

Изучение токсичности водного экстракта подмаренника настоящего

М.И. Кузнецова¹, С.В. Кузнецов¹, С.Г. Зайчикова², А.А. Бондарь²

¹Московская академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина,
Российская Федерация, Москва, 109472, ул. академика Скрябина, д. 23;

²Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

Российская Федерация, 11999, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Сергей Владимирович – кандидат ветеринарных наук, доцент. Московской академии ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина. Тел.: +7 (926) 665-88-89. E-mail: kuznetsovsergei76@yandex.ru

Кузнецова Марина Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, Московской академии ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина. Тел.: +7 (916)590-57-23. E-mail: kmi.58@mail.ru

Зайчикова Светлана Геннадьевна – доктор фармацевтических наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916)618-78-70. E-mail: ...

Бондарь Алина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (903)235-44-33. E-mail: lina09@list.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Подмаренник настоящий применяется в народной медицине. Химический состав растения представлен различными группами биологически активных веществ, которые могут оказывать антисептическое, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуностимулирующее, желчегонное, спазмолитическое и диуретическое действие.

Цель исследования – определение острой и хронической токсичности водного экстракта подмаренника настоящего на лабораторных животных с выявлением клинических и гематологических показателей.

Материал и методы. Водный экстракт травы подмаренника настоящего получали методом дробной мацерации. Анализ полученного экстракта проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIII издания (ГФ РФ XIII). Острую и хроническую токсичность изучали на белых мышах и белых крысах. О степени токсичности препарата судили по общему состоянию подопытных животных, динамике живой массы и изменению показателей периферической крови.

Результаты. Водный экстракт подмаренника настоящего при внутривенном введении лабораторным животным не изменяет клинических и гематологических показателей. Так как гибели подопытных животных не последовало, не удалось определить среднюю смертельную дозу препарата.

Заключение. Согласно полученным результатам, водный экстракт подмаренника настоящего в соответствии с классификацией химических веществ по степени опасности относится к IV классу – незначительно опасные вещества.

Ключевые слова: подмаренник настоящий, *Galium verum* L., водный экстракт, острая токсичность, хроническая токсичность, гематологические показатели.

Для цитирования: Кузнецова М.И., Кузнецов С.В., Зайчикова С.Г., Бондарь А.А. Изучение токсичности водного экстракта подмаренника настоящего. Фармация, 2018; 67 (6): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-10>

INVESTIGATION OF THE TOXICITY OF YELLOW BEDSTRAW (*GALIUM VERUM*) AQUEOUS EXTRACT

M.I. Kuznetsova¹, S.V. Kuznetsov¹, S.G. Zaichikova², A.A. Bondar²

¹K.I. Skryabin Moscow Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology; 23, Academician Skryabin St., Moscow 109472, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kuznetsov Sergey Vladimirovich – candidate of veterinary sciences, associate professor. Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA after K.I. Skryabin. Moscow, st. Academica Skryabin, 23. Tel.: +7 (916)665-88-89. E-mail: kuznetsovsergei76@yandex.ru

Kuznetsova Marina Ivanovna – candidate of biological sciences, associate professor. Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA after K.I. Skryabin. Moscow, st. Academica Skryabin, 23. Tel.: +7 (916)590-57-23. E-mail: kmi.58@mail.ru

Zaichikova Svetlana Genadyevna – doctor of pharmaceutical sciences, professor. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Moscow, st. Bolshaya Pirigovskaya, 2,4. Tel.: +7 (916)618-78-70

Bondar Alina Aexandrovnа – candidate of pharmaceutical sciences, associate professor. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Moscow, st. Bolshaya Pirigovskaya, 2,4. Tel.: +7 (903) 235-44-33. E-mail: lina09@list.ru

SUMMARY

Introduction. Yellow bedstraw (*Galium verum*) is used in folk medicine. The chemical composition of the plant is represented by various groups of biologically active substances that can have antiseptic, anti-inflammatory, analgesic, immunostimulant, choleric, spasmolytic, and diuretic activities.

Objective: to determine the acute and chronic toxicity of yellow bedstraw aqueous extract in laboratory animals, by identifying their clinical and hematological parameters.

Material and methods. The aqueous extract from yellow bedstraw herb was obtained by a fractional maceration method. The obtained extract was analyzed in accordance with the requirements of the 13th Edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Its acute and chronic toxicity was studied in albino mice and albino rats. The degree of the extract's toxicity was judged from the general condition of experimental animals and from changes in live weight and peripheral blood parameters.

Results. The yellow bedstraw aqueous extract intragastrically administered to laboratory animals did not change clinical and hematological parameters. Since the death of the experimental animals did not occur, the average lethal dose of the extract could not be determined.

Conclusion. The findings have indicated that the aqueous extract of yellow bedstraw belongs to hazard Class 4, insignificantly dangerous substances, according to the Guidance on the Classification of Hazardous Chemicals.

Key words: yellow bedstraw, *Galium verum* L., aqueous extract, acute toxicity, chronic toxicity, hematological parameters.

For citation: Kuznetsova M.I., Kuznetsov S.V., Zaichikova S.G., Bondar A.A. Investigation of the toxicity of yellow bedstraw (*Galium verum*) aqueous extract. Farmatsiya (Pharmacy), 2018; 67 (6): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-10>

Введение

Перспективное направление в развитии отечественного и зарубежного фармацевтического рынка – разработка технологии получения лекарственного растительного сырья (ЛРС) и исследование его биологической активности для создания на его основе новых лекарственных препаратов. В настоящее время в медицинской и ветеринарной практике широко применяются фитопрепараты на основе экстрактов различных растений: эхинацеи, полыни, женьшеня, плодов облепихи, календулы. Извлечения из ЛРС содержат сумму биологически активных веществ (БАВ), что позволяет получать различные виды экстрактов с любыми заданными параметрами и в различных купажных комбинациях. Несмотря на большое разнообразие лекарственных растений, не все из них широко применяются в медицинской и ветеринарной практике, так как они недостаточно изучены или малоэффективны. Поэтому актуален поиск новых источников растительного сырья и создание на их основе препаратов с высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью.

Из лекарственных растений значительный интерес представляет травянистое растение подмаренник настоящий (*Galium verum* L.) семейства мареновых (*Rubiaceae*), применяющийся только в народной медицине [1]. Химический состав растения представлен дубильными веществами,

тритерпеновыми соединениями, органическими кислотами, каротиноидами, флавоноидами (кверцетин, рутин), полисахаридами, аминокислотами, азотистыми основаниями, кумаринами, производными фенолкарбоновых кислот, пектиновыми веществами, иридоидами, макро- и микроэлементами и другими биологически активными соединениями [2–6]. Входящие в состав растения вещества могут избирательно оказывать на организм антисептическое, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуностимулирующее, желчегонное, спазмолитическое и диуретическое действие [7].

Цель исследования – определение острой и хронической токсичности водного экстракта подмаренника настоящего, выявление клинических и гематологических показателей.

Материал и методы

В задачу исследования входило изучение влияния различных доз водного экстракта подмаренника при пероральном введении на клинические и гематологические показатели, а также выявление острой и хронической токсичности на лабораторных животных при многократных введениях. Проводился мониторинг поведенческих реакций, изменения массы тела, клинических признаков, а также возможных токсических проявлений действия экстракта с целью дальнейшего применения растения в медицине и ветеринарии.

Водный экстракт травы подмаренника настоящего получали методом дробной мацерации в соответствии с ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» ГФ РФ XIII [8]. Измельченное сырье травы подмаренника настоящего помещали в мацерационный бак, заливали водой очищенной в соотношении 1:6 и настаивали в течение 12 ч при периодическом помешивании. Затем полученное извлечение сливали, растительное сырье отжимали, полученную при этом жидкость прибавляли к первоначально слитой. Шрот вновь заливали водой очищенной в соотношении 1:4 и оставляли на 6 ч, после чего вытяжку снова сливали, остаток отжимали и объединяли с ранее полученными вытяжками. В качестве консерванта к экстрагенту (воде очищенной) добавляли 0,5% хлороформа.

После завершения процесса экстрагирования полученное извлечение выдерживали при температуре 8–10°C с целью осаждения балластных веществ в течение 3 сут и фильтровали. Качество полученного водного экстракта травы подмаренника настоящего оценивали в соответствии с фармакопейными требованиями. В ЛРС и экстракте определяли содержание экстрактивных веществ [8].

Полученный водный экстракт травы подмаренника настоящего упаривали до сухого остатка. Сухой экстракт подмаренника настоящего растворяли в воде очищенной и вводили в различных дозировках лабораторным животным.

Токсичность экстракта подмаренника настоящего изучали на 58 самках и самцах белых мышей массой 18–20 г и на 60 белых крысах обоего пола живой массой 180–200 г. Животных разделили на группы по принципу аналогов. Животным подопытных групп ежедневно, однократно, внутрижелудочно вводили экстракт из расчета 0,5–2,5 мл на 1 кг массы тела (для крыс) и 0,2–1,0 мл/кг (для мышей). Животным контрольной группы в той же дозе вводили дистиллированную воду. За подопытными животными наблюдали в течение 14 сут.

Результаты и обсуждение

О степени токсичности препарата судили по общему состоянию подопытных животных, динамике живой массы и изменению показателей периферической крови. При введении мышам и крысам водного экстракта в дозах от 0,2 до 1 мл/кг и от 0,5 до 2,5 мл/кг соответственно

не наблюдалось изменений в общем состоянии и поведении подопытных животных по сравнению с животными контрольной группы (табл. 1). На протяжении всего опыта у крыс обеих групп отмечали двигательную активность, отсутствие признаков повышенной возбудимости: экспериментальные животные перемещались по клетке, охотно поедали корм, пили воду. Живая масса животных увеличилась как в подопытной, так и в контрольной группе в период эксперимента. Введение дозы экстракта свыше 1 мл/кг у мышей и 2,5 мл/кг у крыс вызывало у животных незначительное, кратковременное угнетение, взъерошенность волосяного покрова, изменение частоты дыхательных движений. Данные признаки исчезали через 4–6 ч. В ходе определе-

Таблица 1

Результаты определения острой токсичности водного экстракта подмаренника настоящего

Группа	Доза, мл/кг	Количество животных в группе	Погибло	Выжило
<i>Белые мыши</i>				
1	0,2	8	0	8
2	0,4	8	0	8
3	0,6	8	0	8
4	0,8	8	0	8
5	1,0	8	0	8
Контроль	Дистиллированная вода	8	0	8
<i>Белые крысы</i>				
1	0,5	10	0	10
2	1,0	10	0	10
3	1,5	10	0	10
4	2,0	10	0	10
5	2,5	10	0	10
Контроль	Дистиллированная вода	10	0	10

ния острой токсичности экстракта не было зарегистрировано гибели подопытных животных.

Хроническую токсичность экстракта подмаренника определяли на крысах, которым в течение 30 сут ежедневно вводили экстракт в дозе 2,5 мл/кг. Животные контрольной группы получали аналогичную дозу дистиллированной воды. В течение всего периода наблюдений у животных подопытной группы не отмечали отклонений в развитии и физиологических показателях. Согласно анализу динамики живой массы, превышение показателя массы тела контрольных крыс по сравнению с подопытными животными было незначительным (табл. 2); среднесуточный прирост массы тела у животных контрольной группы был выше такового показателя у опытных животных на 6,7%.

В ходе опыта проводили исследование крови у всех подопытных животных после введения экстракта. Как следует из результатов, основные показатели крови экспериментальных животных в подопытной и контрольной группах не выходили за пределы физио-

ной и контрольной группах наблюдалась тенденция к повышению уровня гемоглобина – на 3,6 и 6,4% соответственно.

Биохимические показатели крови находились в пределах физиологической нормы. Существенной разницы в содержании общего белка и глюкозы при многократном внутрижелудочном введении экстракта подмаренника животным из подопытной и контрольной групп не было выявлено (табл. 4). Отмечена тенденция к увеличению содержания общего белка у подопытных животных на 6,3%, у животных контрольной группы – на 10%, глюкозы – на 10 и 22,3% соответственно. Увеличение значений этих показателей находилось в пределах физиологической нормы.

Таблица 2

Живая масса белых крыс при многократном введении экстракта подмаренника настоящего (n=10)

Группа животных	Исходные данные	Масса тела в период опыта, г		
		10 сут	20 сут	30 сут
Опытная	60,0±2,0	74,0±2,5**	85,0±2,0***	99,5±6,0***
Контрольная	58,0±2,5	70,5±2,1**	84,9±1,9***	99,2±6,0***

Примечание: ** – p<0,01; *** – p<0,001

Таблица 3

Влияние водного экстракта подмаренника настоящего на гематологические показатели крыс

Группа животных	Исходные данные					
	в начале опыта			через 30 сут		
	гемоглобин, г/л	эритроциты ×10 ¹² /л	лейкоциты, ×10 ⁹ /л	гемоглобин, г/л	эритроциты, ×10 ¹² /л	лейкоциты ×10 ⁹ /л
Опытная	112,0±10,0	8,0±1,4	12,5±0,5	116,0±9,2	7,0±0,4*	13,4±1,2
Контрольная	110,0±8,0	8,4±1,2	13,0±0,5	117,0±9,2	7,6±0,5*	13,4±0,7

Примечание. * – p<0,05

логической нормы (табл. 3). Вместе с тем, в подопытной группе животных была отмечена незначительная тенденция к снижению гематологических показателей. Количество эритроцитов на 30-е сутки снизилось на 10% (в контрольной группе – на 6%), количество лейкоцитов в подопытной группе увеличилось на 4,6% (в контрольной группе – на 3,0%). В подопыт-

Таблица 4

Влияние экстракта подмаренника настоящего на содержание общего белка и глюкозы в крови крыс при многократном пероральном введении

Группа животных	Исходные данные			
	в начале опыта		через 30 сут	
	общий белок, г/л	глюкоза, ммоль/л	общий белок, г/л	глюкоза, ммоль/л
Опытная	62,50±2,00	4,50±0,30	69,60±6,00	5,00±0,25*
Контрольная	63,50±1,60	4,20±0,60	70,30±1,20*	5,20±0,30**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01

Заключение

Установлено, что водный экстракт подмаренника настоящего при внутривенном введении лабораторным животным не изменяет их клинических и гематологических показателей. Так как гибели подопытных животных не последовало, не удалось определить среднюю смертельную дозу препарата. По результатам определения острой и хронической токсичности водный экстракт подмаренника настоящего в соответствии с классификацией химических веществ по степени опасности относится к IV классу – незначительно опасные вещества (ГОСТ 12.1.007.76).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Бондарь А.А., Зайчикова С.Г., Крылова Т.Е. Изучение диагностических признаков эпидермы листа подмаренника цепкого *Galium aparine* (Rubiaceae). Научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Ботанического сада Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва, 21–22 сентября, 2016 г.). М.: 2016; 75–80.
2. Бубенчикова В.Н., Понарьина Ю.А. Содержание дубильных веществ в надземной и подземной части подмаренника настоящего. Достижения, проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики. Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию фармацевтического факультета КГМУ. Курск: КГМУ, 2006; 260–2.
3. Бубенчикова В.Н., Яцюк А.И., Дроздова А.М. и др. Исследование состава органических кислот некоторых представителей флоры Центрального Черноземья. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 16–20 апреля, г. Москва: М., 2007; 806.
4. Кондратова Ю.А., Катунина О.С., Понарьина Ю.А. Изучение каротиноидов травы подмаренника цепкого. Молодежная наука и современность. 72-я итоговая, Международная конференция студентов и молодых ученых. 2 часть. Курск: КГМУ, 2007; 129–30.
5. Понарьина Ю.А. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве подмаренника настоящего. Молодежная наука и современность. 72-я итоговая, Международная конференция студентов и молодых ученых. 2 часть. Курск: КГМУ, 2007; 146–7.

6. Старчак Ю.А. Изучение тритерпеновых соединений травы подмаренника цепкого. II Международная научная конференция молодых ученых – медиков. Сборник трудов, том 3 Курск: КГМУ, 2008; 304–5.

7. Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кирьянова О.В., Пашков А.П. Противовоспалительная активность настоя подмаренника настоящего травы. Бюллетень медицинской науки. Барнаул; изд. Алтайского гос. мед. университета, 2017; 2 (6): 11–3.

8. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Том 2. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

Поступила 12 мая 2018 г.

References

1. Bondar A.A., Zaichikova S.G., Krilova T.E. A study of the diagnostic features of the epidermis of the leaf *Galium aparine* (Rubiaceae). Scientific and Practical Conference dedicated to the 70th anniversary of the Botanical Garden of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenova (Moscow, September 21–22, 2016.). Moscow: 2016; 75–80 (in Russian).
2. Bubenchikova B.N., Ponarina Yu.A. The content of tannins in the aboveground and underground parts of the bedstraw of the present. Achievements, problems and prospects of pharmaceutical science and practice. Materials of the regional scientific and practical conference dedicated to the 40-th anniversary of the Faculty of Pharmacy of the KSMU. Kursk: KGMU, 2006; 260–2 (in Russian).
3. Bubenchikova B.N., Yatsyuk A.I., Drozdova A.M. et al. Study of the composition of organic acids of some representatives of the flora of the Central Chernozem Region. XIV Russian National Congress «Man and medicine» (Moscow, April 16–20, 2007). Moscow: 2007; 806 (in Russian).
4. Kondratova Yu.A., Katunina O.S., Ponarina Yu.A. The study of carotenoids of the grass of the bedstraw is tenacious. Development of methods for the quantitative determination of flavonoids in the grass of the present. 72-nd final, international conference of students and young scientists. Part 2. Kursk: KGMU, 2007; 129–30 (in Russian).
5. Ponarina Yu.A. Development of methods for the quantitative determination of flavonoids in the grass of the present. Development of methods for the quantitative determination of flavonoids in the grass of the present. 72-nd final, international conference of students and young scientists. Part 2. Kursk: KGMU, 2007; 146–7 (in Russian).
6. Starchak Yu.A. The study of triterpene compounds of herbal primrose grass. II International Scientific Conference of Young Medical Scientists. Collection of Works, том 3 Курск: KGMU, 2008; 304–5 (in Russian).
7. Mazko O.N., Makarova O.G., Kiryanova O.V., Pashkov A.P. The anti-inflammatory activity of the present is a lady of this herb. Bulletin of Medical Science. Barnaul, Izdatelstvo Altaiskogo GMU, 2017; 2 (6): 11–3 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIII-ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian).