

## Влияние препарата «Кумазид» на функциональное состояние внутренних органов крыс

Белоусов М.В.<sup>1</sup>, Новожеева Т.П.<sup>1</sup>, Ахмеджанов Р.Р.<sup>1</sup>, Юсубов М.С.<sup>1</sup>,  
Гурьев А.М.<sup>1</sup>, Новицкая Л.Н.<sup>1</sup>, Аминин Д.Л.<sup>2</sup>, Стоник В.А.<sup>2</sup>

## Effect of Kumazid medication on functional condition of rat's main organs and systems

Belousov M.V., Novozheyeva T.P., Akhmedzhanov R.R., Yusubov M.S.,  
Guryev A.M., Novitskaya L.N., Aminin D.L., Stonik V.A.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии ДО РАН, г. Владивосток

© Белоусов М.В., Новожеева Т.П., Ахмеджанов Р.Р. и др.

Проведено исследование влияния препарата «Кумазид» на функциональное состояние основных органов и систем при длительном (3-месячном) внутрижелудочном введении препарата экспериментальным животным. Установлено, что препарат «Кумазид» при 3-месячном курсе внутрижелудочного введения крысам в дозах 1–100 мкг/кг массы тела не оказывает достоверных изменений состояния внутренних органов лабораторных животных.

**Ключевые слова:** голотурия, тритерпеновые гликозиды, кумазид, токсичность, функциональное состояние основных органов и систем.

An investigation of Kumazid medication influence on functional condition of experimental animal main organs and systems, that were subjected to intragastric injection during three months, was made. It was determined that the Kumazid medication dosed 1–100 mkg/kg administrated to rats intragastrically during three months doesn't change internal conditions of lab animals.

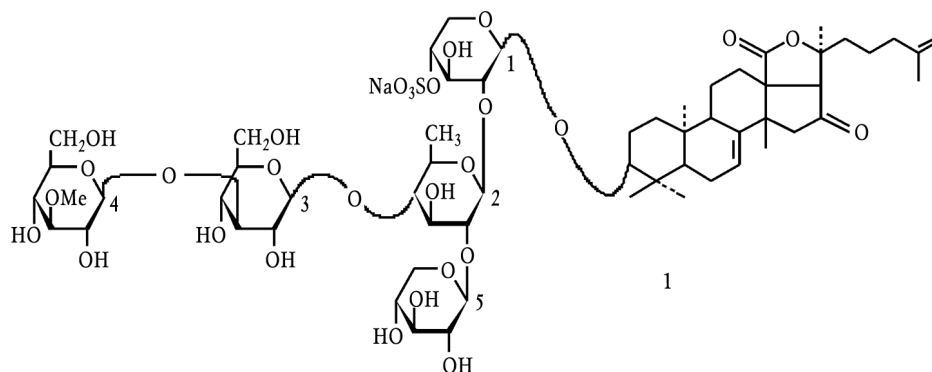
**Key words:** *Cucumaria japonica*, triterpenic glycosids, kumazid, toxicity, functional condition of rat's main organs and systems.

УДК 612.014.46:616-008.1-092.9

### Введение

На основе суммарной гликозидной фракции, выделенной из голотурии (*Cucumaria japonica*) в лаборатории морских природных соединений Тихоокеанского института биоорганической хи-

мии ДО РАН (г. Владивосток), разработан препарат «Кумазид» (рисунок) – средство для профилактической иммунотерапии, вспомогательной терапии при различных бактериальных заболеваниях и после радиотерапии в случае онкологических заболеваний [4, 7].



Химическая структура основного действующего компонента препарата «Кумазид» — кумариозида (1)

Цель работы — исследование влияния препарата «Кумазид» на функциональное состояние основных органов и систем крыс при его 3-месячном внутрижелудочном введении.

## Материал и методы

Исследование проведено на 130 белых беспородных крысах-самцах с начальной массой 195—220 г, полученных из вивария НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск), содержащихся в лабораторных условиях при свободном доступе к воде и пище. Животные были распределены случайным образом на четыре группы: 1-я группа (контрольная) получала внутрижелудочно дистиллированную воду по 1 мл на 100 г массы тела; 2-й группе вводили кумазид в дозе 1 мкг/кг массы тела; 3-й группе — 10 мкг/кг массы тела и 4-й группе — 100 мкг/кг массы тела. Препарат вводили в виде водной суспензии в желудок через зонд ежедневно, кроме воскресенья, в течение 3 мес.

О степени токсичности препарата судили по общему состоянию животных, динамике массы тела, изменениям показателей периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, ретикулоциты, лейкоцитарная формула), функционального состояния печени (по активности в сыворотке крови органоспецифических ферментов), почек (суточный диурез, pH мочи, присутствие сахара, содержание белка и креатинина в моче), сердечно-сосудистой системы (по показателям ЭКГ), центральной нервной системы (ЦНС) (по тесту

«открытого поля» определяет мышечный компонент ориентировочного рефлекса) [4]. Все исследуемые показатели регистрировали до введения препарата (фон), через 1,5 и 3 мес эксперимента.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия инверсий Манна—Уитни, определяли среднее арифметическое значение  $M$  и его стандартную ошибку  $m$ . Расчеты проводили с помощью программы Statistica for Windows 7.0.

## Результаты и обсуждение

Как контрольные, так и подопытные животные росли и развивались нормально. К концу эксперимента привес в контрольной группе составил 117 г, в опытных — 112—125 г. Различия массы тела крыс, получавших кумазид во всех дозах, по сравнению с контрольными животными в одинаковые сроки наблюдения статистически не достоверны.

Кумазид при введении в дозах 1,0 и 10 мкг/кг массы тела не вызывает достоверных отклонений в показателях периферической крови крыс через 1,5 и 3 мес эксперимента (табл. 1). При введении кумазида в дозе 100 мкг/кг массы тела через 3 мес введения наблюдаются незначительные изменения в содержании гемоглобина, эритроцитов и составе лейкоцитарной формулы (табл. 1). При этом отмеченные изменения находятся в пределах физиологической нормы [3].

Влияние препарата «Кумазид» на показатели периферической крови ( $M \pm m$ ,  $n = 8$ )

Таблица 1

Показатель	Срок, мес	Контроль	Дозировка, мкг/кг массы тела		
			1	10	100
Гемоглобин, г/л	Фон		158,20 ± 3,71		
	1,5	153,40 ± 3,05 (p = 0,33)	160,40 ± 2,78 (p = 0,11)	163,00 ± 2,65 (p = 0,03)	145,60 ± 2,78 (p = 0,08)
	3	146,90 ± 2,78 (p = 0,13)	143,00 ± 4,24 (p = 0,44)	148,90 ± 2,39 (p = 0,62)	159,00 ± 2,92 (p = 0,01)
Эритроциты, · 10 <sup>9</sup> /л	Фон		5,49 ± 0,32		
	1,5	6,27 ± 0,38 (p = 0,13)	6,38 ± 0,38 (p = 0,84)	5,56 ± 0,26 (p = 0,15)	5,37 ± 0,30 (p = 0,08)
	3	5,39 ± 0,28 (p = 0,77)	6,37 ± 0,25 (p = 0,03)	5,27 ± 0,30 (p = 0,77)	6,11 ± 0,26 (p = 0,09)
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	Фон		11,14 ± 0,58		
	1,5	10,10 ± 0,46 (p = 0,18)	11,11 ± 0,45 (p = 0,11)	10,61 ± 0,56 (p = 0,49)	11,54 ± 1,04 (p = 0,21)
	3	11,15 ± 0,57 (p = 0,92)	11,05 ± 0,37 (p = 0,92)	11,38 ± 0,61 (p = 0,77)	11,21 ± 0,38 (p = 0,92)
Ретикулоциты, ‰	Фон		33,00 ± 4,24		
	1,5	34,90 ± 3,44 (p = 0,77)	37,20 ± 4,11 (p = 0,69)	42,10 ± 5,17 (p = 0,25)	37,50 ± 3,84 (p = 0,62)
	3	42,00 ± 4,64 (p = 0,18)	31,10 ± 5,03 (p = 0,13)	35,40 ± 3,84 (p = 0,29)	40,90 ± 3,71 (p = 0,84)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	Фон		1,10 ± 0,26		
	1,5	1,00 ± 0,40 (p = 0,84)	1,20 ± 0,53 (p = 0,77)	0,90 ± 0,26 (p = 0,84)	0,70 ± 0,26 (p = 0,56)
	3	1,10 ± 0,40 (p = 1,00)	0,9 ± 0,26 (p = 0,69)	1,00 ± 0,26 (p = 0,84)	1,20 ± 0,40 (p = 0,84)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	Фон		17,70 ± 2,25		
	1,5	15,50 ± 1,86 (p = 0,44)	18,50 ± 1,19 (p = 0,18)	16,70 ± 1,19 (p = 0,62)	18,40 ± 1,06 (p = 0,18)
	3	12,40 ± 1,06 (p = 0,05)	14,40 ± 1,06 (p = 0,21)	13,40 ± 0,79 (p = 0,44)	17,00 ± 1,59 (p = 0,03)

Окончание табл. 1

Показатель	Срок, мес	Контроль	Дозировка, мкг/кг массы тела		
			1	10	100
Эозинофилы, %	Фон		0,60 ± 0,13		
	1,5	0,50 ± 0,26 (p = 0,77)	0,90 ± 0,26 (p = 0,29)	1,20 ± 0,26 (p = 0,11)	1,00 ± 0,26 (p = 0,25)
	3	0,9 ± 0,26 (p = 0,33)	1,00 ± 0,26 (p = 0,84)	1,50 ± 0,53 (p = 0,33)	1,00 ± 0,26 (p = 0,84)
Моноциты, %	Фон		6,90 ± 0,53		
	1,5	8,40 ± 0,93 (p = 0,15)	9,00 ± 0,79 (p = 0,62)	8,50 ± 1,46 (p = 0,56)	9,70 ± 1,19 (p = 0,38)
	3	9,90 ± 0,79 (p = 0,01)	12,60 ± 0,93 (p = 0,04)	8,20 ± 0,93 (p = 0,18)	8,70 ± 0,79 (p = 0,29)
Лимфоциты, %	Фон		73,60 ± 2,12		
	1,5	76,90 ± 1,59 (p = 0,21)	70,40 ± 1,45 (p = 0,01)	72,60 ± 2,52 (p = 0,15)	70,10 ± 2,25 (p = 0,02)
	3	75,80 ± 1,32 (p = 0,44)	71,10 ± 1,32 (p = 0,02)	75,80 ± 1,06 (p = 1,00)	72,90 ± 0,93 (p = 0,09)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: n – количество животных.

Введение препарата в течение 3 мес в дозах 1–100 мкг/кг массы тела не сопровождается дозозависимыми изменениями показателей ЭКГ, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния кумазида на сердце крыс в условиях хронического эксперимента.

Наблюдается некоторое увеличение двигательной активности крыс в тесте «открытое поле» от дозы препарата 100 мкг/кг массы тела по сравнению с контролем через 3 мес введения, однако показатель находится в пределах физиологической нормы. Полученные данные доказывают, что кумазид в дозах 10–100 мкг/кг массы тела не нарушает функциональное состояние ЦНС [1].

Кумазид в дозах 1–100 мкг/кг массы тела не вызывает достоверных и дозозависимых изменений активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и трансаминаз (АСТ и АЛТ) (табл. 2). Это свидетельствует об отсутствии цитолитического синдрома и синдрома холестаза у экспериментальных животных [2].

У крыс, получавших кумазид, не выявлены функциональные изменения со стороны почек. На протяжении всего эксперимента сохранялся нормальный объем выделенной за сутки мочи, близкие к норме значения pH мочи (6,0–7,0) (табл. 3). В моче отсутствовал сахар, уровень белка и креатинина колебался в пределах физиологической нормы [5, 6].

Таблица 2

Влияние препарата «Кумазид» на активность ферментов сыворотки крови крыс ( $M \pm m, n = 8$ )

Показатель	Срок, мес	Контроль	Дозировка, мкг/кг массы тела		
			1	10	100

**Белоусов М.В., Новожеева Т.П., Ахмеджанов Р.Р. и др. Влияние препарата «Кумазид» на функциональное состояние...**

			1	10	100
ЩФ, ммоль/ (ч · л)	Фон		5,03 ± 0,49		
	1,5	4,63 ± 0,38 (0,49)	5,57 ± 0,45 (0,13)	4,18 ± 0,45 (0,43)	4,89 ± 0,39 (0,62)
	3	5,86 ± 0,53 (0,11)	5,09 ± 0,42 (0,29)	5,51 ± 0,41 (0,62)	4,71 ± 0,29 (0,08)
АЛТ, ммоль/ (ч · л)	Фон		1,48 ± 0,19		
	1,5	1,22 ± 0,09 (0,25)	1,40 ± 0,11 (0,21)	1,58 ± 0,14 (0,05)	1,49 ± 0,13 (0,11)
	3	1,63 ± 0,22 (0,62)	1,13 ± 0,07 (0,03)	1,42 ± 0,18 (0,49)	1,62 ± 0,17 (0,77)
АСТ, ммоль/ (ч · л)	Фон		1,45 ± 0,12		
	1,5	1,38 ± 0,12 (0,69)	1,21 ± 0,09 (0,29)	1,28 ± 0,09 (0,49)	1,30 ± 0,10 (0,62)
	3	1,57 ± 0,15 (0,56)	1,45 ± 0,17 (0,56)	1,34 ± 0,14 (0,29)	1,63 ± 0,12 (0,77)

Таблица 3

**Влияние препарата «Кумазид» на функциональное состояние почек (M ± m, n = 8)**

Показатель	Срок, мес	Контроль	Дозировка, мкг/кг массы тела		
			1	10	100
Диурез, мл	Фон		3,93 ± 0,54		
	1,5	4,130 ± 0,290 (0,77)	4,690 ± 0,290 (0,18)	4,430 ± 0,460 (0,56)	3,870 ± 0,300 (0,56)
	3	4,410 ± 0,370 (0,56)	4,780 ± 0,450 (0,56)	4,730 ± 0,330 (0,56)	4,000 ± 0,310 (0,44)
Креатинин, г/л	Фон		0,215 ± 0,014		
	1,5	0,230 ± 0,016 (0,49)	0,251 ± 0,011 (0,33)	0,220 ± 0,006 (0,56)	0,241 ± 0,011 (0,62)
	3	0,240 ± 0,015 (0,25)	0,266 ± 0,009 (0,15)	0,257 ± 0,014 (0,38)	0,201 ± 0,013 (0,06)
Белок, г/л	Фон		0,507 ± 0,045		
	1,5	0,560 ± 0,045 (0,44)	0,511 ± 0,043 (0,44)	0,587 ± 0,034 (0,62)	0,601 ± 0,042 (0,49)
	3	0,539 ± 0,041 (0,62)	0,565 ± 0,042 (0,69)	0,642 ± 0,039 (0,09)	0,552 ± 0,034 (0,77)

**Заключение**

Таким образом, при внутрижелудочном введении кумазид не оказал токсического влияния на общее состояние, динамику массы тела, гемограмму, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, функциональное состояние печени и почек крыс в хроническом эксперименте. На основании этих данных можно утверждать, что кумазид при 3-месячном курсе введения в диапазоне доз 1—100 мкг/кг массы тела не оказывает заметного токсического действия на функциональное состояние основных органов и систем экспериментальных животных.

**Литература**

1. Балынина Е.С., Березовская И.В. Сравнительная оценка методов определения ориентировочной реакции крыс в

2. токсикологическом эксперименте // Фармакология и токсикология. 1975. № 5. С. 635—638.  
 3. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Горштейн Э.С. и др. Характеристика нарушений целостности мембран клеток печени при некоторых видах поражения органа. // Успехи гепатологии. / Под ред. А.Ф. Блюгера. Рига. 1981. Вып. 9. С. 5—24.  
 4. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. С.420.  
 5. Дроздова О.А., Авилов С.А., Калиновский А.И. и др. Новые гликозиды из голотурии *Cicumaria japonica* // Химия природ. соединений. 1993. № 2. С. 242—248.  
 6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В.В. Миньшикова. М.: Медицина, 1987.  
 7. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Онукиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии. М.: Медицина, 1991.  
 8. Aminin D.L., Agafonova I.G., Berdyshev E.V. et al. Immunomodulatory properties of cucumariosides from the edible Far-Eastern holothurian *Cicumaria japonica* // J. Med. Food. 2001. № 4: P. 127—135.

Поступила в редакцию 20.03.2008 г.

**Сведения об авторах**

**М.В. Белоусов** — д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).  
**Т.П. Новожеева** — д-р биол. наук, кафедра фармакогнозии СибГМУ (г. Томск).  
**Р.Р. Ахмеджанов** — д-р биол. наук, ЛИФТ ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).  
**М.С. Юсубов** — д-р хим. наук, профессор, кафедра химии СибГМУ (г. Томск).  
**А.М. Гурьев** — канд. фарм. наук, ассистент кафедры химии СибГМУ (г. Томск).

**Экспериментальные и клинические исследования**

*Л.Р. Мустафина* – канд. мед. наук, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

*Д.Л. Аминин* – канд. биол. наук, ТИБОХ ДО РАН (г. Владивосток).

*В.А. Стоник* – академик РАН, ТИБОХ ДО РАН (г. Владивосток).

**Для корреспонденции**

**Белусов Михаил Валерьевич**, тел./факс 56-42-30, моб. +7-913-825-17-71.