

УДК 615.9

Токсикологические свойства и эмбриотоксичность водорастворимого натрий-, кальций-, железо-полигалактуроната

Исследованы токсикологические свойства водорастворимого натрий-, кальций-, железо-полигалактуроната и его эмбриотоксичность. Установлено, что исследуемое соединение малотоксично, не вызывает гибели животных при однократном внутривидном введении в дозах до 15000 мг/кг. Вещество не оказывает раздражающего действия на кожу, слизистые оболочки глаз и желудка и не обладает кожно-резорбтивного действиями. Натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат в дозе 1000 мг/кг не проявляет эмбриотоксич-

Фатеева И.А., Набиев Ф.Г., Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Митронова Л.Г., Зобов В.В., Левина О.А., Ланцова А.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И.
1 Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.
2 Учреждение РАН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНИИ РАН.
3 Казанский государственный университет

ского действия и не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние беременных самок лабораторных крыс и течение беременности. Напротив, под влиянием препарата снижаются показатели эмбриональной смертности плодов, повышается масса и длина тела крысят при рождении, а также масса крысят в период постэмбрионального развития.
Ключевые слова: эмбриональная токсичность, пектиновые полисахариды, металл-комплекс, токсикологическая оценка, противоязвенные средства

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, число людей с дефицитом железа достигает 200 миллионов человек [9]. 18-25% женщин во время беременности страдают анемией, причем в большинстве случаев наблюдается обесечение организма железом еще до наступления беременности [15, 16]. Кроме того, отмечается снижение по сравнению с рекомендуемыми нормативными потребностями железа у детей в развитых странах [14].

перспективны в качестве противоязвенного средства и источника кальция [11]. Однако для рекомендации к применению данного вещества в качестве противоязвенного средства необходимо изучение его токсикологических свойств. Ввиду того, что алиментарные анемии наиболее часто встречаются среди беременных женщин и детей, изучение эмбриональной токсичности и влияния препарата на развитие потомства у лабораторных животных имеет особую высокую актуальность.

Для восполнения потребностей организма в микро- и макроэлементах обычно назначают препараты содержащие неорганические соли соответствующих металлов. Однако в настоящее время все более актуальным становится поиск, разработка и внедрение менее токсичных и более эффективных органических соединений, содержащих необходимые металлы.

Материалы и методы исследования. Согласно [1, 10, 12], проведено исследование токсикологических свойств ПГ Na, Ca, Fe. Исследование острой токсичности проводили на 120 белых мышах и 66 лабораторных крысах. Препарат вводили в дозах 500, 600 и 1000 мг/кг животным, выдержанным на голодной диете, через зонд в виде 2% раствора, а в дозах 1000, 2000, 3000, 4000, 10000 и 15000 мг/кг вводили с кормом - в виде белосос с мукой. Изучение раздражающего действия исследуемого препарата на кожу проводили на 13 белых мышах лабораторных крысах, на слизистую оболочку глаза - на 7 кроликах и на слизистую оболочку желудка - на 5 лабораторных крысах и 10 мышах.

В Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова синтезированы новые водорастворимые комплексы пектиновых полисахаридов с металлами - микро- и макроэлементами. На лабораторных крысах выявлено выраженное противоязвенное действие натрий-, железо-, кальций-, медь-полигалактуроната [2, 3]. Показано [4], что комплексобразователи металлов Fe, Co, Cu с пектиновыми биополимерами приводят к снижению токсичности металлов по сравнению с их неорганическими солями.

Для исследования кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия за сутки до опыта у крыс с обеих сторон от позвоночника выстригали шерсть на участках 3x3 или 2x2 см. 20%-ный водный раствор препарата наносили с помощью шпательки на выстриженный участок кожи сирала однократно или в течение 2-х дней. Время экспозиции составляло 1 или 4 часа соответственно. На левый бок (контроль) наносили эквивалентный объем дистиллированной воды. За животных вели наблюдение 7-10 дней. Для исследования раздража-

22

хорошо подали корм, адекватно реагировали на тактильные, звуковые и световые раздражители. Состояние кожного покрова и слизистых оболочек крыс из опытной группы визуально не отличалось от таковых в контроле.

ПГ Na, Ca, Fe, снижались показатели эмбриональной смертности плодов. Так, предимплантационная смертность в опытной группе была на 2,42% ниже, чем в контроле, а постимплантационная смертность - на 2,38% и общая эмбриональная смертность - на 4,40%, соответственно. Однако данные различия были статистически не достоверными (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ПГ Na, Ca, Fe, вводимого в рацион самок крыс во время беременности, на эмбриональную смертность крысят

Table with 3 columns: Показатели, Группа животных (контрольная n=5, опытная n=5), showing data for number of litters, implantation sites, live fetuses, and mortality rates.

Таблица 2

Влияние ПГ Na, Ca, Fe, вводимого в рацион самок крыс во время беременности, на развитие крысят в постнатальный период

Table with 3 columns: Показатели, Группа животных (контрольная n=5, опытная n=5), showing data for number of pups, pregnancy duration, birth weight, body length, ear opening, and eye opening.

Примечание. * - различия с контролем достоверны при p < 0,05

В опыте по изучению эмбриональной токсичности препарата в постнатальный период развития в опытной группе самок от 5 крыс было изучено лишь на 1 крыска изыскан, чем в кон-

трольной группе (45 против 46 соответственно). Средняя масса тела и средняя длина крысят при рождении в опытной группе были больше по сравнению с соответствующими показателями в

контрольной группе на 14,57 и на 4,17% соответственно (табл. 2), причем длина крысят в опытной группе превышала показатели контроля статистически достоверно при p < 0,05. После родов кормление в уход за самками крыс и потомством в обеих группах были одинаковыми. Сохранность приплода в течение 20 дней наблюдения в обеих группах составляла 100%.
В процессе наблюдения за полученным потомством было выявлено, что рост и развитие крысят в опытной группе по многим параметрам отличается от соответствующих показателей контрольной группы. Так, на 10 день масса новорожденных крыс в опытной группе превышала соответствующие показатели контроля на 18,40%. На 20 день различия массы тела между группами составили 28,35%. Сроки отпадения ушей и опушения были одинаковыми как в опытной, так и в контрольной группе. Сроки прорезания (открывания) глаз и прорезывания резцов в опытной группе немного сократились.

Выводы. Натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат является малотоксичным соединением, не вызывает гибели животных при однократном внутривидном введении даже при дозе 15000. Вещество не оказывает кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия, не вызывает раздражения и морфологических нарушений со стороны слизистых оболочек глаз и желудка.

кожного действия препарата на слизистую оболочку глаза в конъюнктивальном мешок левого глаза кролика в дозах 1 - 2 капли 20%-ного водного раствора вещества. Слизистая оболочка правого глаза служила контролем (вводили эквивалентное количество дистиллированной воды). Наблюдение за состоянием роговицы глаз животных вели в течение 7-10 дней. Для исследования раздражающего действия препарата на слизистую желудка [12] за сутки до начала опыта животных лишали пищи, но не воды. В день тестирования животным (мыши, крысы) при помощи зонда вводили в желудок ПГ Na, Ca, Fe в дозе 100 мг/кг. Исследовали влияние препарата на слизистую желудка при разном введении (крысы, мыши) и при четырехкратном введении в течение 4-х дней (мыши). По истечении четырех часов после введения препарата животным ушерщивали декантаташей, обескровивали и вывели из желудка. Желудок разрезали по малой кривизне, промывали физиологием. Изменения наблюдали под бинокляром, ушпалывали при этом появление и приращивание гиперемии, кровоизлияний, эрозий, язв и других морфологических изменений слизистой оболочки.

Для изучения эмбриональной токсичности исследуемого препарата в постнатальный период развития на 19 день беременности из каждой группы животных умерщвляли по 5 штук и подсчитывали количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций, количество мест резорбций, и количество живых и мертвых плодов. Далее подсчитывали уровень пре- и постимплантационной, а также общей эмбриональной смертности. Для определения предимплантационной смертности находили разницу между количеством желтых тел и количеством мест имплантаций, и вычисляли, какую долю в процентах составляла эта цифра от числа желтых тел. Для определения постимплантационной смертности вычисляли разницу между

количеством мест имплантаций и количеством живых плодов, и вычисляли, какую долю в процентах составляла эта цифра от числа имплантаций. Для вычисления общей эмбриональной смертности находили разницу между числом желтых тел беременности и количеством живых плодов, и определяли, какую долю в процентах составляла эта цифра от числа желтых тел беременности.

Исследования влияния ПГ Na, Ca, Fe на эмбриотоксичность в постнатальный период развития проводили по следующей схеме. В первый день после рождения крысят, как в опытной, так и в контрольной группе, промывали и измерение длины и массы тела. Массу крысят определяли также на десятый и двадцатый день жизни, регистрировали сроки отпадения ушей, опушения, прорезывания глаз и прорезывания резцов [5].

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий определяли по методу Стьюдента-Фишера [8, 13].

Результаты и обсуждение. При исследовании токсикологических свойств препарата ПГ Na, Ca, Fe были получены следующие результаты. В опытах по изучению острой токсичности при однократном внутривидном введении ПГ Na, Ca, Fe во всех испытываемых дозах (500, 600, 1000, 2000, 3000, 4000, 10000 и 15000 мг/кг) гибели животных не наблюдалось, что свидетельствует о низкой токсичности препарата. При изучении кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия в обоих вариантах опыта (однократное нанесение 2%-ного раствора с экспозицией 1 час или 2-х кратное нанесение в течение 2-х дней с экспозицией по 4 часа) и месте нанесения препарата на кожу не выявлено покраснения, признаков раздражения и каких-либо иных функциональных и морфологических нарушений кожи (эритем, отеков, трещин, язв и др.). Также не наблюдалось проявления кожно-резорбтивных (системных) эффектов. При введении 2%-ного водного раствора ПГ Na, Ca, Fe в конъюнктивальный мешок глаза кролика местных раздражающих эффектов, инъекций сосудов склеры и выделений из глаза не наблюдалось. При изучении раздражающего действия препарата на слизистую оболочку желудка не было обнаружено гиперемии, кровоизлияний, эрозий, язв и других морфологических изменений слизистой оболочки. Таким образом, при исследовании токсикологических свойств препарата было показано, что ПГ Na, Ca, Fe является малотоксичным соединением, не оказывающим раздражающего действия на кожу, слизистые оболочки глаз и желудка и не обладающим кожно-резорбтивным действием.

В эксперименте по изучению эмбриональной токсичности было показано, что клинические состояния самок крыс опытных групп, получавших в течение всего периода беременности ПГ Na, Ca, Fe в дозе 1000 мг/кг, не отличались от состояний животных контрольной группы. Все животные:

23

контрольной группе на 14,57 и на 4,17% соответственно (табл. 2), причем длина крысят в опытной группе превышала показатели контроля статистически достоверно при p < 0,05. После родов кормление в уход за самками крыс и потомством в обеих группах были одинаковыми. Сохранность приплода в течение 20 дней наблюдения в обеих группах составляла 100%.
В процессе наблюдения за полученным потомством было выявлено, что рост и развитие крысят в опытной группе по многим параметрам отличается от соответствующих показателей контрольной группы. Так, на 10 день масса новорожденных крыс в опытной группе превышала соответствующие показатели контроля на 18,40%. На 20 день различия массы тела между группами составили 28,35%. Сроки отпадения ушей и опушения были одинаковыми как в опытной, так и в контрольной группе. Сроки прорезания (открывания) глаз и прорезывания резцов в опытной группе немного сократились.

Выводы. Натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат является малотоксичным соединением, не вызывает гибели животных при однократном внутривидном введении даже при дозе 15000. Вещество не оказывает кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия, не вызывает раздражения и морфологических нарушений со стороны слизистых оболочек глаз и желудка.

• Применение натрий-, кальций-, железо-полигалактуроната в дозе 1000 мг/кг беременным самкам крыс не оказывает эмбриотоксического действия в пре- и постнатальный периоды развития. Кроме того, под влиянием препарата отмечается снижение показателей эмбриональной смертности плодов.

• Натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат в дозе 1000 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние беременных самок крыс и течение беременности.

• Натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат, примененный беременным самкам крыс в дозе 1000 мг/кг, не оказывает отрицательного влияния на рост и развитие крысят в постнатальный период жизни. Напротив, развитие крысят, рожденных от самок, получавших испытываемый препарат, опережает развитие крысят контрольной группы: увеличивается масса и длина тела при рождении, мода в процессе роста (на 10 и 20 день), немного сокращаются сроки прорезывания резцов и прорезания.

Исследования проводили в соответствии с планом научных работ ФГОУ ВКО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» и Учреждения РАН Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНИИ РАН.

Работа поддержана Программой № 5 ОХИМ РАН.

1 Андреева О.В. Справочник для ветеринарного персонала. - М.: Киев, 1981. - 248 с.
2 Выштакалюк А.Б., Коновалов А.И., Митронов В.Ф. // Ветеринарный журнал. - 2007. - № 1. - С. 46-49.
3 Выштакалюк А.Б., Митронов В.Ф., Зобов В.В. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 28-31.
4 Выштакалюк А.Б., Зобов В.В., Митронов В.Ф. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 10-15.
5 Зобов В.В. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
6 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
7 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
8 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
9 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
10 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
11 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
12 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
13 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
14 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
15 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.
16 Зобов В.В., Митронов В.Ф., Коновалов А.И. // Ветеринарный журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-5.

Pateyeva I.A., Nabiev F.G., Vyshchakalyuk A.B., Mirzanova S.T., Mironova L.G., Zobov V.V., Levina O.A., Lantsova A.V., Mironov V.F., Kononov A.I.

Toxicological properties and embryo toxicity of water-soluble sodium-calcium-, ferrous polygalacturonate

N.E. Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine; * A.Ye. Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences; ** Kazan State University

Toxicological properties and embryo toxicity of water-soluble sodium-calcium-, ferrous polygalacturonate were investigated. It was established that the substance under investigation is low toxic, does not cause animals death at a single intragastric administration in doses up to 15000 mg/kg. The substance does not produce irritation effect on skin, eye mucous conjunctiva and stomach mucous membrane, does not have skin-irritative effect. Sodium-calcium-, ferrous polygalacturonate in the dose of 1000mg/kg does not pose embryotoxic effect and does not affect the clinical state of pregnant laboratory rat females during the pregnancy. On the contrary, the preparation lowers indicators of fetuses embryonal lethality, increases the body weight and length of infant rats at birth and their weight during the embryonal development.
Material received in redaction 27.02.2010 g.

24

25