

# ТОКСИКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МАКСАРА

А. С. Саратиков, Н. С. Лившиц, Ф. И. Бурченкова, Н. Г. Кадычагова,  
Р. Р. Ахмеджанов, Л. В. Баширова<sup>1</sup>

Проведена доклиническая токсикологическая оценка нового гепатопротективного средства максара. Препарат по показателям острой токсичности относится к мало опасным; при 6-месячном введении в дозах 300, 600 и 1200 мг/кг крысам и 500 мг собакам не вызывает существенных функциональных и структурных нарушений в органах и системах животных. Максар не обладает мутагенными, аллержизирующими и иммуноотоксическими свойствами, не влияет на репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** максар, гепатопротекторы, токсикология лекарственная

### ВВЕДЕНИЕ

Максар — комплекс полифенолов ядровой древесины дальневосточного растения маакия амурская (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) — является высокоэффективным гепатопротективным и желчегонным средством, превосходящим по активности легалон и фламин [1 – 3, 9, 10]. Содержит изофлавоны (формонетин, генистеин, ретузин, маакиазин) и стильбены (развератрол, пицеатаннол, сцирпусин, маакиин) [8]. Рекомендован ФГК РФ к медицинскому применению и промышленному выпуску в лекарственной форме таблетки по 0,06 г. Защищен патентом РФ [6].

Целью настоящей работы явилось изучение острой и хронической токсичности максара, оценка его мутагенной активности, эмбриотоксических, тератогенных, аллержизирующих и иммуноотоксических свойств.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Токсичность препарата (субстанция в 1 % крахмальном геле) определяли на беспородных животных обоего пола: острую на белых мышах массой 18 – 20 г и крысах массой 200 – 220 г, хроническую — на крысах с исходной массой 180 – 200 г и собаках массой 6 – 10 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария [8]. Каждая экспериментальная группа состояла из 12 крыс и 4 собак. Препарат вводили ежедневно в течение 6 мес внутрь: крысам в эффективной (300 мг/кг), средней (600 мг/кг) и субтоксической (1200 мг/кг) дозах, собакам — 500 мг на животное (в виде таблеток). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество растворителя. О степени хронической токсичности максара судили по общему состоянию животных, динамике массы тела, показателям периферической крови (гемоглобин, эритроциты,

ретикулоциты, лейкоциты, лейкограмма, СОЭ), функциональному состоянию ЦНС (суммационно-пороговый показатель и исследовательское поведение в тесте “открытое поле”), сердца (ЭКГ во II стандартном отведении), печени (проба с нагрузкой бромсульфалеином, содержание в сыворотке крови аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы), почек (суточный диурез, pH мочи, содержание в моче глюкозы, белка, креатинина). Исследуемые показатели регистрировали до введения препарата (фон), через 1, 3 и 6 мес эксперимента. Затем через 24 ч после последнего введения препарата, животных забивали в 2 срока: сразу после окончания введения препарата и через 2 нед после его отмены; органы и ткани подвергли патологоанатомическому исследованию.

Эмбриотоксичность и тератогенность максара оценивали по результатам изучения антенатального и постнатального развития потомства, а также репродуктивной активности крыс (самцов и самок) [8]. Исследование антенатального развития проведено на 88 беременных крысах, которым вводили препарат в желудок в дозе 2000 мг/кг с 1-го по 19-й день беременности и по 750 и 250 мг/кг с 6-го по 16-й день. Воздействие на постнатальное развитие оценивали при изучении потомства от 13 самок, получавших в течение всего периода беременности максар в дозе 750 мг/кг. Влияние препарата в дозе 2000 мг/кг на репродуктивную функцию исследовали на 60 самцах (введение в течение 60 дней до скрещивания с интактными самками) и 80 самках (введение в течение 15 дней до скрещивания с интактными самцами) [8].

Для оценки мутагенной активности препарата учитывали генные мутации на индикаторных бактериях (штаммы *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 98, TA 1537, TA 1950 и TA 1534) в тесте Эймса — *Salmonella*/микросомы, хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей, доминантные летальные мутации у мышей [8].

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. С. Саратиков) Сибирского медицинского университета, Томск, 634050, Московский тракт, E-mail: albert@post.tomica.ru.

Аллергизирующие свойства определяли на мышках-самцах линии Balb/c массой 18–20 г и морских свинок массой 250–300 г. Сенсibilизацию организма выявляли *in vitro* по дегрануляции тучных клеток, получаемых из перитонеального экссудата мышей, которым в желудок вводили максар в дозах 250 и 2500 мг/кг в течение 10 дней. Для оценки реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) определяли влияние максара на Т-предшественники и Т-эффекторы ГЗТ. В первом случае сенсibilизацию организма проводили одновременно с введением препарата (в максимальной по объему введения дозе 625 мг/кг) путем подкожной инъекции взвеси эритроцитов в количестве 0,1 мл. Разрешающую дозу антигена вводили в подушечки задних лап через 5 сут после сенсibilизации организма. Для определения влияния максара на зрелые клетки-эффекторы ГЗТ его вводили однократно одновременно с инъекцией разрешающей дозы антигена. Влияние препарата на развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) оценивали по воспроизведению реакции обшей анафилаксии на морских свинок после введения им максара в дозах 250 и 2500 мг/кг в течение 10 дней; в качестве антигена использовали бычий сывороточный альбумин [8].

Иммунотоксические свойства максара исследовали на мышках линий: СВА, F1 [СВА · С57BL/6], Balb/c. Препарат вводили внутрижелудочно в дозе 250 мг/кг в течение 5 дней или 625 мг/кг однократно. Оценивали влияние максара на жизнеспособность клеток лимфоидных органов, антителиобразование, макрофагальный фагоцитоз, ГЗТ, интенсивность реакции “трансплантат против хозяина” [7, 8].

Результаты обработаны методами вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Максар при введении внутрь мышам и крысам в максимально допустимом для этих животных объеме в дозах 2500 и 3750 мг/кг соответственно не вызывал каких-либо токсических проявлений и гибели животных. Внутрибрюшинная инъекция препарата мышам в дозах 1000–2500 мг/кг сопровождалась повышением возбудимости, которое затем сменялось вялостью и гибелью животных.  $LD_{50}$  составляет 1250 (988 ÷ 1512) мг/кг. По показателям острой токсичности максар относится к веществам мало опасным (ГОСТ 12.01007–76). Выраженной видовой и половой чувствительности к нему не выявлено.

При введении субстанции максара крысам внутрь в течение 6 мес в дозах 300, 600, 1200 мг/кг не выявлено гибели животных, существенных изменений общего состояния (поведение, аппетит, выделения, шерсть, слизистые), массы тела, показателей периферической крови по сравнению с животными контрольной груп-

пы. Препарат не вызывал значительных сдвигов со стороны ЭКГ и ритма сердечных сокращений, функционального состояния ЦНС, определяемого по тестам сумационно-порогового показателя и “открытого поля”.

Судя по коэффициенту ретенции бромсульфалеина, активности аминотрансфераз, максар не оказывает неблагоприятного воздействия на функциональное состояние печени. У крыс, получавших препарат, отсутствовали изменения со стороны функции почек, сохранялся нормальный суточный диурез, близкие к норме значения рН мочи, в ней отсутствовала глюкоза, уровень белка и креатинина колебался в пределах физиологической нормы для крыс.

В экспериментах на собаках максар в дозе 500 мг не вызывал отклонений в поведении животных и показателей периферической крови.

При патоморфологическом исследовании крыс и собак не обнаружено патологических отклонений, обусловленных токсическим действием препарата, в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, сердце), во всех отделах желудочно-кишечного тракта, железах внутренней секреции (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа), кровеносных и иммунокомпетентных органах (костный мозг, селезенка, тимус, лимфатические узлы).

Максар в дозах 250, 750, 2000 мг/кг при введении внутрь крысам в различные сроки беременности не проявил эмбриотоксических и тератогенных свойств: не влиял на продолжительность беременности, пре- и постимплантационную гибель эмбрионов, количество желтых тел, мест имплантаций и живых плодов, их массу и краниокаудальный размер. Из 310 эмбрионов, подвергшихся воздействию максара, у одного плода от самки, получавшей препарат в дозе 750 мг/кг с 6 по 16 день беременности, обнаружена киста почки, чего не наблюдалось среди плодов контрольной группы. Во всех испытанных дозах препарат не влиял на число родившихся крысят, их массу, размеры, а также на смертность в течение первых 2 мес постнатального развития. Максар не нарушает репродуктивную функцию самцов и самок: число желтых тел, мест имплантаций, живых плодов, индекс беременности, число резорбций на одну самку оказались на уровне контрольных величин. Гистологический анализ репродуктивных органов самцов и самок не выявил каких-либо морфологических изменений.

Исследование мутагенной активности максара в тестах на *Salmonella* методом прямого контакта и с метаболической активацией *in vitro* (концентрации препарата 0,1–1000 мкг на чашку) и *in vivo* (с использованием мышей-самцов линии F1 [СВА · С57BL/6] в качестве промежуточного хозяина) в дозе 3500 мг/кг свидетельствует об отсутствии мутагенного эффекта препарата и продуктов его метаболизма. Учет хромосомных aberrаций клеток костного мозга мышей линии СВА через 6 и 24 ч после введения максара в же-

лудок в дозе 3500 мг/кг не выявил статистически достоверных, по отношению к контролю, изменений числа клеток с цитогенетическими нарушениями. Оценка доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей линии СВА по уровню постимплантационных потерь также не обнаружила повреждающего действия препарата в дозе 3500 мг/кг на генетические структуры половых клеток животных. Следовательно, максар не обладает мутагенными свойствами.

Максар не оказывает алергизирующего и иммунотоксического действия. Препарат не влиял на реакцию ГЗТ, не изменял показатель дегрануляции тучных клеток, способствовал снижению проявлений реакции ГНТ, не изменял жизнеспособность клеток лимфоидных органов, увеличивал клеточность тимуса, снижал клеточность костного мозга; в реакции “трансплантат против хозяина” стимулировал активность эффекторов Т-клеточных элементов донора, не влиял на продукцию АОК селезенки на фоне иммунизации опытных животных, не снижал общий титр антител, тормозил наработку антител класса G, усиливал макрофагальный фагоцитоз.

Таким образом, доклиническое токсикологическое исследование максара свидетельствует, что этот препарат обладает малой токсичностью как при однократном введении внутрь и внутрибрюшинно лабораторным животным разных видов, так и при длительном в течение 6 мес введении внутрь крысам и собакам. Препарат не вызывает отдаленных отрицательных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, алергизирующие свойства).

## ВЫВОДЫ

1. Максар при однократном введении внутрь и внутрибрюшинно мышам и крысам обладает малой токсичностью.

2. При введении максара в течение 6 мес внутрь в дозах 300, 600 и 1200 мг/кг крысам и 500 мг собакам не выявлено существенных функциональных и морфологических нарушений.

3. Препарат в дозах 250 – 2500 мг/кг не проявляет мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных, алергизирующих и иммунотоксических свойств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. И. Белобородова, А. И. Венгеровский, Р. О. Гайсаев и др., *Сиб. ж. гастроэнтерол. и гепатол.*, № 8, 46 – 48 (1999).
2. А. И. Венгеровский, Т. В. Власова, А. С. Саратиков, *Хим.-фарм. ж.*, № 3, 56 – 59 (1994).
3. А. И. Венгеровский, И. М. Седых, А. С. Саратиков, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 47 – 49 (1993).
4. Г. Ф. Лакин, *Биометрия*, Москва (1980).
5. О. Б. Максимов, О. Е. Кривошекова, Л. С. Степаненко, Л. В. Богуславская, *Химия природ. соединений*, **6**, 775 – 781 (1985).
6. О. Б. Максмов, Н. И. Кулеш, С. А. Федореев и др., *Патент РФ № 2104027 “Способ получения растительных полифенолов, обладающих гепатопротекторным действием”* (1998).
7. *Методические рекомендации по оценке иммунотоксических свойств фармакологических средств*, Москва (1992).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
9. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 8 – 11 (1995).
10. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. С. Чучалин, С. А. Федореев, *Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности. Матер. междунар. конфер. Томск, 27 – 29 июня 2000 г.* Томск (2000).

Поступила 16.10.02

## PRECLINICAL EVALUATION OF SAFETY OF THE NEW HEPATOPROTECTOR MAXAR

A. S. Saratikov<sup>1</sup>, N. S. Livshits, F. I. Burchenkova, N. G. Kadychagova, R. R. Akhmedzhanov, and L. V. Bashirova

Pharmacology Department, Siberian Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

The results of preclinical safety evaluation of the new hepatoprotector maxar showed that this drug can be classified as a low-toxicity substance with respect to acute toxicity. No significant functional and structural changes in the systems and organs of experimental animals were observed after a 6-month administration in rats (in a dose of 300, 600, and 1200 mg/kg) and in dogs (500 mg/kg). Maxar exhibited no mutagen and allergen properties, produced no immunotoxic action, and did not adversely affect the reproduction function.