

Исследование острой токсичности таблеток Гомеовокс, покрытых оболочкой, гомеопатических

Мирошкина И. А.¹, Сорокина А. В.¹, Волкова А. В.¹, Забродина В. В.¹, Качалов К. С.¹,
Захаров А. Д.¹, Алексеева С. В.¹, Лапицкая А. С.²

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

² – ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Аннотация. Актуальность. Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования таблеток Гомеовокс гомеопатических для лечения ларингитов и нарушений голоса. Цель настоящей работы – изучение острой токсичности таблеток Гомеовокс гомеопатических. Методы. Гомеовокс вводили однократно перорально и внутривентриально мышам и крысам в максимально возможных объемах для каждого из способов введения и для каждого из видов животных, в максимально возможных концентрациях. Животные контрольных групп получили эквивалентный объем 1 % раствора крахмала. Регистрировались сроки развития интоксикации животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие проводили через 14 сут после введения препарата. Результаты. Определение средних смертельных доз не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных в условиях достижения максимально возможных концентраций и максимально допустимых объемов введения. Морфологическая картина внутренних органов, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех экспериментальных животных, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных. Заключение. Установлено, что Гомеовокс при пероральном и внутривентриальном введении является практически нетоксичным веществом и по классификации Сидорова К.К. (1973 г.) может быть отнесен к 5 классу токсичности. В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 Гомеовокс относится к 4 классу опасности для перорального способа введения.

Ключевые слова: Гомеовокс; острая токсичность; мыши; крысы

Для цитирования:

Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеева С.В., Лапицкая А.С. Исследование острой токсичности таблеток Гомеовокс, покрытых оболочкой, гомеопатических // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 1. – С. 34–41.
DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-34-41

Study of acute toxicity of the drug Homeovox

Miroshkina IA¹, Sorokina AV¹, Volkova AV¹, Zaborodina VV¹, Kachalov KS¹, Zakharov AD¹, Alekseeva SV¹, Lapitskaya AS²

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – Gabrichevsky institute of epidemiology and microbiology

Abstract. *Relevance.* Assessment of acute toxicity is a necessary stage of preclinical research of a tablets Homeovox homeopathic. *The aim* of present research is study of acute toxicity Homeovox. *Methods.* Homeovox was administered once orally and intraperitoneally to mice and rats in the maximum possible volumes for each of the administration methods and for each animal species, at the highest possible concentrations. Equivalent volume of 1 % starch solution was administered to animals of the control groups. Euthanasia and pathoanatomical dissection were performed 14 days after drug administration. Periods of animals intoxication with a detailed description of the observed clinical picture were registered. *Results.* The median fatal doses were not identified because Homeovox did not cause death of animals at introduction of the maximum allowable volumes and maximum allowable concentrations. The morphological view of the internal organs, detected during pathoanatomical dissection of all experimental animals, did not differ from that observed in control animals. *Conclusion.* It was determined that Homeovox at oral and intraperitoneal introduction concerns to practically non-toxic substances. According to classification Sidorov KK this homeopathic tablets may be related to 5th toxicity class. According to GOST 12.1.007-76 Homeovox may be related to 4th danger class.

Keywords: Homeovox; acute toxicity; mice; rats

For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zaborodina VV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV, Lapitskaya AS. Study of acute toxicity of the drug Homeovox. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):34–41. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-34-41

Введение

Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования безопасности таблеток Гомеовокс гомеопатических, предназначенных для лечения ларингитов и нарушений голоса [1].

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности таблеток Гомеовокс гомеопатических.

Задачи исследования – установить среднелетальные дозы таблеток Гомеовокс, оценить выраженность его токсического действия и переносимость при однократном пероральном и внутривентриальном введении,

зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, а также определить класс токсичности таблеток Гомеовокс.

Материалы и методы

В эксперименте использовали таблетки Гомеовокс гомеопатические, двояковыпуклой формы, покрытые белой оболочкой, без запаха, номер серии М7100100. Масса одной таблетки составляла 300 мг, состав представлен в табл. 1.

Таблица 1

Состав таблеток Гомеовокс гомеопатических 300 мг, 1 таб.

Активные вещества	Количество, мг
Aconitum napellus, C3	0,091
Arum triphyllum, C3	0,091
Ferrum phosphoricum, C3	0,091
Calendula officinalis, C3	0,091
Spongia tosta, C3	0,091
Belladonna, C3	0,091
Mercurius solubilis, C3	0,091
Hepar sulphur, C3	0,091
Kalium bichromicum, C3	0,091
Populus candicans, C3	0,091
Bryonia, C3	0,091
Вспомогательные компоненты	Количество, мг
Сахароза	73,7 мг
Лактоза	87,1 мг
Крахмал	18,3 мг
Магния стеарат	0,9 мг
Вспомогательные компоненты оболочки	Количество, мг
Акации камедь	1,0 мг
Желатин	следы
Сахароза	104,0 мг
Тальк	15,0 мг
Воск пчелиный	следы
Воск карнаубский	следы

Данный объект исследования был предоставлен ООО «Буарон». Таблетки измельчали в фарфоровой ступке, готовили суспензию Гомеовокс *ex tempore* дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала (далее суспензия Гомеовокс).

Исследование проводили на белых аутбредных мышах ($n = 48$, масса 18–20 г) и белых аутбредных крысах ($n = 48$, масса 180–220 г) обоего пола в соотношении 1:1. Все животные были получены из сертифицированных питомников и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Работы с мышами и крысами выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными [2] на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123. Животные были акклиматизированы в помещении вивария в течение 5 дней до начала проведения испытаний. Во время данного периода ежедневно проводили осмотр внешнего состояния животных, патологических отклонений у крыс и мышей не было обнаружено [2–4]. Группы животных формировали методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по исходной массе между и внутри групп в пределах одного пола не превышал $\pm 10\%$).

Гомеовокс вводили однократно в дозах: 15 г/кг перорально самкам и самцам мышей и крыс; 5 г/кг (внутрибрюшинно самкам и самцам мышей), 4 г/кг (внутрибрюшинно самкам и самцам крыс). Гомеовокс вводили в максимально возможных объёмах для каждого из способов введения и для каждого из видов животных (мыши – 0,5 мл перорально и 1 мл внутрибрюшинно; крысы – 5 мл перорально и 5 мл внутрибрюшинно), в максимально возможных для введения концентрациях суспензии, проходящих через зонд или иглу, соответственно (60 % при пероральном введении мышам, 75 % при пероральном введении крысам, 10 % при внутрибрюшинном введении мышам, 23 % при внутрибрюшинном введении крысам). Животные контрольных групп получили эквивалентный объём 1 % раствора крахмала однократно. Суспензию Гомеовокс или 1 % раствор крахмала вводили перорально с помощью металлического атравматического зонда и внутрибрюшинно с помощью одноразовых шприцов и игл (0,6×25 для мышей и 0,8×40 для крыс) [4, 5].

Далее наблюдали за животными опытных и контрольных групп в течение 14 сут. Первые 8 ч после введения препарата каждая особь находилась в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере для непрерывного визуального наблюдения. Затем животных помещали в клетки группового содержания и осматривали ежедневно утром и вечером с целью выявления их возможной гибели, а также описания их общего состояния и особенностей поведения [6]. Массу тела животных определяли с помощью электронных весов SPU 601 (OHAUS Corp., США) перед введением суспензии Гомеовокс или 1 % раствора крахмала. В первую неделю наблюдения мышей и крыс взвешивали ежедневно, со второй недели наблюдения и до окончания эксперимента – еженедельно. Суточное потребление корма и воды фиксировали до введения суспензии Гомеовокс или 1 % раствора крахмала, а также в первые, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента. Животных, павших в ходе исследования, вскрывали. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие всех животных проводили через 14 сут после введения суспензии Гомеовокс или 1 % раствора крахмала [3].

Все регистрируемые характеристики животных до и после исследования представлены в таблицах в виде частотных и/или процентных показателей или при помощи среднего, стандартного отклонения, медианы, верхней (75 %) и нижней квартили (25 %), в зависимости от типа переменной. Проверка на нормальность распределения проводилась с применением общепринятых методов (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей использовали непараметрические методы оценки. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи

t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна–Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального). При сравнении частотных показателей зависимых выборок применяли точный критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми, если значение *p* для теста было меньшим или равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении острой токсичности суспензии Гомеовокс на аутбредных белых мышах и крысах обоего пола при пероральном или внутрибрюшинном введении определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных в условиях достижения максимально возможных концентраций и максимально допустимых объёмов введения.

В ходе эксперимента у мышей, получивших Гомеовокс перорально или внутрибрюшинно, развивалась следующая клиническая картина. В течение первых 1–2 мин после введения животные были активны, перемещались по периметру камер наблюдения, периодически отмечался груминг (до 30–60 с непрерывного груминга в группе внутрибрюшинного введения). Далее, в течение 10–12 мин после введения суспензии Гомеовокс большинство животных сидело, сгорбившись. В течение данного времени не было отмечено нарушений ушного и корнеального рефлексов, рефлекс Штрауба отсутствовал. В дальнейшем периоде наблюдения за мышами, получившими Гомеовокс, отмечалось чередование активного перемещения животных в индивидуальных камерах с состоянием покоя, когда они спали, иногда просыпаясь и меняя положение тела. Мыши, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, периодически ложились на живот, вытягивали задние лапы, бока были втянуты. Во время перемещения по камерам индивидуального наблюдения животные приподнимались на лапах, стараясь не касаться животом пола. Видимые слизистые и кожные покровы у мышей данной группы были более бледными, чем у мышей после перорального введения.

Когда через 8 ч мышей перемещали в клетки группового содержания, самки, получившие Гомеовокс перорально, и самцы, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, были гиперактивны, подпрыгивали и вокализировали во время тактильного контакта. У всех мышей шерсть была взъерошена. Мыши, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, горбились, у отдельных животных бока были втянуты. Первые четверо суток наблюдения шерсть у мышей оставалась взъерошенной. В дальнейшем общее состояние животных стабилизировалось: дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители

соответствовали норме. Поведение не отличалось от обычно наблюдаемого у контрольных животных.

В ходе эксперимента у крыс при однократном пероральном или внутрибрюшинном введении суспензии Гомеовокс развивалась следующая клиническая картина. Сразу после введения препарата у животных не отмечалось снижения двигательной активности, периодически у них наблюдался груминг, у части животных дыхание было частым и поверхностным. Шерсть у животных была взъерошенной. Не было отмечено нарушений ушного и корнеального рефлексов и рефлекса Штрауба. Через 10–20 мин после введения исследуемого препарата дыхание нормализовалось, крысы спокойно сидели в своих камерах, большинство из них спали. В дальнейший период наблюдения крысы спали, иногда просыпаясь и меняя положение тела. Крысы, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, иногда во время движения втягивали животы и приподнимались на лапах, стараясь не касаться животом пола. У некоторых крыс регистрировали нетипичное положение тела в пространстве, когда животные сидели, расставив задние лапы, и пытались вылизывать место инъекции.

Когда через 8 ч крыс перемещали в клетки группового содержания, животные, получившие Гомеовокс перорально, были гиперактивны, возбужденно бегали по периметру клеток, некоторые держали хвост на весу, параллельно полу. Наблюдалась повышенная реакция на звуковые раздражители. Крысы, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, были среднеактивны, бока у данных животных были втянуты, шерсть взъерошена. Утром, к началу вторых суток после введения, повышенная двигательная активность у животных, получивших Гомеовокс перорально, ещё сохранилась, но была менее выраженной. У самцов этой группы уровень возбудимости был выше, чем у самок. У самок крыс, получивших Гомеовокс внутрибрюшинно, уровень возбудимости был выше, чем у самцов в 1-е сутки наблюдения. Первые четверо суток крысы, получившие Гомеовокс перорально, были пугливы, у них наблюдалась повышенная реакция на звуковые сигналы и тактильные контакты. Все крысы горбились, их шерсть была взъерошена. В дальнейшем, с 3–4 дня, и вплоть до окончания эксперимента, общее состояние животных стабилизировалось: дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Поведение не отличалось от обычно наблюдаемого у контрольной группы животных.

После однократного перорального или внутрибрюшинного введения мышам и крысам контрольных групп 1 % раствора крахмала (в максимально возможных объёмах) у животных не наблюдалось снижения двигательной активности. Через 2–3 мин у большинства мышей и крыс отмечали активный груминг. Через 8 ч после начала эксперимента, при

перемещении в клетки группового содержания мыши, получившие 1 % раствор крахмала внутрибрюшинно, двигались, вытягивая лапы, вокализировали при тактильном контакте. Животные данной группы были чуть сгорблены, шерсть была взъерошена. У мышей и крыс остальных контрольных групп состояние шерсти, кожи и видимых слизистых оболочек, а также реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Во всех контрольных группах не было отмечено нарушений ушного и корнеального рефлексов и рефлекса Штрауба. В течение первых суток наблюдения все животные оставались активными, охотно потребляли корм, пили воду. В дальнейшем, в течение 14-дневного наблюдения за мышами и крысами контрольных групп нарушений рефлексов и других отклонений в состоянии не было установлено.

Динамика массы. Большинство мышей, получивших Гомеовокс перорально или внутрибрюшинно, в течение 1–2 сут после введения теряли в массе (до 9–10 % от массы тела в группе внутрибрюшинного введения). Прирост массы по отношению к первоначальной массе был отрицательным. Начиная с 2–3 сут исследования масса у мышей всех опытных групп восстанавливалась (рис. 1 а–г). У мышей, получивших Гомеовокс внутрибрюшинно, показатели прироста массы тела имели отрицательное значение в течение 3–4 сут от начала эксперимента. На 7-й день эксперимента показатель прироста у самцов мышей данной группы был в 3 раза ниже, чем в контроле (рис. 1 в, г).

У самцов крыс, получивших Гомеовокс перорально в дозе 15 г/кг, показатель прироста массы на 4-й день эксперимента был на 38 % ниже, чем у контрольных животных. В остальные дни наблюдения показатели массы тела и её прироста у самок и самцов опытных крыс были на уровне контрольной группы (рис. 1 д, е). У самок и самцов крыс, получивших Гомеовокс внутрибрюшинно в дозе 4 г/кг, в течение 2 сут после введения отмечалось резкое снижение массы тела и её прироста по сравнению с контролем. Масса тела и прирост массы тела животных этой группы начинали возрастать со 2–3-х суток эксперимента. Показатели прироста массы тела достигли положительных значений только на 4–6-е сутки (рис. 1 ж, з).

К окончанию эксперимента (14-е сутки после однократного введения суспензии Гомеовокс) не было выявлено закономерных различий в показателях прироста массы тела у опытных животных по сравнению с контрольными значениями. Исключение составили самки, получившие Гомеовокс внутрибрюшинно, у которых в течение всего 14-дневного периода показатели массы тела были значимо ниже, чем в контроле.

Потребление корма и воды. В ходе наблюдений за самками и самцами мышей, получивших Гомеовокс перорально в дозе 15 мг/кг, не было выявлено закономерных различий в потреблении корма и воды с контрольной группой. Самцы мышей, получивших однократно внутрибрюшинно Гомеовокс в дозе 5 г/кг,

до введения суспензии потребляли значимо меньше корма, чем мыши контрольной группы (на 18 %). Эти различия сохранились и после введения суспензии Гомеовокс на весь период наблюдения, за исключением первых суток, когда потребление корма у опытных самцов было в 4 раза ниже значения контрольной группы. Не было выявлено закономерных различий в потреблении корма и воды самками данной группы с контрольными животными. Показатели потребления воды, регистрируемые у самок мышей после внутрибрюшинного введения препарата Гомеовокс в дозе 5 г/кг, на 1- и 7-е сутки были значимо ниже таковых у контрольной группы. Однако на 14-е сутки опытные самки пили в 1,5 раза больше воды по сравнению с животными контрольной группы, и, наоборот, потребление жидкости самцами в течение всего эксперимента было на уровне группы контроля, за исключением последнего дня, когда опытные самцы употребили на 39 % меньше жидкости, чем мыши контрольной группы (табл. 2).

В ходе наблюдений за самками и самцами крыс, получивших Гомеовокс перорально в дозе 15 мг/кг, не было выявлено закономерных различий в потреблении корма и воды с контрольной группой. Самки и самцы крыс, получивших Гомеовокс внутрибрюшинно в дозе 4 мг/кг, в 1-е сутки после введения суспензии потребляли значительно меньше корма и воды (в 3–7 раза), чем крысы контрольной группы. В последующие дни регистрации данных показателей (7- и 14-е сутки) не было выявлено закономерных различий по сравнению с контрольными значениями (см. табл. 2).

Таким образом, в показателях потребления корма и воды в опытных группах мышей и крыс к окончанию исследования не было выявлено закономерных различий с контрольными группами.

Результаты патологоанатомического вскрытия

При наружном осмотре тушек мышей и крыс, выведенных из эксперимента спустя 14 сут после однократного перорального или внутрибрюшинного введения суспензии Гомеовокс, было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности. Шерсть экспериментальных мышей и крыс была гладкой, блестящей. Выпадения или иных повреждений шерстного покрова на голове, тушке и конечностях не было обнаружено. Состояние шерсти вокруг естественных отверстий также не представляло изменений. Молочные железы самок без уплотнений на ощупь, выделений из сосков не было. Кожа мошонки самцов без повреждений и отёков. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктивы были беловато-розовыми. Зубы были сохранены у всех животных, глазные щели без особенностей. Глазное яблоко у всех мышей и крыс было характерной формы и величины, без внешних повреждений. Инъекция сосудов была умеренной. Морфологическая картина грудной и

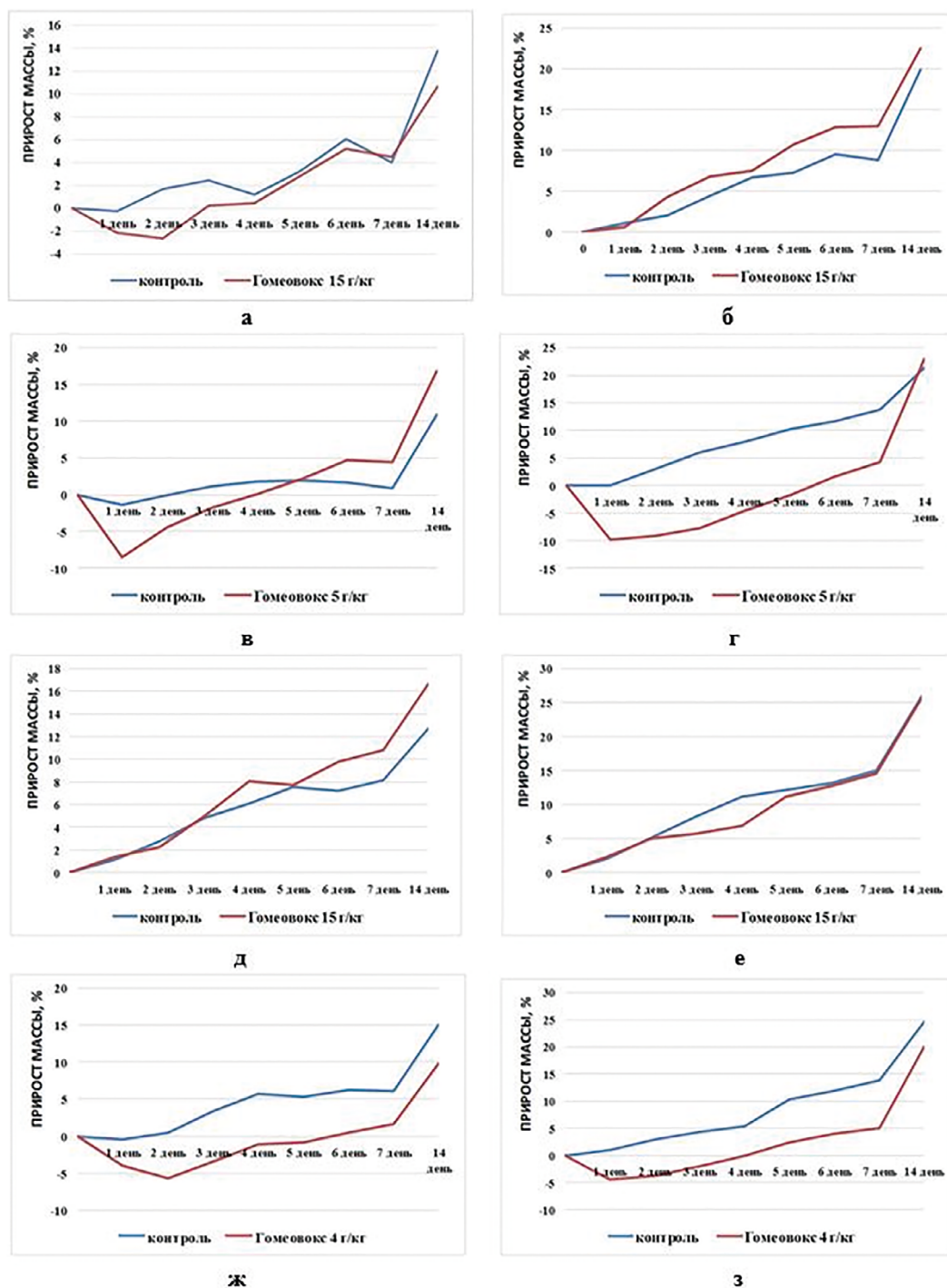


Рис. 1. Динамика прироста массы тела (%) у экспериментальных животных:

а — мыши самки после перорального введения суспензии Гомеовокс в дозе 15 г/кг; б — мыши самки после перорального введения суспензии Гомеовокс в дозе 15 г/кг; в — мыши самки после внутрибрюшинного введения суспензии Гомеовокс в дозе 5 г/кг; г — мыши самки после внутрибрюшинного введения суспензии Гомеовокс в дозе 5 г/кг; д — крысы самки после перорального введения суспензии Гомеовокс в дозе 15 г/кг; е — крысы самки после перорального введения суспензии Гомеовокс в дозе 15 г/кг; ж — крысы самки после внутрибрюшинного введения суспензии Гомеовокс в дозе 4 г/кг; з — крысы самки после внутрибрюшинного введения суспензии Гомеовокс в дозе 4 г/кг

Таблица 2

Оценка суточного потребления воды и корма у мышей и крыс в течение двух недель после введения суспензии Гомеовокс

Вид животных	Мыши							
	Корм				Вода, мл			
	до введения	1 день	7 день	14 день	до введения	1 день	7 день	14 день
Контроль <i>Per os</i> ♀	3,4 3,3÷3,4	3,4 3,2÷3,4	3,8* 3,6÷4,0	1,7* 1,5÷1,8	5,0 4,9÷5,1	6,7* 6,3÷6,9	9,1* 8,6÷9,5	4,2* 3,8÷4,5
Гомеовокс, <i>Per os</i> 15 г/кг ♀	3,2* 3,1÷3,2	2,8** 2,8÷2,9	3,3* 3,2÷3,5	3,5** 3,4÷3,8	3,3* 3,2÷3,4	7,5** 7,3÷7,7	7,5** 7,3÷8,0	10,0** 9,8÷10,7
Контроль <i>Per os</i> ♂	4,9 4,8÷4,9	6,6* 6,5÷6,9	5,3* 5,2÷5,4	4,6 4,4÷4,9	6,7 6,6÷6,8	7,5* 7,3÷7,8	10,7* 10,6÷11,0	8,2* 7,8÷8,7
Гомеовокс, <i>Per os</i> 15 г/кг ♂	4,8 4,7÷4,9	4,8* 4,8÷4,9	5,3* 4,9÷5,3	5,0 4,5÷5,0	8,4* 8,1÷8,5	8,4* 8,2÷8,5	9,3** 8,8÷9,5	8,6 7,7÷8,7
Контроль в/бр ♀	3,2 3,1÷3,3	2,5* 2,5÷2,6	3,5* 3,5÷3,5	4,0* 3,9÷4,1	5,1 5,0÷5,2	8,3* 8,2÷8,6	8,3* 8,2÷8,4	5,8* 5,7÷5,9
Гомеовокс, в/бр 5 г/кг ♀	3,7* 3,5÷3,9	1,4** 1,3÷1,4	4,3** 4,0÷4,4	4,2* 4,0÷4,2	5,1 4,8÷5,3	4,3** 4,0÷4,3	7,7** 7,3÷7,9	8,7** 8,3÷8,8
Контроль в/бр ♂	5,4 5,2÷5,6	6,0* 5,8÷6,2	6,2* 5,8÷6,5	7,7* 7,3÷8,1	7,5 7,3÷7,8	8,3* 8,1÷8,6	10,8* 10,2÷11,4	16,8* 15,8÷17,6
Гомеовокс, в/бр 5 г/кг	4,4* 4,4÷4,5	1,5** 1,4÷1,6	5,3** 5,0÷5,8	6,1** 5,6÷6,3	8,2* 8,1÷8,4	8,2 8,0÷8,6	10,7* 10,1÷11,7	10,2** 9,3÷10,6
Вид животных	Крысы							
	Корм				Вода, мл			
	до введения	1 день	7 день	14 день	до введения	1 день	7 день	14 день
Контроль <i>Per os</i> ♀	20,1 19,1÷20,5	17,1* 16,5÷17,4	16,9* 16,4÷17,6	18,6* 18,1÷19,0	31,9 30,2÷32,4	31,5 30,5÷32,2	30,4* 29,5÷31,6	34,6* 33,6÷35,3
Гомеовокс, <i>Per os</i> 15 г/кг ♀	19,4 17,9÷19,8	18,0* 16,6÷18,4	19,5** 18,5÷20,4	20,8** 20,0÷21,9	27,0 24,9÷27,5	30,3* 27,9÷30,9	36,8** 34,9÷38,6	29,5** 28,3÷31,0
Контроль <i>Per os</i> ♂	27,9 27,7÷28,3	25,0* 24,5÷25,5	23,3* 22,1÷23,7	23,3* 22,5÷23,8	39,8 39,5÷40,4	33,1* 32,5÷33,8	40,3 38,2÷41,0	36,9* 35,6÷37,7
Гомеовокс, <i>Per os</i> 15 г/кг ♂	28,4 27,8÷29,5	20,5** 19,9÷21,3	23,6* 22,4÷24,1	26,1** 24,0÷26,7	42,6* 41,8÷44,3	31,2* 30,3÷32,4	41,5* 39,5÷42,4	36,8* 33,8÷37,6
Контроль в/бр ♀	18,8 18,5÷18,9	13,5* 13,3÷13,8	17,5* 16,6÷17,9	20,3* 19,8÷20,8	24,9 24,5÷25,1	24,7 24,4÷25,3	26,6* 25,4÷27,3	32,2* 31,3÷33,0
Гомеовокс, в/бр 4 г/кг ♀	16,8* 16,5÷17,5	2,3** 2,3÷2,4	18,9* 17,7÷19,5	18,9* 18,3÷20,3	21,6* 21,2÷22,6	21,7* 21,3÷22,7	30,1** 28,2÷31,1	32,0* 31,0÷34,4
Контроль в/бр ♂	31,2 29,5÷33,1	22,9* 21,6÷24,7	27,5* 25,5÷30,3	24,9* 22,8÷27,2	43,2 40,8÷45,8	31,3* 29,5÷33,8	38,9* 36,0÷42,9	33,2* 30,3÷36,3
Гомеовокс, в/бр 4 г/кг ♂	29,7 29,2÷30,0	6,9** 6,8÷7,0	24,9* 24,6÷26,7	27,8* 26,0÷28,5	37,1* 36,5÷37,5	13,5** 13,3÷13,6	30,7** 30,3÷32,9	59,6** 55,9÷61,1

Примечания: Оценку значимости различий между выборочными средними осуществляли при условии, что статистическая совокупность включает не менее 4 наблюдений (числовых значений); * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных, получавших 1 % раствор крахмала; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

брюшной полостей, полости черепа, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевыводящей, половой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех экспериментальных мышей и крыс, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных.

Заключение

На 14-е сутки от начала эксперимента у всех животных, получивших Гомеовокс перорально или внутривентрально в указанных дозах, не было обнаружено изменений общего состояния, внешнего вида и пове-

дения по сравнению с контролем. Все мыши и крысы опытных групп активно потребляли корм и воду, набирали массу тела. Морфологическая картина внутренних органов мышей и крыс опытных групп не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных.

В результате исследования установлено, что Гомеовокс, таблетки, покрытые оболочкой, гомеопатические, при пероральном и внутривентральном введении является практически нетоксичным веществом и по классификации *Сидорова К.К.* (1973 г.) может быть отнесен к 5 классу токсичности. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 Гомеовокс относится к 4 классу опасности для перорального способа введения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошкина Ирина Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3208-198X

SPIN-код: 4697-7938

н. с. лаборатории лекарственной токсикологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Miroshkina Irina

Corresponding author

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3208-198X

SPIN code: 4697-7938

Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Сорокина Александра Валериановна

ORCID ID: 0000-0002-9600-7244

к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной
токсикологии ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт фармакологии
имени В.В. Закусова», Москва

Sorokina Aleksandra

ORCID ID: 0000-0002-9600-7244

PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Волкова Анна Валерьевна

с. н. с. лаборатории психофармакологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Volkova Anna

Senior Research Officer of laboratory of psychopharmacology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Забродина Виктория Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-8450-9853

SPIN-код: 8473-6920

к. б. н., н. с. лаборатории лекарственной
токсикологии ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт фармакологии
имени В.В. Закусова», Москва

Zabrodina Victoria

ORCID ID: 0000-0002-8450-9853

SPIN code: 8473-6920

PhD in Biology, Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Качалов Кирилл Сергеевич

SPIN-код: 2992-6789

инженер 1-й категории лаборатории
лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт фармакологии
имени В.В. Закусова», Москва

Kachalov Kirill

SPIN code: 2992-6789

Engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow; student of the pharmaceutical faculty of the Moscow medical university «Reaviz», Moscow

Захаров Алексей Дмитриевич

SPIN-код: 9013-6228

м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zakharov Aleksei

SPIN code: 9013-6228

Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Алексеева Светлана Витальевна

ORCID ID: 0000-0002-1262-6997

SPIN-код: 8985-3418

с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Alekseeva Svetlana

ORCID ID: 0000-0002-1262-6997

SPIN code: 8985-3418

Senior Research Officer of laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Лапицкая Анастасия Сергеевна

SPIN-код: 7966-8750

к. б. н., с. н. с., лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Lapitskaya Anastasiya

SPIN code: 7966-8750

PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory of diagnostics and prevention of infectious diseases MRIEM, Moscow

Литература / References

1. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Нарушения голоса в различные периоды его становления: причины и алгоритм ведения пациентов // *РМЖ. Оториноларингология*. — 2016. — № 4. — С. 217–220. [Radtsig EYu, Ermilova NV. Voice disorders at different stages of its maturation: the causes and patient management. *RMJ. Otorhinolaryngology*. 2016;(4):217–220 (In Russ).]
2. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910
3. Бельский М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii MB. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. Leningrad: Medgiz; 1963. (In Russ).]
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению

общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. — М.: Гриф и К; 2012. С. 15–17. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroi toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. P. 15–17 (In Russ).]

5. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. — М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992.]

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. — М.: Медицина; 2005. С. 41–47. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Moscow: Medicine; 2005. P. 41–47 (In Russ).]