составляли 2 помета по 5 крысят в каждой. Лекарственные

формы препарата наносили на кожу поясничной области крысят, площадью 1 см², ежедневно 1 раз в сутки, в течение 4-недель, «Сангвиритрина» 1% линимент – в дозе 375 мг/кг, спиртовой раствор 0,2% – в дозе 75 мг/кг (по действующему веществу). Контрольные животные получали аппликации плацебо линимента или 0,2% этанола. Выбор экспериментальных доз проводили с учетом терапевтических доз, рекомендованных в педиатрической практике, и возможности нанесения лекарственных форм препарата на участок кожи новорожденных животных. После проведения соответствующих манипуляций, крысят отсаживали на 30 минут от матери, затем их снова возвращали в гнездо. Самок с крысятами содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к пище и воде. В течение исследования регистрировали показатели здоровья животных: прирост массы тела (еженедельно), выживаемость (ежедневно), физическое развитие по общим интегральным показателям: отлипание ушных раковин, появление шерсти, открытие глаз; оценивали скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов с использованием тестов: переворачивание на плоскости (8-й день), избегание обрыва (9-й день). В конце эксперимента однократно брали пробу периферической крови для гематологических и биохимических исследований и оценивали функциональное состояние центральной нервной системы в тесте «открытое поле». Затем осуществляли эвтаназию животных, вскрывали, органы взвешивали, проводили их макро- и микроскопическое исследование.

Результаты и обсуждение.

Исследование токсичности «Сангвиритрина» на крысятах 3-недельного возраста

При однократном внутрибрюшинном введении крысятам 3-недельного возраста субстанции «Сангвиритрина» в дозах 10 и 15 мг/кг у животных отмечали снижение двигательной активности, сменявшееся в последующие 10-20 минут выраженным угнетением и адинамией. При

увеличении дозы «Сангвиритрина» до 20 и 30 мг/кг, явления интоксикации нарастали, гибель 50% животных была зарегистрирована в конце первых суток после введения исследуемого вещества. ЛД₅₀ «Сангвиритрина» при внутрибрюшинном введении крысятам (самцы и самки) соответственно составили 17,6 и 18,0 мг/кг (табл. 1).

При однократном введении «Сангвиритрина» в желудок в интервале доз от 100 до 150 мг/кг, признаков интоксикации у крысят 3-недельного возраста не наблюдали. С увеличением дозы вещества до 300-400 мг/кг у животных через 10-15 минут отмечали двигательное возбуждение, беспокойство, сменявшееся в последующие 30-40 минут заметным угнетением, которое продолжалось в течение 3-4 суток. У более 50% крысят на 4-5-е сутки зарегистрирована диарея и гибель. Как показали результаты исследования, при однократном введении «Сангвиритрина» в желудок крысятам 3-недельного возраста показатели ЛД₅₀ возрастают почти в 20 раз, по сравнению с ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении, что может свидетельствовать о его слабой всасываемости из желудочно-кишечного тракта (табл. 1.)

Анализ полученных результатов показал, что при однократном внутрибрюшинном введении чувствительность крысят 3-недельного возраста к препарату была статистически достоверно ниже, по сравнению с половозрелыми животными, а при внутрижелудочном способе введения – приблизительно одинаковой. По показателям ЛД₅₀ субстанция «Сангвиритрина» относится к классу умеренно токсичных веществ [14].

В условиях 2-х месячного введения субстанции препарата в желудок 3-недельным крысятам в испытанных дозах наблюдали снижение их массы тела, статистически достоверно выраженное в группе животных, получавших «Сангвиритрин» в дозе 5,0 мг/кг, по сравнению с контролем (табл. 2).

В течение хронического эксперимента «Сангвиритрин» в испытанных дозах не оказывал су-

Таблица 1

Показатели средних смертельных доз «Сангвиритрина» при однократном введении лабораторным животным

Вид и пол животных	Показатели ЛД ₅₀ ±m, мг/кг	
	Внутрибрюшинно	Внутрижелудочно
Крысята 3- недельного возраста, самцы	17,6±1,5*	495±35
Крысята 3- недельного возраста, самки	18,0±2,0*	505±69
Крысы Вистар, самцы (половозрелые)	12,0± 0,9	510± 76
Крысы Вистар, самки (половозрелые)	10,0± 1,1	470± 63

Примечание: * – здесь и в последующих таблицах достоверность различий с контролем (*P<0,05)

щественного влияния на морфологический состав периферической крови крысят. Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов уровень гемоглобина и гематокрита, а также гемограммы у животных опытных групп соответствовали контролю и физиологическим показателям для данного возраста и вида животных.

Анализ биохимических показателей и активности некоторых ферментов сыворотки крови, увеличение которых характеризует наиболее ранние изменения функционального состояния печени, показали, что в условиях длительного введения «Сангвиритрина» в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг, содержание общего белка, общего холестерина, глюкозы, мочевины, а также активность аламин- и аспартаттрансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови крысят опытных групп не имели статистически значимых различий с контролем.

При исследовании влияния «Сангвиритрина» на функциональное состояние почек в условиях водной нагрузки, зарегистрировано нарушение динамики и суммарного диуреза на 8 неделе хронического эксперимента у крысят, получавших «Сангвиритрин» в дозе 5,0 мг/кг. Это характери-

зовалось умеренной олигурией в первые два часа проведения теста (количество выделившейся мочи, в первые два часа суммарно составляло 43,2% от водной нагрузки по сравнению с 84,1% в контроле) и статистически достоверным снижением суммарного диуреза за 5 часов проведения пробы (табл. 3).

Исследование функционального состояния центральной нервной системы крысят, подвергавшихся длительному внутрижелудочному введению «Сангвиритрина» в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг, не выявило статистически значимых изменений в ориентировочных и поведенческих реакциях крысят по сравнению с контролем.

Под действием «Сангвиритрина» в испытанных дозах у крысят не установлено различий коэффициентов массы внутренних органов: сердца, легких, почек, печени, надпочечников, тимуса, семенников, по сравнению с контролем. Макро- и микроскопические исследования, проведенные в конце хронического эксперимента, не выявили повреждающего действия изучаемого препарата на внутренние органы крысят.

Таким образом, длительное пероральное введение субстанции «Сангвиритрина» крысятам 3-недельного возраста в дозе 0,5 мг/кг, не вызы-

Таблица 2

Динамика массы тела крысят (в % к исходной), получавших в течение 2 месяцев «Сангвиритрин»

Периоды наблюдения, недели	Группы животных		
	Контроль, вода	Сангвиритрин 0,5 мг/кг	Сангвиритрин 5,0 мг/кг
2	262,0±9,2	242,5±22,1	191,4±16,9*
4	496,1±28,9	408,4±36,8	388,2±25,0*
8	572,5±39,4	539,2±41,4	486,7±37,7

Таблица 3

Показатели диуреза крысят (в % к водной нагрузке), получавших в течение 2 месяцев «Сангвиритрин»

Периоды наблюдения, часы	Группы животных		
	Контроль, вода	Сангвиритрин 0,5 мг/кг	Сангвиритрин, 5,0 мг/кг
1	48,0±6,2	45,8±9,2	21,0±9,9
2	36,1±5,1	34,4±6,8	22,2±5,0
3	9,5±4,9	8,4±3,7	8,0±1,2
4	5,6±2,3	5,5±3,9	9,0±3,2
5	15,2±4,7	12,0±3,4	11,0±6,2
За 5	114,4±10,4	106,1±11,4	71,2±8,7*

вало у животных повреждающего действия основных внутренних органов по исследованным показателям. При введении «Сангвиритрина» в течение 2 месяцев в дозе 5 мг/кг у крысят-отъемышей, как и в эксперименте на половозрелых крысах, наблюдали признаки интоксикации в виде снижения массы тела и нарушения функционального состояния почек.

При 2-месячных аппликациях готовых лекарственных форм «Сангвиритрина» в виде 0,2% спиртового раствора и 1% линимента на депилированный участок кожи 3-недельных крысят, ни по одному из использованных тестов не выявлено токсического действия препарата на кровь, функциональное состояние центральной нервной системы, печень, почки. Визуально на месте длительного нанесения препаратов не обнаружено признаков раздражающего действия. При патогистологическом исследовании внутренних органов крысят не установлено морфологических изменений, связанных с токсическим действием лекарственных форм «Сангвиритрина». Аналогичные результаты были получены в ранее проведенном токсикологическом исследовании на половозрелых животных [13].

Исследование токсичности «Сангвиритрина» на новорожденных крысятах

Изучение токсичности субстанции «Сангвиритрина» при однократном внутрибрюшинном введении крысятам 3-4 дневного возраста показало, что введение препарата в дозах 10 и 15 мг/г не вызывало признаков интоксикации у новорожденных животных. После подсадки в гнездо у крысят была активная сосательная функция, не нарушена терморегуляция и в течение всего периода наблюдения не отмечено гибели животных. При увеличении дозы до 23 – 26 мг/кг, через 2 минуты после введения препарата у крысят отмечали учащенное дыхание, цианоз кожных покровов. При подсадке их в гнездо наблюдали отказ от сосания, снижение температуры тела и гибель 60-65% животных в течение первого часа наблюдения. Последующей гибели животных в течение всего срока наблюдения отмечено не было, при этом установлен следующий показатель LD_{50} для новорожденных крысят – $22,0 \pm 2,5$ мг/кг. Анализируя полученные данные, можно отметить, что LD_{50} при однократном внутрибрюшинном введении «Сангвиритрина» новорожденным крысятам статистически значимо не отличается от показателей LD_{50} при аналогичном способе введения крысятам 3-недельного возраста (17,6 -18,0 мг/кг), но статистически достоверно выше LD_{50} для половозрелых крыс (10,0 – 12,0 мг/кг), что может свидетельствовать о меньшей чувствительности новорожденных крысят к токсическому действию «Сангвиритрина».

При назначении новорожденным крысятам лекарственных препаратов для наружного применения в условиях системной экспозиции, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности барьерной функции кожи новорожденных (тонкость рогового слоя, обильное кровоснабжение, слабовыраженный подкожный жировой слой), в связи возможностью проявления резорбтивного действия. Это явилось обоснованием для проведения токсикологических исследований лекарственных форм «Сангвиритрина» на новорожденных крысятах [8].

Изучение токсичности лекарственных форм «Сангвиритрина» – 0,2% спиртового раствора и 1% линимента, в условиях длительных 4-недельных аппликаций показало, что исследуемые лекарственные формы не влияли на общее состояние и поведение новорожденных животных. Крысята были подвижны, активно сосали и нормально развивались. Как показали результаты исследования, в контрольных и подопытных группах проходило однотипное физическое развитие и сенсорно-двигательное созревание крысят: появление первичного волосяного покрова, отлипание ушной раковины, прорезывание резцов, открытие глаз, переворачивание на плоскости, избегание обрыва, ползание. С 18 дня жизни полностью функционировали органы чувств и появились комплексные двигательные реакции – исследовательское поведение. В условиях длительных аппликаций «Сангвиритрина» 1% линимента и 2% спиртового раствора, визуально и под лупой, не отмечено признаков раздражения кожи крысят; ни в одной из экспериментальных групп не зарегистрировано их гибели. Показатели динамики массы тела крысят опытных групп не имели статистически достоверных различий с контролем (табл. 4).

При исследовании гематологических показателей периферической крови крысят, получавших наружно «Сангвиритрин» в лекарственных формах, не установлено статистически значимых различий в количестве эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержании гемоглобина, гематокрита, гемограмм по сравнению с контролем (табл. 5).

Исследование биохимических показателей и активности некоторых ферментов сыворотки крови новорожденных крысят, получавших лекарственные формы «Сангвиритрина» для наружного применения, показало, что содержание общего холестерина, общего белка, глюкозы, мочевины и креатинина, а также активность аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, не отличались от соответствующих показателей в контроле, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препаратов на функциональное состояние печени и почек новорожденных крысят. Патоморфологические ис-

Таблица 4

Динамика массы тела новорожденных крысят (в % к исходной), получавших 0,2% спиртовой раствор и 1% линимент «Сангвиритрина»

Периоды наблюдения, недели	Группы животных			
	Контроль, 0,2% этанол	Сангвиритрин 0,2% спиртовой раствор	Контроль, плацебо линимента	Сангвиритрин 1% линимент
1	170,0±12,2	166,0±10,8	168,9±11,8	165,7±18,4
2	317,9±18,2	322,7±13,8	319,9±18,2	332,8±14,5
3	525,6±22,4	545,4±23,7	557,9±18,2	537,5±23,0
4	936,6±25,9	953,0 ±25,6	927,9±18,2	947,6±24,9

Таблица 5

Гематологические показатели новорожденных крысят при 4-недельных аппликациях «Сангвиритрина»

Группы животных	Гематологические показатели			
	Эритроциты, ·10 ^{12/л}	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, ·10 ^{9/л}	Тромбоциты, ·10 ^{9/л}
I. Контроль, 0,2% этанол	4,2±0,5	97,5±2,9	4,5±0,4	348±26
II. Сангвиритрина 0,2% спиртовой раствор	3,9±0,4	91,8±3,0	4,1±0,2	342±29
III. Контроль, плацебо линимента	3,8±0,3	85,3±1,4	4,2±0,2	318±30
IV. Сангвиритрина 1% линимент	3,9±0,4	90,4±2,1	4,7±0,4	327±25

следования, проведенные в конце 4- недельного хронического эксперимента, не выявили токсического действия изучаемых лекарственных форм «Сангвиритрина» на структуру внутренних органов крысят.

Таким образом, при токсикологическом изучении 0,2% спиртового раствора и 1% линимента «Сангвиритрина» в условиях длительных аппликаций новорожденным крысятам показана хорошая переносимость, отсутствие местнораздражающего действия и нежелательных токсических эффектов, свидетельствующих об отсутствии резорбтивного действия препаратов, в составе которых не содержатся поверхностно-активные вещества, способствующие проникновению действующего вещества в более глубокие слои кожи [15,16].

Выводы.

1. Показатели токсичности «Сангвиритрина» при однократном внутривнутрибрюшинном введении крысятам новорожденным и 3-недельного возраста существенно не различаются. В тоже время неполовозрелые крысята менее чувствительны к токсическому действию «Сангвиритрина», по сравнению с половозрелыми крысами.

2. Длительное, в течение 2 месяцев пероральное введение субстанции «Сангвиритрина» кры-

сятам 3-недельного возраста в дозе 0,5 мг/кг, не вызывало у животных повреждающего действия по всем исследованным параметрам. При введении «Сангвиритрина» в дозе 5 мг/кг у крысят наблюдали признаки интоксикации в виде снижения массы тела и нарушения функционального состояния почек.

3. Исследование лекарственных форм «Сангвиритрина» для наружного применения – 0,2% спиртовой раствор и 1% линимент на крысятах 3-недельного возраста и новорожденных в условиях хронических экспериментов показало хорошую переносимость, отсутствие местнораздражающего действия и нежелательных токсических эффектов.

4. Результаты экспериментальных токсикологических исследований послужили основанием для проведения клинических исследований указанных лекарственных форм «Сангвиритрина» в педиатрической практике, в том числе у новорожденных, где была подтверждена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, а также их высокая терапевтическая эффективность.

В настоящее время 0,2% спиртовой раствор и 1% линимент «Сангвиритрина» разрешены к медицинскому применению у детей, в том числе у новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толкачев О.Н., Савина А.А., Копылова И.Е. Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Быков В.А. Сангвиритрин: Химико-технологические исследования бензофенантридиновых алкалоидов (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 2. – С. 19.
2. Толкачев О.Н., Фатеева Т.В., Крепкова Л.В., Вичканова С.А., Бортникова В.В. Отечественные и зарубежные сангвинарин-содержащие препараты: краткая оценка (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 9. – С. 3-9.
3. Вичканова С.А., Крутикова Н.М., Фатеева Т.В. Создание высокоэффективного оригинального природного лекарственного средства Сангвиритрин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. – № 11. – С. 49- 55.
4. Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А. Лекарственные средства из растений. Сангвиритрин. Антимикробное средство. Москва, 20// АДРИС, 2009. – С. 246 -261.
5. Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М., Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Толкачев О.Н., Климахин Г.И., Сокольская Т.А. Сангвиритрин. Подарок природы человеку: научное издание. М.: «OneBook.ru». – 2015. – 164 с.
6. Бортникова В.В. Сравнительная токсикологическая характеристика и новые фармакологические свойства антимикробных и противовирусных препаратов растительного происхождения // Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Купавна. – 1988. – 21с.
7. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Арзамасцев Е.В., Шкаренков А.А. Методические подходы к доклиническому изучению безопасности лекарственных средств для применения в педиатрии // Мат. IV Международной. Конф. «Клинические исследования лекарственных средств», М., 2004. – С.31-32.
8. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Гуськова Т.А. Особенности оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2013. – № 11. – С. 70-74.
9. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 41-50.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 41-50.
11. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: «Медицинская литература», 1963. – С. 19-32.
13. Крепкова Л.В., Бортникова В.В. Доклиническое изучение безопасности антимикробного препарата сангвиритрин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 11. – С.57-63.
14. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ. Вып.13. – М. – 1973. – С.47-51.
15. Вичканова С.А. Опыт клинического применения растительного препарата сангвиритрин // Педиатрия – 2013. – № 1 – С.88-95.
16. Михеева Н.С. Разработка технологии лекарственных форм на основе арники обильственной (*Arnica follosa* Nutt.) // Дисс. канд. фарм. наук. – Москва. – 2015. – 147 с.

REFERENCES:

1. Tolkahev O.N., Savina A.A., Kopylova I.E. Okhotnikova V.F., Kachalina T.V., Bykov V.A. Sangviritrin: Chemical and technological researches benzofenanthridinovykh of alkaloids (review) // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2011; 2:19-7 (in Russian).
2. Tolkahev O.N., Fateeva T.V., Krepkova L.V., Vichkanova S.A., Bortnikova V.V. Domestic and the foreign sangvinarin-containing preparations: short assessment (review) // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. – 2015; 9: 3-9 (in Russian).
3. Vichkanova S.A., Krutikova N.M., Fateeva T.V. Creation of highly effective original natural medicine Sangviritrin // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013; 11: 49-5 (in Russian).
4. Vichkanova S.A., Kolkhir V.K., Sokol'skaya T.A., Voskoboinikova I.V., Bykov V.A. Medicines from plants. Sangviritrin. Antimicrobial means. Moscow: ADRIС; 2009 (in Russian).
5. Vichkanova S.A., Fateeva T.V., Krutikova N.M., Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Tolkahev O.N., Klimakhin G.I., Sokol'skaya T.A. Sangviritrin. Nature gift cheloveku: nauchny edition: nauchnoe izdanie. Moscow: OneBook.ru; 2015 (in Russian).
6. Bortnikova V.V. Comparative toxicological characteristic and new pharmacological properties of antimicrobial and antiviral preparations of a phyto genesis // Dr. biol. sci. diss. Kupavna: 19 (in Russian).
7. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Arzamastsev E.V., Shkarenkov A.A. Methodical approaches to preclinical studying of safety of medicines for application in pediatrics. In: Mat. The IV International. Conf. «Clinical trials of medicines». Moscow. 2004; 31-32 (in Russian).
8. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Gus'kova T.A. Features of an assessment of safety of medicines for pediatrics // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013; 11: 70-4 (in Russian).
9. Gus'kova T.A. Toksikologiya of medicines. Moscow: MDV, 2008 (in Russian).
10. Guide to carrying out preclinical researches of medicines. Part one. Moscow: Grif i K, 2012; 41-0 (in Russian).
11. Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 g. № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (in Russian).
12. Belen'kii M.L. Elements of a quantitative assessment of pharmacological effect. L.: «Meditsinskaya literatura»; 1963 (in Russian).
13. Krepkova L.V., Bortnikova V.V. Preclinical studying of safety of an antimicrobial preparation c Sangviritrin // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013; 11: 57-3 (in Russian).
14. Sidorov K.K. . About classification of toxicity of poisons at parenteral ways of introduction. Toxicology of new industrial chemicals. Vyp. Moscow; 1973; 47-1 (in Russian).
15. Vichkanova S.A. Experience of clinical application of a vegetable preparation Sangviritrin // Peditriya. 2013; 1: 88-5 (in Russian).
16. Mikheeva N.S. Development of technology of dosage forms on the basis of amica obilistvenny (*Arnica follosa* Nutt.) // Dr. farm sci. diss. Moscow: 2015 (in Russian).

V.V. Bortnikova¹, L.V. Krepkova¹, T.A. Guskova²

PRECLINICAL TOXICOLOGICAL STUDIES OF ANTIMICROBIAL DRUG «SANGUIRITRIN» IN SEXUALLY IMMATURE ANIMALS

¹ Federal state budgetary research institute «All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants», 117216, Moscow, Russian Federation

² Non-commercial Partnership of Healthcare Assistance «Scientific centre of quality control», 115191, Moscow, Russian Federation

A preclinical safety study of an antimicrobial phyto preparation «Sanguiritrin» in immature animals was carried out. It is shown that at a single intraperitoneal administration of «Sanguiritrin» to newborn baby rats and rats of 3 weeks of age, a mean lethal dose was set at a level of 22.0 ± 2.5 mg/kg and 17.6 ± 1.5 mg/kg (male), 18.0 ± 2.0 mg/kg (female), respectively. Infant rats are less sensitive to the «Sanguiritrin» toxic effect as compared to sexually mature rats (LD₅₀ 10.0-12.0 mg/kg). A long-term peroral administration (2 months) of the substance «Sanguiritrin» in a dose of 0.5 mg/kg did not have a damaging effect on 3 weeks of age rats major body organs and systems. The intake of «Sanguiritrin» in infant rats in a dose of 5 mg/kg significantly decreased their body weight and disturbed renal excretory function. Application of 0.2% alcohol solution and 1% liniment «Sanguiritrin» to the skin of newborn baby rats and 3 weeks of age rats under conditions of a chronic experiment showed a good tolerability, absence of local irritating action and undesirable toxic effects.

Keywords: preclinical toxicology studies, «Sanguiritrin», 0.2% alcohol solution and 1% liniment, 3 weeks of age rats and infant rats.

Материал поступил в редакцию 20 ноября 2015 г.