ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

6036005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1 E-mail: crlhead@gma.n-nov.ru

Телефон: (831) 439-0943, 465-4333

Факс: (831) 465-4281

«СОГЛАСОВАНО»
ООО «ЭЙЧЭНДДИ ФАРМА»
генеральный директор
Иванов
«___» 2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ГОУ ВПО НижГМА
Минздравсоцразвития России
профессор Е.А. Шахов
«___» 2011 г.

ОТЧЕТ

Изучение острой и 14-дневной субхронической токсичности препарата Мастонол®, таблетки подъязычные гомеопатические (Общество с ограниченной ответственностью «АЛКОЙ»)

Руководитель исследования:
Зав. ЦНИЛ НижГМА
профессор И.В. Мухина

Нижний Новгород - 2011 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель: Тихобразова О.П., к.б.н., ст.н.с. ЦНИЛ НижГМА

Должность, степень, звание	ФИО	Обязанности в исследовании	Контакты
Зав. отделом морфологии, к.б.н., доцент	Снопова Л.Б.	Организация проведения патоморфологических исследований, написание заключительного отчета по разделу: «Гистологическое исследование внутренних органов»	(831) 4654192
Ст. научный сотрудник отдела морфологии, к.б.н.	Жемарина Н.Н.	Проведение патоморфологических исследований, написание заключительного отчета по разделам «Макроскопическое исследование», «Местно-раздражающее действие»	(831) 4654192
Ст. научный сотрудник отдела биохимии, к.б.н., доцент	Соловьева Т.И.	Организация проведения биохимических исследований, написание заключительного отчета по разделу: «Биохимические показатели крови»	(831) 4654281
Ст. научный сотрудник экспериментального моделирования, к.б.н.	Миронов А.А.	Организация и проведение физиологических и патофизиологических исследований, острой и хронической токсичности, написание заключительного отчета по разделам: «Острая токсичность», «Масса тела, температура, поведение, оценка функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, состояния почек, детоксикационной функции печени»	(831) 4654333
Лаборант-исследователь:	Левина Л.М.	Обеспечение условий содержания животных	(831) 4654281
Врач-ветеринар	Куковица Г.Н.	Организация поступления животных, учет и ежедневная оценка условий содержания и здоровья животных в виварии	(831) 4654281

Оглавление

РЕФЕРАТ 5
1 ВВЕДЕНИЕ 6
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 8
2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОТНЫХ И УСЛОВИЙ ИХ СОДЕРЖАНИЯ 8
2.2 ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ 9
2.3 ПРОЦЕДУРА ВВЕДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА 9
2.4 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 9
2.5 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 10
2.6 ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДИКИ 10
2.7 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ 13
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 14
3.1 ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 14
4.1.1. ДАННЫЕ НЕКРОПСИИ 15
4.1.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 16
4.2. ИЗУЧЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 17
4.2.1. ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА КРЫС 17
4.2.2. ИЗМЕНЕНИЕ РЕКТАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КРЫС 17
4.2.3. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС У КРЫС 17
4.2.4. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС 17
4.2.5. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК 17
4.2.6. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ 17
4.2.7. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ 17
4.2.8. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ 18
4.2.9. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА МИЕЛОГРАММУ 18
4.2.10. МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС 18
4.2.11. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС 19
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 22
6. СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 23
ПРИЛОЖЕНИЕ 24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление систолическое
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СОП – стандартная операционная процедура
СПП – суммационно-пороговый показатель
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма

M – male
F – female

РЕФЕРАТ

Отчет изложен на 34 страницах машинописного текста, включая Приложение, содержит 18 таблиц, список литературы состоит из 13 литературных источников.

Ключевые слова: Мастопол®, безопасность, острая токсичность, субхроническая токсичность, доклинические испытания.

В отчете представлены результаты экспериментальных исследований общей токсичности (острой и 14-дневной субхронической) препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические производства Общества с ограниченной ответственностью «АЛКОЙ» (далее по тексту **ООО «АЛКОЙ»**), серия 010110, годен до 02.2013.

Показано, что препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические производства ООО «АЛКОЙ», не оказывает выраженного общетоксического действия при изученных дозах и пути поступления в организм экспериментальных животных, не обладает местно-раздражающим действием.

1 ВВЕДЕНИЕ

На доклиническое изучение разработчиком предоставлен препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические производства ООО «АЛКОЙ» (125364, Москва, проезд Досфлота, дом 2, стр. 1), серия 010110, годен до 02.2013.

Данное исследование было проведено с целью изучения общей токсичности препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические

Торговое название препарата

Мастопол®

Лекарственная форма.

Таблетки подъязычные гомеопатические.

Состав (на одну таблетку)

Активные компоненты

Conium maculatum (Conium) (ГФГ*, 2003 г)	С6 0,075 г
Thuja occidentalis (Thuja) (ФС 42-0084-02, ГФГ, 2004 г)	С6 0,075 г
Hydrastis canadensis (Hydrastis) (ГФГ, 2000 г)	С3 0,075 г
Calcium fluoratum (ГФГ, 2004 г)	С6 0,075 г
Вспомогательные компоненты	
[лактоза моногидрат (ГФ X, ст. 589; Евр.Ф.),	0,282 г
крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78, сорт «Экстра»; BP/USP),	0,015 г
кальция стеарат (ТУ 6-09-17-317-96; Евр.Ф. /USP)]	0,003 г
Масса таблетки	**0,300 г**

Описание

Таблетки белого, белого с сероватым или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с риской.

Фармакотерапевтическая группа

Гомеопатическое средство

Фармакологические свойства

Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Показания к применению

В комплексном лечении фиброзно-кистозной мастопатии, мастодинии.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к отдельным компонентам препарата. Возраст до 18 лет. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Препарат не применяют при лечении злокачественных заболеваний молочной железы.

Применение при беременности и в период лактации

Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

Способ применения и дозы

По 1 таблетке 3 раза в день под язык до полного растворения за полчаса до еды или через 1 час после еды. Курс лечения – 8 недель. Возможно повторение курса по согласованию с врачом.

Побочное действие

До настоящего времени информация о случаях побочных эффектов не поступала. Возможны аллергические реакции.

Передозировка

Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими лекарственными средствами.

Особые указания

При приеме гомеопатических препаратов может отмечаться временное обострение симптомов. В этом случае следует обратиться к врачу.

При отсутствии терапевтического эффекта в течение 50 дней, а также появлении побочных эффектов, следует обратиться к врачу.

Применение препарата проводят строго по назначению и под наблюдением врача-маммолога.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать

с механизмами

Не влияет

Форма выпуска

Таблетки подъязычные гомеопатические.

По 15, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банку полимерную с полимерной крышкой для упаковки витаминов и лекарственных средств. Каждую банку вместе с инструкцией помещают в пачку из картона.

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 или 20 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Отпуск из аптек

По рецепту.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в соответствии со следующими нормативными документами:

1) Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г «Об обращении лекарственных средств».
2) Приказ МЗиСР РФ № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».
3) Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М: Медицина, 2005. – 832 с.

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОТНЫХ И УСЛОВИЙ ИХ СОДЕРЖАНИЯ

В экспериментах были использованы следующие тест-системы:

- половозрелые белые беспородные мыши, массой 20±3 г;
- половозрелые самцы и самки крыс линии Вистар, массой 195±5 г;

Источник животных - Питомник «Филиал Андреевка ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН».

Карантин/адаптация. Прибывшие животные до начала исследования были помещены в отдельную комнату на период адаптации (14 дней). Во время этого периода у животных контролировали проявление отклонений в состоянии здоровья согласно Стандартной операционной процедуре (СОП) «Прием животных, карантин, адаптация».

Распределение по группам. Животных распределяли по группам случайным образом, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 20% от средней массы животных одного пола.

Идентификация. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, в соответствии с которым животному ставилась метка либо проколом ушной раковины, либо окраской красителями (эозин и метиленовый синий) поверхности хвоста по разработанным схемам. На этикетке клетки определенного цвета указывали группу, номер животного, метку, код исследования, руководителя.

Содержание и уход. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, данным в руководстве Guide *for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press.* Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП.

В комнате содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: температура окружающего воздуха 18-24^{o}C; относительная влажность 14-70%; автоматическая смена 12-ти часового светового периода (06.00-18.00 – день, 18.00-06.00 – ночь); 100% вентилирование без рециркуляции со сменой воздуха 7-12 объемов комнаты в час.

Крыс содержали в поликарбонатных клетках на подстиле площадью 2150 см^2 по 7-8 животных на клетку.

В качестве подстилки использовались опилки деревьев нехвойных пород, стерилизованные в сухожаровом шкафу.

Комбикорм полнорационный для лабораторных животных ПК-120-1 и К-122, производимый ООО «Лабораторснаб», давался *ad libitum* в кормовое углубление крышки клетки (табл. 1).

Таблица 1 Состав комбикорма ПК-120-1 для лабораторных мышей и крыс (экструдированный) (Сертификат соответствия № РОСС RU.nO81.B00113). ГОСТ Р50258-92

В состав корма входят	Показатели качества	
1. Ячмень	1. Сырой протеин	22,8 %
2.Овес	2. Обменная энергия	272,3 ккал
3.Пшеница	3. Сырая клетчатка	3,9 %
4.Шрот подсолнечниковый	4. Сырой жир	3,87 %
5. Рыбная мука	5. Кормовые единицы	123,2
6. Мясокостная мука	6. Р	0,76 %
7. Масло растительное нерафинированное	7. Натрий хлористый	0,34 %
8. Дрожжи кормовые	8. Лизин	1,31 %
9. Костная кормовая мука	9. Мет.+Цист.	0,9 %
10.Соль поваренная	10. Са	1,2%
11 .Премикс минерально-витаминный	11. Медь	80,600 мг/кг
12.Отруби пшеничные	12. Цинк	10,2,14 мг/кг
13.Сухое молоко	13. Кобальт	0,334 мг/кг
14.Эндокс	14. Йод	1,050 мг/кг
	15. Марганец	600,14 мг/кг
	16 Железо	120,640мг/кг

Корм сбалансирован по аминокислотному составу, минеральным веществам и витаминам, изготовлен из высококачественных компонентов. Проведены лабораторные исследования на токсичность. Корм не токсичен. Экологически чистый продукт.

Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавированных питьевых бутылочках.

Не было контаминации подстилки, корма и воды, способной повлиять на результаты исследования. В лаборатории проводится периодический анализ воды, подстилки и корма на микробиологическую контаминацию.

2.2 ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Эксперименты проводились в летнее время года (июнь-июль 2011 г.).

2.3 ПРОЦЕДУРА ВВЕДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА

Для оценки острой и субхронической токсичности изучено действие исследуемого препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, производства ООО «АЛКОЙ», при внутрижелудочном введении.

Измельченные навески таблеток вводились внутрижелудочно в крахмальной взвеси с помощью металлического атравматического зонда.

2.4 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Определение параметров острой токсичности проводилось с использованием двухэтапного метода. На первом этапе устанавливалась ориентировочная $ЛД_{50}$ методом Кербера и Миллера, либо Дейхмана и Лебланка. На втором этапе определялись точные показатели $ЛД_{16}$, $ЛД_{50 \pm m}$, $ЛД_{84}$ методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону.

Для определения показателей острой токсичности исследуемые препараты вводили мышам обоего пола в несколько приемов с интервалом 30-40 минут. Навески препарата взвешивали

отдельно для каждого животного. Контрольным животным вводили водную суспензию крахмала.
Диапазон исследуемых доз 2-4-8-12-16-20 г/кг.

2.5 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Расчет дозировок велся по готовой лекарственной форме. Максимальная суточная доза Мастопола® для человека составляет 900 мг (или 12,8 мг/кг при массе тела 70 кг). Эквитерапевтическая доза препарата для крыс составляет 12,8х39/6,5=77,1 мг/кг/сут. На одну крысу массой 200 г требуется 15,42 мг. В исследовании использовались две дозировки: максимальная эквитерапевтическая и 10-кратная терапевтическая, соответственно, 77,1 мг/кг и 771,0 мг/кг.

Исследования выполнены на 3 группах животных (n=150):

1. Контроль (n=15 самцы и 15 самки);
2. Мастопол® (ООО «АЛКОЙ») 77,1 мг/кг (n=15 самцы и 15 самки);
3. Мастопол® (ООО «АЛКОЙ») 771,0 мг/кг (n=15 самцы и 15 самки);

Введение препарата осуществляли ежедневно в течение 14 дней. После окончания эксперимента крысы всех групп были подвергнуты эвтаназии в CO_2 камере и направлены на вскрытие и патоморфологическое исследование внутренних органов и костного мозга. Часть животных (по 5 особей каждого пола из каждой экспериментальной группы) была оставлена после окончания введения для наблюдения и определения интегральных параметров.

На протяжении эксперимента отмечали:

- Общее состояние (динамика массы тела, ректальная температура). Общее состояние оценивалось при ежедневном осмотре животных. Взвешивание, измерение ректальной температуры, потребления воды и корма выполнялось раз в неделю;
- Поведение крыс (двигательная и исследовательская активность);
- Гематологические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула);
- Биохимические показатели и активность ферментов сыворотки крови (общий белок, креатинин, мочевина, глюкоза, общие липиды, холестерин, билирубин общий и связанный, активность щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспартат- и аланинаминотрансфераз, кальций, калий, натрий).
- Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс (ЭКГ-исследование во II стандартном отведении, систолическое давление);
- Функциональное состояние ЦНС крыс (суммационно-подпороговый показатель);
- Функциональную активность почек крыс (по анализу мочи);

2.6 ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДИКИ

Кровь для исследования указанных гематологических и биохимических показателей брали из подъязычной вены крысы в объеме 1,0-1,5 мл. Забор крови у животных осуществлялся после 14–15-часового голодания в одно и то же время суток (9.00-11.00) в соответствии с СОП лаборатории.

Для гистологического исследования экспериментальный материал фиксируют в 10% нейтральном формалине, обезвоживают в спиртах восходящей концентрации и заливают в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм получают на микротоме Leica SM 2000R, окрашивают гематоксилином и эозином и рассматривают с помощью микроскопа Leica DMLS. Видеоизображения получают на видеосистеме с помощью CCD-камеры.

Вес тела определяли с помощью весов CAS AD-05H (Korea). Точность используемых весов верифицирована до начала исследования. Взвешивание животных проводится в соответствии с СОП лаборатории.

Измерение ректальной температуры животных проводился с помощью электротермометра медицинского ТПЭМ-1 в соответствии с СОП лаборатории.

Детоксицирующую функцию печени оценивали по продолжительности наркотического (гексеналового) сна. Крысе вводили внутрибрюшинно 2% раствор гексенала в дозе 90 мг/кг. Регистрировали в минутах время наступления наркоза (переход в боковое положение тела) и выхода из наркоза (переворачивание).

Уровень гемоглобина определяли гемиглобинцианидным методом.

Определение гематокрита проводили в микрогематокрите, представляющем собой стеклянную капиллярную трубку, разделенную на 100 равных частей. Кончик микрогематокрита помещали в пробу крови ниже уровня поверхности. После заполнения трубки кровью ее кончик запаивали в пламени горелки. Трубку центрифугировали 30 мин при 3 000 об/мин. Определяли процентное содержание красных клеток крови.

Для подсчета эритроцитов в видалевскую пипетку набирали 0,4 мл физиологического раствора хлорида натрия, затем 20 мкл крови, и тщательно перемешивали. Полученным раствором заполняли камеру Горяева, которую помещали под микроскоп Leica SM 2000R (объектив 8^X, окуляр 10^X или 15^X). Проводили подсчет количества эритроцитов в пяти больших квадратах камеры Горяева и вычисляли содержание эритроцитов в крови по формуле.

Для определения СОЭ кровь смешивали в соотношении 4:1 с физиологическим раствором хлорида натрия, содержащим цитрат натрия. Полученный раствор набирали в капиллярную пипетку. Через 1 час по делениям на капиллярной пипетке определяли высоту освободившегося от эритроцитов столбика плазмы.

Для подсчета лейкоцитов в серологическую пробирку помещали 0,4 мл 3–5% уксусной кислоты, окрашенной метиленовым синим, добавляли 20 мкл крови, перемешивали. Подсчет лейкоцитов проводили под микроскопом Leica SM 2000R в камере Горяева.

Для подсчета лейкоцитарной формулы крови мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимзе. Подсчет клеток производили под микроскопом «Leica SM 2000R» с применением иммерсионного масла.

Для подсчета тромбоцитов использовали метод Фонио. Капилляром Панченкова набирали 14% раствор сульфата магния и вносили в видалевскую пробирку, добавляли кровь. Содержимое хорошо перемешивали, готовили мазки, фиксировали и окрашивали также, как для подсчета лейкограммы. Время окраски увеличивали до 2–3 часов. Под микроскопом Leica SM 2000R подсчитывали количество тромбоцитов на 1000 эритроцитов.

Для подсчета ретикулоцитов в видалевскую пробирку помещали каплю краски (хлорид натрия, метиленовый синий, азур-1) и каплю крови, хорошо перемешивали и оставляли на 2–3 часа для прокрашивания. Делали мазок, высушивали его и подсчитывали количество ретикулоцитов на 1000 эритроцитов.

При исследовании биохимических показателей использовали биохимический анализатор CHEM-7 (Erba Lachema)

Функциональное состояние нервной системы оценивалось по:

- поведенческим реакциям («открытое поле»);
- исследованию суммационной способности ЦНС.

Тестирование общей двигательной активности, ориентировочно-исследовательской активности, эмоционального состояния животных проводили в установке «открытое поле».

Установка представляет собой круглую камеру, диаметром 120 см с металлическими стенками высотой 28 см. Пол изготовлен из белого пластика, на нем черной краской нанесена решетка, делящая его на 25 равных квадратов со стороной 20 см. Лампы накаливания (6 ламп по 60 Вт) располагались по кругу диаметром 60 см на высоте 80 см от поверхности поля. Освещенность площадки во время опыта 200 Лк. Животное помещалось в центральный квадрат, наблюдение за ним велось с помощью видеокамеры. Программно подсчитывалось количество отдельных поведенческих актов в течение 5 минут тестирования.

Регистрировали следующие поведенческие показатели крыс:

- Вертикальная двигательная активность (ВДА), отражающая ориентировочно-исследовательское поведение животных;
- Горизонтальная двигательная активность (ГДА), отражающая общую двигательную активность крыс.

Для оценки эмоционального состояния крыс использовали следующие показатели:

- Продолжительность реакции замирания, с;
- Длительность реакции груминга, с;
- Длительность реакции принюхивания, с.

При исследовании суммационной способности ЦНС крысу фиксировали. Подводили электроды к задним конечностям крысы. При равномерном увеличении подаваемого напряжения со скоростью 1–2 V/c определяли порог возбудимости (отдергивание лапки).

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по электрокардиографическим показателям (электрокардиограф Полиспектр-12 «Нейрософт») и систолическому давлению крови. Крыс помещали в специальные пеналы. ЭКГ и артериальное давление (АД) регистрировали спустя несколько минут при стабилизации показателей. ЭКГ регистрировали во 2-ом стандартном отведении.

АД регистрировали в хвостовой артерии крысы с помощью пьезоэлектрического датчика и манжетки соответствующего размера через несколько минут после помещения животного на термостатированный коврик, обеспечивающий поддержание температуры в пределах 26–27°С.
Исследование мочи включало определение:

- Удельный вес.
- Реакция (pH).
- Микроскопия осадка.
- Белок.
- Глюкоза.
- Кетоновые тела.
- Билирубин
- Эритроциты
- Лейкоциты

Местно-раздражающее действие изучалось в патоморфологических исследованиях места введения препарата при многократном применении и после его отмены.

Патоморфологическому исследованию подлежали все животные через 14 дней после введения препарата.

Патоморфологическое исследование включало в себя:

- некропсию,
- макроскопическое исследование,

- взвешивание (точность используемых весов была верифицирована до начала исследования).
- гистологическое исследование внутренних органов.

Некропсия выполнялась под непосредственным наблюдением патоморфолога. После эвтаназии (CO_2-камера) животные тщательно обследовались на предмет наружных патологических признаков.

Проводилось исследование состояния грудной и брюшной полости и макро- и микроскопическое исследование внутренних органов.

Ряд органов подвергается взвешиванию и определению массовых коэффициентов:

1. Сердце.
2. Легкие без трахеи.
3. Тимус.
4. Печень.
5. Селезенка.
6. Почки.
7. Надпочечники.
8. Головной мозг.
9. Желудок
10. Семенники.
11. Яичники.

Органы, изъятые для макроскопического исследования:

1. Лимфатические узлы.
2. Щитовидная железа.
3. Тимус
4. Аорта.
5. Сердце.
6. Гортань.
7. Трахея.
8. Легкие с бронхами (два).
9. Пищевод.
10. Желудок
11. Тонкий кишечник.
12. Толстый кишечник.
13. Печень.
14. Поджелудочная железа.
15. Селезенка.
16. Почки (две).
17. Надпочечники.
18. Мочевой пузырь
19. Головной мозг.
20. Семенники.
21. Яичники.
22. Матка

Органы, изъятые для микроскопического исследования:

1. Головной мозг.
2. Аорта.
3. Сердце.
4. Легкие с бронхами, трахея.
5. Печень.
6. Почки (две).
7. Надпочечники (два).
8. Лимфатические узлы
9. Селезенка.
10. Тимус.
11. Пищевод.
12. Желудок.
13. Кишечник.
14. Поджелудочная железа.
15. Щитовидная железа.
16. Семенники.
17. Яичники.

2.7 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (SEM) либо среднеквадратичное отклонение (SD). Полученные результаты были обработаны на IBM PC/AT с помощью пакетов прикладных программ Statistica 5.5. Вероятность различий показателей средних в группах определяли с использованием критерия t-Стьюдента, Фишера, Уилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Для определения показателей острой токсичности исследуемый препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, (ООО «АЛКОЙ») водили мышам обоего пола внутрижелудочно в дозах от 2 г/кг до 20 г/кг по готовой лекарственной форме. В расчетах использовали метод пробит-анализа по Литчфилду-Вилкоксону.

При внутрижелудочном введении гомеопатических таблеток Мастопол® в дозах до 20 г/кг **летальных эффектов достичь не удалось**

Ниже приведены данные о влиянии препарата на массу тела экспериментальных животных.

Таблица 2 Влияние препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, (ООО «АЛКОЙ») (M± SEM)

Время наблюдения	Группы животных			
	Контроль		Мастопол®	
	M	F	M	F
Фон	20,7±1,0	20,9±2,9	21,1±2,1	21,4±1,8
14 дней	23,2±2,3	22,8±1,7	23,5±2,8	22,8±1,2

Как видно из таблицы 2 животные из опытных групп прибавляли в весе в течение всего периода наблюдения. Различий в приросте массы тела по сравнению с контрольной группой не выявлено.

После окончания эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии для определения массовых коэффициентов органов и патоморфологического исследования.

Таблица 3 Массовые коэффициенты (МК) органов у белых мышей при однократном внутрижелудочном введении препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, (ООО «АЛКОЙ»)

МК	Исследуемые группы и пол	
	Мастопол®	
	M	F
Сердце	3,3±0,05	3,6±0,4
Легкие с трахеей	6,5±0,4	6,4±0,3
Тимус	0,98±0,03	0,96±0,06
Печень	37,9±1,3	37,3±1,4
Селезенка	3,78±0,2	3,85±0,12
Почки	9,6±0,5	9,8±0,7
Надпочечники	0,19±0,02	0,16±0,03
Головной мозг	16,2±0,5	16,8±0,55
Яички или яичники	4,2±0,03	0,26±0,04

4.1.1. ДАННЫЕ НЕКРОПСИИ

По данным вскрытия и макроскопического исследования изучаемых органов, различий между животными, получившими различные дозы препарата, не установлено.

При внешнем осмотре шерсть была блестящей, опрятного вида. Очагов облысения не наблюдалось.

Выделения из естественных отверстий отсутствовали. Передние и задние конечности изменений не представляли. Деформации конечностей не наблюдалось. Зубы были сохранены. Видимые слизистые оболочки были бледными, блестящими, гладкими.

При осмотре грудной и брюшной полостей нарушений в положении внутренних органов не отмечалось.

Листки плевры, перикарда и брюшины были тонкими, блестящими, гладкими.

Подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы имели овальную или округлую форму, однородный розоватый или слегка желтоватый цвет. Плотность умеренная.

Тимус имел треугольную форму, беловатый цвет и умеренно плотную консистенцию.

Диаметр аорты был равномерным на всем протяжении. Интима аорты была гладкой, блестящей, беловатой окраски. Величина и форма сердца изменений не представляли. Мышца сердца была умеренно плотной, равномерно коричневатой окраски. Клапаны сердца были тонкими, гладкими, блестящими. В полостях сердца содержалось небольшое количество жидкой крови.

Легкие спадались при вскрытии грудной клетки. Величина и форма не были изменены относительно нормальных. Поверхность легких имела однородную бледно-розовую окраску. Ткань легких была пушистой на ощупь. Просвет трахеи и крупных бронхов был широким. Слизистая оболочка - блестящей, бледно-розовой, гладкой.

Слизистая пищевода была блестящей, гладкой, бледного цвета. Величина и форма желудка не были изменены относительно нормальных. Слизистая желудка была блестящей, гладкой, розоватого цвета, **не отмечалось признаков местно-раздражающего действия препарата**. Просвет желудка был заполнен пищевым содержимым. Просвет 12-перстной кишки не был изменен относительно нормального, слизистая кишки была блестящей, гладкой, бледно-розовой. Слизистая оболочка тонкой кишки была также бледно-розовой, блестящей, гладкой. Слизистая оболочка толстой кишки имела слегка сероватый оттенок, была гладкой, блестящей.

Форма и величина печени не были изменены относительно нормальных. Поверхность печени была гладкой, однородной темно-красной окраски. Ткань печени на разрезе была темно-красной. Капсула печени была тонкой, прозрачной. Консистенция печени имела обычную плотность.

Форма поджелудочной железы изменений не представляла. Железа имела дольчатое строение, бледно-розовую окраску и умеренно плотную консистенцию.

Размеры и форма селезенки не были изменены относительно нормальных. Поверхность селезенки имела однородную темно-вишневую окраску, была гладкой. Консистенция селезенки была умеренно плотной. На разрезе органа выделялись сероватые мелкоклеточные фолликулы.

Величина и форма почек так же не были изменены относительно нормальных. Капсула почек легко снималась. Поверхность была гладкой, однородно коричневато-сероватого цвета. На

разрезе органа корковое и мозговое вещество хорошо различимы. Консистенция почек была умеренно плотной.

Надпочечники имели округлую форму, беловато-желтую окраску и умеренно плотную консистенцию. На разрезе отчетливо выделялось темно-коричневое мозговое вещество.

Мочевой пузырь был заполнен прозрачной, светлой мочой. Слизистая оболочка мочевого пузыря была гладкой, блестящей, бледной окраски.

Форма, размеры и плотность яичек/яичников не отличались от контроля.

Оболочки головного мозга были тонкими, прозрачными. Вещество мозга было чуть плотноватым на ощупь, поверхность мозга была гладкой. На фронтальных размерах расширения желудочков не наблюдалось.

4.1.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

В результате изучения острой токсичности препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, ООО «АЛКОЙ» (серия 011010, годен до 02.2013 г.), было показано, что в остром эксперименте при внутрижелудочном введении исследуемого препарата в дозах до 20 г/кг, летальных эффектов достичь не удалось. Общее состояние и поведение животных носили нормальный характер и не отличались от таковых у животных из контрольных групп. Данные некропсии продемонстрировали, что препараты не вызывают у животных патологических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов, введение препаратов не сопровождается местно-раздражающим действием.

Результаты исследования острой токсичности позволяют отнести Мастопол® к 6 классу относительно безвредных лекарственных веществ (H. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975, 427 p.) (табл. 4) или к IV классу мало токсичных соединений (ГОСТ 12.1.007-76).

Таблица 4 Степени токсичности лекарственных препаратов (по Hodge и Sterner)

Степень токсичности	Термин	$ЛД_{50}$, однократно per os, мыши, крысы (мг/кг)	$ЛД_{50}$, однократно **в/в** и **в/м**, мыши, крысы (мг/кг)
1	Чрезвычайно токсично	< 1	<0,1
2	Высокотоксично	1-50	0,1-0,5
3	Умереннотоксично	50-500	5-50
4	Малотоксично	500-5000	50-500
5	Практически нетоксично	5000-15000	500-1500
6	Относительно безвредно	> 15000	> 1500

Таблица 5 Степени токсичности лекарственных препаратов (по ГОСТ 12.1.007-76)

Показатель: Отнесение вредного вещества к классу опасности производят по показателю, значение которого соответствует наиболее высокому классу опасности.	**Классы токсичности**			
	I (чрезвычайно опасные)	**II (высоко опасные)**	**III (умеренно опасные)**	**IV (малоопасные)**
ЛД 50 (пероральная), мг/кг Летальная доза 50 = средняя смертельная доза = гибель половины подопытных животных	менее 15	15–150	151–5000	более 5000

4.2. ИЗУЧЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ

4.2.1. ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА КРЫС

Не было обнаружено изменения массы тела крыс относительно фоновых значений ни в одной из сравниваемых групп.

Для учета потребления воды и пищи крысы высаживались в обменные клетки фирмы «Tecniplast Gazzada» на сутки (Приложение, табл.1). Не отмечалось изменения потребления воды в группах животных, получавших исследуемый препарат, относительно контроля.

4.2.2. ИЗМЕНЕНИЕ РЕКТАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КРЫС

Сравнение данных измерения ректальной температуры не выявило достоверных различий между опытными и контрольной группой животных. (Приложение, табл. 2). Препараты не вызывали повышения температуры тела.

4.2.3. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС У КРЫС

Из таблицы 3 Приложения видно, что введение препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ»), в течение 14 дней ни в одной из исследованных групп не выявило достоверных изменений по порогу возбудимости крыс относительно контрольной группы.

Показатели теста «открытое поле» также не выявили достоверных отличий между группами в течение всего наблюдаемого периода (Приложение, табл.4).

4.2.4. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС

Уровень АД в опытных группах не выявил достоверных изменений по сравнению с контролем. ЧСС оставалась стабильной на протяжении всего эксперимента.

Высота и длительность QRS-комплекса, длительность интервала PQ, вольтаж зубца Т были в пределах видовой нормы. Данные, полученные при измерении систолического давления и регистрации ЭКГ, приведены в Приложении, табл.5.

4.2.5. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Данные по анализу мочи представлены в Приложении, табл.6. Отсутствовали в моче: глюкоза, белок, кетоновые тела, билирубин. Достоверных различий с контрольной серией не выявлено.

Анализ результатов измерения клубочковой фильтрации, как одного из важных процессов в почке, отражающих ее функциональное состояние, не выявил достоверных изменений относительно контроля (Приложение, табл.7).

4.2.6. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Данные гематологических исследований представлены в Приложении, табл. 8, 9. Достоверных изменений относительно контрольной группы не выявлено.

4.2.7. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

Изучение показателей свертываемости периферической крови крыс не выявило каких-либо различий с контролем (Приложение, табл.10).

4.2.8. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

Изучение основных биохимических показателей сыворотки крови не выявило негативных изменений при действии препарата на функцию печени, почек (Приложение, табл.11).

4.2.9. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА МИЕЛОГРАММУ

При микроскопическом исследовании, костный мозг бедренной кости крыс содержал круглоядерные клетки, нейтрофильные и эозинофильные миелоциты, полинуклеарные нейтрофилы и эозинофилы, нормобласты и гигантские клетки (табл. 12). Основная масса клеток костного мозга состояла из круглоядерных клеток, полинуклеаров и переходных форм. Одноядерные клетки достаточно разнообразны, ядра их мелкие, расположены центрально или эксцентрично, в ряде случаев полностью заполняли клетку. Полинуклеарные формы чаще нейтрофильны. Эозинофильная грануляция хорошо выражена. Нормобласты имели типичные ядра и протоплазму.

Патологических сдвигов костномозгового кроветворения не отмечалось.

4.2.10. МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС

По результатам макроскопического исследования органов различий между группами не установлено, в связи с чем, данные некропсии крыс представлены как средние для всех групп.

При наружном осмотре крысы правильного телосложения, удовлетворительного питания, выделений из естественных отверстий не обнаружено. Шерсть блестящая, очагов облысения не определяется, зубы сохранены. Видимые слизистые оболочки бледной окраски, блестящие. Половые органы самцов развиты правильно, деформации или отека конечностей нет.

Грудная и брюшная полости выпота не содержали. Правильное положение внутренних органов грудной и брюшной полостей. Париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие.

Подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы овальной формы, бледно-желтого или розоватого цвета, с гладкой поверхностью, тонкой капсулой, не спаяны между собой и подлежащими тканями. При разрезе поверхность среза однородной окраски.

Щитовидная железа красноватого цвета, обычной величины и формы, умеренно плотной консистенции.

Тимус треугольной формы, беловатого цвета, умеренно плотной консистенции, обычных размеров.

Интима аорты гладкая, блестящая, беловатого цвета. Диаметр аорты не изменен. Листки перикарда тонкие, прозрачные, гладкие. Величина и форма сердца обычные. В правом и левом желудочках содержится незначительное количество темной жидкой крови. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Мышца сердца на разрезе однородной вишнево-коричневатой окраски, умеренно плотная.

Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледного цвета. Легкие воздушные, без уплотнений на ощупь, бледно-розовой окраски. Имеются участки полнокровия.
Слизистая пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета.

Желудок обычной величины и формы, заполнен пищевым содержимым. Слизистые оболочки желудка не отличались от оболочки желудка контрольных групп животных и были – складчатые, розовые, блестящие. **Местно-раздражающего действия препарата не выявлено.**

Слизистая оболочка тонкого кишечника бледно-розового цвета, блестящая, гладкая.

Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящая, гладкая.

Форма и величина печени изменений не представляют. Поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Поджелудочная железа плоской формы, бледно-розового цвета, дольчатая, умеренно плотной консистенции.

Селезенка обычной формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. На разрезе на темно-красном фоне селезенки видны мелкие сероватого цвета фолликулы.

Величина и форма почек не изменены. Поверхность почек коричневатого цвета, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая. На разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

Надпочечники округлой формы, бледно-желтого цвета, с гладкой поверхностью, умеренно плотные. На разрезе четко выделяется темно окрашенное мозговое вещество.

Мочевой пузырь заполнен прозрачной мочой. Слизистая оболочка пузыря гладкая, блестящая, бледной окраски.

Оболочки головного мозга тонкие, прозрачные. Вещество мозга обычной плотности, поверхность мозга гладкая. На фронтальных разрезах мозга отчетливо выделяются серое и белое вещество. Желудочки мозга обычной величины, расширения нет.

Яичники (у самок). Овальные, плотные, гроздевидные, серо-розового цвета, компактные. Яички (самцы) беловатого цвета, нормального размера.

Матка (у самок). Двураздельная. Поверхность гладкая. Цвет желтовато-розовый. Плотная. Полость без содержимого. Рога тонкие, длинные.

Данные по определению массовых коэффициентов внутренних органов представлены в Приложении, табл.13.

4.2.11. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС

Головной мозг. Структура коры больших полушарий головного мозга не нарушена, очагов выпадения нейронов не выявлено. Сосуды мозговых оболочек умеренно полнокровные. Признаков острого или хронического нарушения функции нейронов не обнаружено. Ядра нейронов коры светлые, ядерная мембрана тонкая, ядрышки четкие. В цитоплазме определялось достаточное количество хроматофильной зернистости Ниссля: пылевидной в цитоплазме нейронов 2–3-го слоев и более крупной – в цитоплазме нейронов 5-го слоя коры больших полушарий. Нейроны разных ядерных образований среднего и продолговатого мозга содержат крупные глыбки тигроида, ядра нервных и глиальных клеток не изменены – ядерная мембрана тонкая, содержание хроматина нормальное, ядрышки четкие.

Аорта. Клетки эндотелия внутренней оболочки аорты с четкими ядрами, везикулами. Деструкций эластических волокон средней оболочки не обнаружено.

Сердце. Состояло из плотно расположенных пучков мышечных волокон, равномерно окрашенных эозином. Поперечная исчерченность миофибрилл во всех отделах сердца отчетливая, ядра кардиомиоцитов содержат достаточное количество хроматина, ядерная оболочка тонкая. Избыточного разрастания стромы не выявлено.

Верхние дыхательные пути и легкие. Эпителий гортани, трахеи, крупных бронхов не изменен, ядра четкие. В просвете бронхиол и бронхов разного калибра, альвеол не определялось какого-либо содержимого. Ядра альвеолярного эпителия четкие, цитоплазма оксифильная. Эпителий внутрилегочных бронхов без изменений. Острые воспалительные изменения легочной ткани отсутствовали.

Печень. Имела характерное дольчатое строение. Границы гепатоцитов отчетливые, цитоплазма сильно зернистая, оксифильная. Ядра содержат четкие ядрышки и достаточное количество хроматина. Ядерная мембрана тонкая. Синусоиды печени полнокровные. Соединительная ткань стромы слабо выражена.

Почки. Капилляры клубочков и интерстициальной ткани почек полнокровные, цитоплазма эпителия проксимальных канальцев почек оксифильная, клеточные границы различимы, ядра нефроэпителия светлые, четкие. Просветы канальцев коркового и мозгового вещества чистые, узкие.

Надпочечники. Все зоны коры надпочечников отчетливо выражены, клеточные ядра содержат достаточное количество хроматина. Клетки мозгового вещества крупные, овальной формы, объединенные в гроздья и тяжи. Сосуды коры и мозгового вещества надпочечников полнокровны.

Лимфатические узлы. Снаружи узел покрыт соединительнотканной капсулой, внутрь отходят тонкие соединительнотканные трабекулы, анастомозирующие между собой в глубоких частях узла. В узле различается периферически расположенное более плотное корковое вещество, состоящее из многочисленных лимфатических фолликулов с герминативными центрами, паракортикальная зона и центральное более светлое мозговое вещество, образованное мозговыми тяжами и синусами. Лимфоретикулярные элементы лимфатических узлов с четкими ядрами. Отмечается полнокровие сосудов.

Селезенка. Хорошо выраженная белая пульпа с крупными фолликулами. В красной пульпе и венозных синусах видны очаги кроветворения с единичными мегакариоцитами. Строма представлена редкими тонкими трабекулами, идущими вглубь органа.

Тимус. Имел выраженное дольчатое строение. Корковое вещество долек заполнено лимфоцитами и тимоцитами. Мозговое вещество тимуса содержало меньшее количество лимфоцитов, а также светлые эпителиальные клетки. Строма тимуса умеренно полнокровна.

Пищевод. Дефектов многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой пищевода не выявлено.

Желудок. Слизистая оболочка безжелезистой части желудка выстлана многослойным плоским эпителием. Покровный эпителий слизистой тела желудка образован слизистыми цилиндрическими клетками, дефектов эпителиальной выстилки нет. Главные и обкладочные клетки желез тела желудка не изменены. **Местно-раздражающего действия препарата не выявлено.**

Тонкий кишечник – слизистая тонкого кишечника образует кишечные ворсинки, покрытые однослойным призматическим эпителием. В собственной пластинке слизистой оболочки расположены крипты. В эпителии содержится большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизистый секрет.

Поджелудочная железа. Дольчатое строение поджелудочной железы сохранено. Клетки островков Лангерганса содержат светлые, четкие ядра, цитоплазма слабо оксифильная. Эпителиальные клетки внешнесекреторной части железы базофильные, ядра, расположенные в средней части, четкие, с достаточным количеством хроматина Сосуды стромы поджелудочной железы умеренно полнокровные.

Щитовидная железа. Фолликулы щитовидной железы заполнены небольшим количеством оксифильного, слабовакуолизированного коллоида. Эпителий фолликулов обычной высоты, ядра четкие. Сосуды стромы умеренно полнокровные.

Семенники - в дольках семенника определяются извитые канальцы, ограниченные базальной мембраной, в которых располагаются поддерживающие и сперматогенные клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки. Сперматогенные клетки представлены стволовыми клетками, сперматогониями, сперматоцитами, сперматидами и сперматозоидами. В зависимости от стадии сперматогенеза на каждом отрезке канальца наблюдается определенный набор клеток. Эпителий семенных канальцев и интерстициальные клетки не изменены. Ядра четкие. Между извитыми канальцами расположены тонкие прослойки рыхлой соединительной ткани.

Яичники – корковое вещество представлено многочисленными фолликулами разной степени зрелости. Определяются примордиальные и растущие фолликулы, атретические тела и желтые тела. В мозговом веществе отмечаются полнокровные сосуды.

Таким образом, многократное внутрижелудочное введение препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ»), в дозах, превышающих терапевтические, не вызывает нарушений функционального состояния основных органов и систем организма.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На доклиническое изучение разработчиком предоставлен препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические производства ООО «АЛКОЙ»

Данное исследование было проведено с целью изучения общей токсичности препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические производства ООО «АЛКОЙ»

В отчете представлены данные по доклиническому исследованию препарата по параметрам острой, субхронической 14 дневной токсичности и местно-раздражающего действия.

В экспериментах были использованы следующие тест-системы: белые беспородные половозрелые мыши и крысы линии Вистар, самцы и самки.

Для оценки токсичности изучено действие исследуемого препарата при однократном и многократном внутрижелудочном введении в течение 14 дней.

Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические, ООО «АЛКОЙ» (серия 011010, годен до 02.2013 г.), в дозах до 20 г/кг, летальных эффектов достигнуто не было. Общее состояние и поведение животных носили нормальный характер и не отличались от таковых у животных из контрольных групп. Данные некропсии продемонстрировали, что препараты не вызывают у животных патологических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов, их однократное введение не сопровождается местно-раздражающим действием в месте введения (слизистая оболочка желудка).

Результаты исследования острой токсичности позволяют отнести Мастопол® к 6 классу относительно безвредных лекарственных веществ (H. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975, 427 p.) (табл. 6) или к IV классу мало токсичных соединений (ГОСТ 12.1.007-76).

Результаты изучения субхронической токсичности препарата Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (производства ООО «АЛКОЙ») показали, что его многократное применение в дозах, превышающих терапевтические в 10 раз, в течение 14 суток не вызывает нарушений функционального состояния основных органов и систем организма. **Местно-раздражающего действия в месте введения (слизистая оболочка желудка) не выявлено.**

Таким образом, проведенные исследования показали, что препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (производства ООО «АЛКОЙ») не оказывает общетоксического действия при изученных дозах и пути введения.

Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (производства ООО «АЛКОЙ») для клинического изучения.

6. СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая лабораторная аналитика /под ред. В.В. Меньшикова. М.: Агат-Мед, 2003.- 816 с.
2. Микроскопическая техника /под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л.Перовой. М.: «Медицина», 1996. – 544 с.
3. Бейли Н. Статистические методы в биологии. - М. – Мир. – 1963. - 271 стр.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Материалы и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М.. - Высшая школа. – 1991. - 397 стр.
5. Биохимические методы исследования в клинике. Справочник. (Под ред. акад. АМН СССР А.А. Покровского). - М. – Медицина. – 1969. - 256 стр.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М. – Медицина. – 1974. - 143 стр.
7. Додсон Р., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. - М. – Мир. – 1991. - 543 стр.
8. Кикрем Г. Б., Харабад Жах-ЯН Я. Показатели биологической нормы для лабораторных животных. - Ростов-на-Дону. – 1978. - 95 стр.
9. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). РД 64-126-91. - М. – 1992. - 79 с.
10. Проблемы нормы в токсикологии (Под ред. проф. И.М. Трахтенберга). - М. – Медицина. – 1991. - 203 стр.
11. Лабораторные методы исследования в клинике (под ред. проф. Меньшикова В.В.). - М. – Медицина. – 1987. - 282 стр.
12. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Под ред. Р.У.Хабриева). - М. – Медицина. -2005. - 827 с.
13. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: под ред. Н. Тица / Перевод с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М: Из-во «Лабинформ», 1997.-960с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на массу тела белых крыс (г) (M ± SD)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Масса тела, г						
Фон	194,6±3,2	197,8±4,7	195,0±4,8	198,4±4,9	196,8±4,2	195,0±4,7
7 дней	203,9±3,6	202,7±3,7	203,6±3,2	202,2±3,1	203,8±4,0	204,1±4,9
14 дней	210,8±3,8	209,6±4,8	209,7±3,8	209,5±4,9	210,8±4,8	211,4±5,0
Потребление корма, г						
Фон	18,8±1,9	19,7±2,4	18,2±1,8	17,3±1,8	17,7±1,9	19,9±2,2
7 дней	17,7±2,2	18,7±1,8	18,3±2,2	19,2±1,9	19,1±2,3	18,7±1,7
14 дней	17,4±2,5	18,5±2,0	19,3±2,5	19,7±2,1	17,5±2,0	17,8±1,9
Потребление воды, мл						
Фон	17,4±1,7	18,6±1,7	19,2±2,0	18,1±2,0	19,7±1,7	17,1±1,7
7 дней	18,6±1,9	19,9±1,9	17,8±1,5	17,6±1,6	19,7±1,9	18,8±1,7
14 дней	18,0±2,1	17,3±2,3	17,1±2,2	19,8±1,9	18,8±2,2	17,9±1,8

Таблица 2 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на ректальную температуру (^{o}C) (M ± SD)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Фон	36,9±0,29	36,8±0,32	36,8±0,35	36,7±0,28	36,8±0,37	36,8±0,28
7 дней	36,7±0,31	36,5±0,29	37,0±0,30	36,8±0,27	36,7±0,33	36,7±0,28
14 дней	36,7±0,38	36,7±0,36	36,8±0,38	36,7±0,35	36,8±0,27	36,6±0,34

Таблица 3 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на порог возбудимости (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Фон	8,8±0,59	8,7±0,88	9,3±0,35	9,4±0,89	9,4±0,98	8,8±0,45
14 дней	9,3±0,72	8,8±0,53	9,1±0,83	8,8±0,66	9,2±0,83	9,3±0,40

Таблица 4 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на показатели поведения крыс в тесте «открытое поле» (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов)						
Фон	59,2±6,8	58,5±5,7	59,1±4,5	60,6±7,6	60,8±6,9	60,1±7,1
14 дней	59,7±5,3	58,1±4,6	58,6±4,2	59,5±5,1	59,5±6,6	59,4±6,9
Вертикальная активность (количество вертикальных стоек)						
Фон	8,3±1,3	8,5±2,2	8,4±1,5	8,8±2,2	8,5±1,5	8,9±2,3
14 дней	8,3±1,4	8,5±1,7	8,8±1,6	8,9±2,0	8,7±1,4	8,9±2,0
Длительность груминга, с						
Фон	33,7±4,89	33,5±5,55	32,7±3,64	31,3±4,40	32,6±5,52	32,7±4,41
14 дней	30,4±4,77	34,3±5,29	34,1±4,50	33,0±4,38	31,2±3,11	32,0±4,62
Длительность реакции замирания, с						
Фон	49,6±8,1	49,2±7,7	45,4±7,1	49,9±7,7	46,1±5,4	47,8±8,8
14 дней	48,6±8,9	49,5±8,1	48,1±8,0	47,8±7,2	46,3±5,9	46,8±7,9
Длительность реакции принюхивания, с						
Фон	45,8±8,9	45,9±5,7	50,0±7,0	46,9±5,5	49,3±8,8	50,2±6,9
14 дней	45,8±8,4	47,2±7,9	49,6±6,6	48,6±8,9	45,1±7,9	49,9±6,5

Таблица 5 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на показатели сердечно-сосудистой системы (M ± SD)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	M	F	M	F	M
Систолическое артериальное давление (мм рт,ст)						
Фон	113±7,2	114±6,5	115±7,4	112±6,5	115±4,6	115±5,1
14 дней	113±4,5	113±4,1	115±5,5	114±5,2	114±5,6	114±4,7
ЧСС (уд/мин)						
Фон	489±2,1	486±1,8	487±2,3	486±2,1	488±1,9	484±1,6
14 дней	488±1,6	488±2,4	483±1,9	487±1,8	484±2,4	483±1,3
P, мВ						
Фон	0,14±0,009	0,16±0,008	0,14±0,008	0,15±0,003	0,08±0,008	0,12±0,015
14 дней	0,12±0,014	0,15±0,008	0,15±0,005	0,11±0,019	0,12±0,006	0,16±0,018
R, мВ						
Фон	1,34±0,13	1,23±0,14	1,27±0,13	1,23±0,08	1,25±0,15	1,34±0,11
14 дней	1,25±0,16	1,32±0,09	1,33±0,10	1,24±0,14	1,22±0,14	1,23±0,07
S, мВ						
Фон	50,5±5,2	45,7±5,4	47,0±7,3	50,8±5,4	47,2±8,9	46,7±5,9
14 дней	47,4±6,1	47,1±6,3	48,1±6,2	48,1±5,6	47,8±5,9	49,4±7,3
T, мВ						
Фон	45,6±5,3	48,7±6,9	47,1±8,6	48,3±6,3	46,8±5,3	50,4±8,2
14 дней	49,7±8,1	45,1±6,9	46,5±5,2	46,5±7,4	45,3±5,9	45,5±8,5
PQ, мс						
Фон	49,0±8,6	47,7±6,0	50,8±8,6	46,1±7,0	48,1±8,6	46,3±8,8
14 дней	47,4±5,6	47,6±5,4	50,0±8,0	50,4±8,4	50,9±7,8	48,4±8,8
QT, мс						
Фон	45,3±5,7	50,5±7,2	45,9±7,2	48,5±6,0	50,3±5,4	47,3±7,5
14 дней	48,2±6,2	46,0±8,9	49,7±7,1	45,9±5,9	46,3±6,9	46,4±8,7

Таблица 6 Результаты анализа мочи при введении препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	M	F	M	F	M
pH						
Фон	6,1±0,2	6,2±0,1	6,2±0,2	6,0±0,2	6,1±0,2	6,3±0,1
14 дней	6,1±0,1	6,3±0,1	6,1±0,2	6,4±0,1	6,4±0,1	6,4±0,1
Удельный вес, г/мл						
Фон	1,046±0,003	1,037±0,002	1,038±0,002	1,041±0,003	1,038±0,001	1,037±0,004
14 дней	1,036±0,002	1,045±0,002	1,045±0,003	1,048±0,001	1,050±0,002	1,049±0,002
Лейкоциты, кол-во в поле зрения						
Фон	0-1	0-1	1-2	0-2	0-0	0-2
14 дней	0-2	0-2	0-2	1-1	1-0	0-0
Эритроциты, кол-во в поле зрения						
Фон	0-0	1-2	0-0	0-0	0-0	0-1
14 дней	0-0	0-2	1-1	0-1	0-2	0-1

Таблица 7 Результаты анализа клубочковой фильтрации при введении препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Диурез за 18 ч, мл						
Фон	2,37±0,14	2,37±0,12	2,32±0,17	2,40±0,16	2,43±0,17	2,41±0,10
14 дней	2,44±0,12	2,36±0,12	2,42±0,16	2,39±0,16	2,36±0,15	2,32±0,16
Клиренс креатинина, мл/мин						
Фон	0,347±0,020	0,318±0,019	0,327±0,018	0,340±0,022	0,333±0,021	0,323±0,017
14 дней	0,328±0,021	0,345±0,022	0,342±0,022	0,350±0,021	0,323±0,021	0,346±0,021

Таблица 8 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на морфологический состав крови (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	F	M	F	M	F	M
Гемоглобин, г/л						
Фон	143,2±1,7	143,4±2,0	144,2±1,0	143,5±1,7	142,5±1,1	144,6±1,1
14 дней	144,5±1,3	143,6±2,1	144,9±2,0	143,3±2,1	142,1±1,9	142,9±1,1
Эритроциты, $x10^{12}$/л						
Фон	7,4±0,2	7,5±0,3	7,4±0,3	7,7±0,2	7,5±0,2	7,6±0,3
14 дней	7,6±0,2	7,5±0,2	7,6±0,2	7,3±0,2	7,4±0,3	7,7±0,3
Лейкоциты, x108/л						
Фон	8,2±1,2	8,4±0,5	7,7±1,2	7,7±0,6	7,5±1,1	7,7±1,3
14 дней	8,2±0,7	8,4±1,4	7,7±0,7	8,1±0,8	7,9±0,5	8,2±0,5
Тромбоциты, x108/л						
Фон	636±23	633±34	638±32	644±29	635±35	639±33
14 дней	644±25	640±30	626±25	626±27	639±27	630±26
СОЭ, мм/ч						
Фон	4,1±0,5	4,2±0,3	4,3±0,4	4,3±0,2	4,1±0,3	4,3±0,4
14 дней	4,4±0,4	4,1±0,3	4,3±0,3	4,0±0,4	4,1±0,2	4,2±0,1

Таблица 96 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на лейкоцитарную формулу крови (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Палочкоядерные нейтрофилы, %						
Ф о н	0,97±0,08	1,03±0,10	0,97±0,11	1,34±0,10	0,95±0,09	1,32±0,09
14 дней	1,29±0,12	1,18±0,11	1,31±0,10	1,13±0,10	1,30±0,08	1,29±0,11
Сегментоядерные нейтрофилы, %						
Ф о н	33,5±0,5	33,9±1,3	33,7±0,6	33,3±1,1	33,7±0,6	33,2±1,0
14 дней	34,3±1,3	33,8±0,9	33,6±0,6	33,4±0,7	33,2±0,6	33,9±0,7
Базофилы, %						
Фон	0	0	0	0	0	0
14 дней	0	0	0	0	0	0
Эозинофилы, %						
Ф о н	1,2±0,3	1,3±0,4	1,8±0,5	1,3±0,4	1,7±0,4	1,8±0,5
14 дней	1,3±0,2	1,6±0,2	1,4±0,3	1,9±0,5	1,6±0,3	1,9±0,3
Моноциты, %						
Ф о н	47,0±1,08	2,3±1,18	2,0±1,18	2,4±1,18	2,4±1,21	2,4±1,24
14 дней	2,2±1,09	2,1±1,16	1,9±1,13	1,9±1,14	2,3±1,08	2,4±1,18
Лимфоциты, %						
Ф о н	61,4±1,4	65,9±1,8	62,4±1,7	65,2±0,7	64,9±0,7	64,8±0,6
14 дней	63,5±1,2	61,0±2,0	63,0±0,8	60,6±0,5	64,7±0,6	60,4±0,8

Таблица 10 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на показатели свертываемости крови (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	M	F	M	F	M
Начало свертывания, с						
Фон	59,3±1,20	60,3±1,02	57,5±1,03	58,9±0,98	59,7±1,26	59,5±1,01
14 дней	58,1±1,04	60,2±1,32	57,6±1,06	57,6±1,07	58,0±1,16	58,6±1,02
Окончание свертывания, с						
Фон	122,7±0,7	126,4±1,2	122,9±0,6	121,5±1,1	122,6±0,6	128,0±0,9
14 дней	128,4±0,9	121,6±1,3	124,2±1,4	127,1±0,7	123,7±1,0	121,1±0,9

Таблица 11 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на биохимические показатели сыворотки крови (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Общий белок, г/л						
Фон	82,2±2,2	84,0±2,5	83,3±2,3	84,4±2,4	84,0±2,4	81,6±2,3
14 дней	82,5±2,4	83,8±2,5	84,9±2,5	84,8±2,3	83,7±2,4	84,5±2,5
Мочевина, ммоль/л						
Фон	5,2±0,2	5,2±1,04	5,4±1,09	5,4±1,21	5,2±1,42	5,3±1,43
14 дней	5,2±0,2	5,5±1,07	5,4±1,22	5,3±1,24	5,5±1,04	5,3±1,35
Креатинин, мкмоль/л						
Фон	2,25±1,04	2,16±1,08	2,39±1,04	2,11±1,05	2,36±1,05	2,26±1,02
14 дней	2,35±1,07	2,10±1,03	2,30±1,04	2,12±1,02	2,14±1,07	2,31±1,03
Холестерин общий, ммоль/л						
Фон	2,63±1,34	2,80±1,64	2,87±1,26	2,77±1,45	2,49±1,64	2,76±1,24
14 дней	2,85±1,62	2,46±1,52	2,84±1,53	2,69±1,45	2,44±1,32	2,64±1,26
Общие липиды, г/л						
Фон	4,40±1,74	4,43±1,96	4,50±1,60	4,40±1,97	4,45±1,78	4,56±1,94
14 дней	4,64±1,54	4,57±1,70	4,49±1,77	4,57±1,62	4,41±1,51	4,70±1,89
АсАТ, Ед/л						

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Фон	401±24,4	399±24,6	397±28,3	401±24,6	392±29,3	397±29,9
14 дней	390±23,6	397±28,4	392±23,2	391±25,4	393±25,5	392±23,3
АлАТ, Ед/л						
Фон	131±24,7	130±22,3	134±28,5	135±27,7	130±27,8	135±23,1
14 дней	139±28,5	140±24,5	134±22,2	140±25,5	139±23,4	137±26,2
Щелочная фосфатаза, Е/л						
Фон	155±23,7	161±26,6	151±29,5	175±28,4	145±29,0	158±23,2
14 дней	146±23,7	165±28,7	155±29,8	164±27,9	141±22,7	166±28,7
ЛДГ, Е/л						
Фон	3568±306	3449±318	3454±310	3425±311	3405±309	3442±308
14 дней	3466±310	3401±320	3438±310	3525±319	3420±311	3485±311
Глюкоза, ммоль/л						
Фон	4,6±1,3	4,4±1,4	4,5±1,1	4,5±1,2	4,6±1,4	4,6±1,2
14 дней	4,5±1,5	4,4±1,2	4,3±1,2	4,5±1,1	4,5±1,4	4,6±1,1
Билирубин общий, ммоль/л						
Фон	10,6±1,7	10,5±1,7	10,5±1,7	10,6±1,3	10,4±1,6	10,4±1,6
14 дней	10,4±1,6	10,5±2,2	10,5±2,2	10,3±1,6	10,4±2,1	10,6±1,7
Билирубин связанный, ммоль/л						
Фон	4,4±1,8	4,2±2,2	4,5±2,1	4,5±1,3	4,4±1,9	4,4±2,0
14 дней	4,4±1,8	4,2±1,6	4,5±1,5	4,4±1,6	4,5±1,4	4,4±1,6
K, ммоль/л						
Фон	4,2±1,84	4,5±1,84	4,6±1,24	4,2±1,53	4,6±1,41	4,3±1,29
14 дней	4,3±1,84	4,8±1,85	4,1±1,68	4,4±1,43	4,2±1,85	4,8±1,57
Ca, ммоль/л						
Фон	4,6±1,26	4,5±1,94	4,6±1,48	4,8±1,82	4,5±1,93	4,5±1,93
14 дней	4,4±1,56	4,7±1,89	4,7±1,75	4,8±1,20	4,6±1,92	4,6±1,57
Na, ммоль/л						
Фон	133±2,2	131±2,3	133±2,4	133±2,2	130±2,4	133±2,4
14 дней	132±2,3	133±2,3	131±2,4	131±2,1	134±2,4	134±2,6

Таблица 12 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на характер миелограммы крыс (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Кол-во исследованных клеток на бедро (x10^6)						
14 дней	15,6±1,5	17,3±1,6	15,7±1,6	15,9±1,5	16,6±1,6	15,5±1,4
Недифференцированные бласты, %						
14 дней	0	0	0	0	0	0
Проэритробласты, %						
14 дней	0	0	0	0	0	0
Эритробласты, %						
14 дней	2,36±1,26	2,44±1,24	2,67±1,21	2,55±1,25	2,34±1,21	2,44±1,25
Пронормобласты, %						
14 дней	2,63±1,22	2,32±1,31	2,58±1,30	2,50±1,29	2,47±1,32	2,66±1,30
Базофильные нормобласты, %						
14 дней	5,48±1,45	5,29±1,53	5,45±1,48	5,42±1,42	5,51±1,36	5,27±1,65
Полихроматофильные нормобласты, %						
14 дней	7,79±1,45	7,32±1,48	7,37±1,67	7,02±1,55	7,08±1,53	7,60±1,37
Эозинофильные нормобласты, %						
14 дней	4,53±1,51	4,30±1,58	4,47±1,45	4,21±1,50	4,39±1,61	4,31±1,60
Число митозов красной крови, %						
14 дней	2,41±0,51	2,46±0,56	2,58±0,92	2,50±0,60	2,34±0,79	2,57±0,46
Миелобласты, %						
14 дней	2,75±0,87	2,88±0,85	2,62±0,56	2,79±0,77	2,62±0,91	2,78±0,55
Промиелоциты, %						
14 дней	4,8±1,13	4,9±1,19	4,4±1,31	4,3±1,42	4,7±1,16	4,6±1,12
Миелоциты, %						
14 дней	5,23±1,55	4,92±1,58	5,29±1,57	5,03±1,37	4,99±1,44	5,02±1,48
Метамиелоциты, %						

14 дней	5,06±1,57	5,29±1,63	5,32±1,57	5,13±1,60	5,13±1,38	5,03±1,56
Палочкоядерные нейтрофилы, %						
14 дней	18,3±1,67	18,1±1,68	18,4±1,69	17,9±1,39	18,1±1,67	18,2±1,66
Сегментоядерные нейтрофилы, %						
14 дней	22,47±2,58	24,30±2,42	23,60±2,39	21,16±2,53	21,91±2,50	22,61±2,47
Эозинофилы, %						
14 дней	4,95±1,37	4,97±1,47	5,28±1,38	5,10±1,47	5,03±1,58	4,95±1,54
Базофилы, %						
14 дней	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Число митозов белой крови, %						
14 дней	2,58±1,19	2,31±0,98	2,51±1,10	2,45±1,14	2,47±1,18	2,53±1,17
Пролимфоциты, %						
14 дней	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Лимфоциты, %						
14 дней	10,8±1,77	10,9±1,37	10,3±1,69	11,0±1,58	10,4±1,31	10,8±1,77
Плазматические клетки, %						
14 дней	2,24±1,10	2,08±0,93	2,29±1,00	2,10±1,21	2,16±1,13	2,05±1,15
Промоноциты, %						
14 дней	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Моноциты, %						
14 дней	2,23±1,40	2,39±1,26	2,21±1,36	2,29±1,35	2,22±1,35	2,37±1,34
Ретикулоциты, %						
14 дней	2,10±1,31	2,39±1,37	2,45±1,43	2,16±1,43	2,44±1,34	2,47±1,29
Мегакариоциты и мегакариобласты, %						
14 дней	2,47±1,27	2,38±1,12	2,34±1,04	2,53±1,06	2,44±1,10	2,60±1,23

Таблица 13 Влияние введения препаратов Мастопол®, таблетки подъязычные гомеопатические (ООО «АЛКОЙ») на массовые коэффициенты органов (M ± SEM)

Сроки исследования	Контроль		Мастопол®			
			77,1мг/кг		771,0 мг/кг	
	M	F	M	F	M	F
Сердце						
14 дней	3,68±0,17	3,61±0,15	3,40±0,12	3,43±0,21	3,54±0,20	3,50±0,14
Легкие с трахеей						
14 дней	5,61±0,65	5,62±0,82	5,62±0,73	5,64±0,88	5,64±0,74	5,69±0,68
Тимус						
14 дней	1,67±0,11	1,70±0,18	1,61±0,17	1,65±0,15	1,60±0,17	1,62±0,13
Печень						
14 дней	32,21±3,16	32,96±3,02	33,22±1,73	33,77±2,82	33,29±2,59	33,56±3,40
Селезенка						
14 дней	5,66±1,72	5,76±1,92	5,46±2,14	5,69±1,54	5,67±1,69	5,48±1,66
Почка (левая)						
14 дней	7,28±0,27	6,93±0,26	7,12±0,58	7,20±0,47	7,23±0,28	7,02±0,37
Надпочечник (левый)						
14 дней	0,28±0,03	0,26±0,03	0,27±0,03	0,26±0,06	0,33±0,04	0,31±0,06
Головной мозг						
14 дней	8,11±0,53	8,86±0,56	8,99±0,74	8,52±0,93	8,85±0,62	8,15±0,62
Семенник/яичники						
14 дней	7,61±0,64	0,51±0,09	8,46±0,57	0,57±0,05	7,81±0,71	0,57±0,06
Желудок						
14 дней	6,18±0,72	6,04±0,80	5,96±0,74	5,97±0,57	6,14±0,88	6,11±0,61