

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Козубова Л.А.

кафедра медико-биологических основ физической культуры БелГУ

Целью доклинических токсикологических исследований нового вещества является установление характера и выраженности его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка его вредности.

Безвредность – это отсутствие у объекта исследований способности угнетать жизнедеятельность организма, провоцируя заболевания или вызывая его гибель. В сущности, безвредность является обратным эквивалентом вредности или токсичности, которая выявляется более чётко, так как характеризуется отклонением от обычного, считающегося физиологической нормой.

Согласно требованиям к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ обязательным является определение острой, хронической токсичности и местно-раздражающего действия нового синтезированного соединения (Приказ ДВ МСХП РФ № 31 от 23.10.1998).

Острая токсичность - вредное действие препарата, проявляющееся после его однократного или повторного введения через короткие (не более 6 часов) интервалы в течение суток.

Определение острой токсичности проводили на 40 белых крысах обоего пола массой 230-240 г (4 группы по 10 животных). Опытную партию препарата аскоб-2 (на пшеничных отрубях) задавали животным внутрижелудочно в виде свежеприготовленной водной суспензии в дозах 3, 4,5 г/кг массы тела. Сироп с аскорбинатом кобальта аскоб-3 вводили также внутрижелудочно. Наблюдения продолжались в течение 14 суток.

Для вычисления параметров острой токсичности в данном эксперименте использовали метод наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности (1).

После введения аскоба-2 в течение 6 часов отмечали незначительное угнетение условнорефлекторной деятельности и спонтанной двигательной активности животных. В дальнейшем указанные параметры возвращались к норме. Со стороны шерстного покрова,

слизистых оболочек и состояния ушных раковин отклонений не регистрировали. К концу учетного периода у крыс контрольной и опытных групп наблюдали естественный прирост живой массы тела. Случаев гибели животных не зарегистрировано, что позволяет отнести кормовую форму аскоба-2 (кобальта аскорбината) к относительно безвредным веществам VI класс токсичности по К.К. Сидорову (2).

Аскоб-3 (сироп аскорбината кобальта) в виде раствора вводили крысам в диапазоне доз 2,5 мл/кг- 4,0 мл/кг. Максимальная переносимая доза равнялась 2,5 мл/кг. Дальнейшее увеличение вводимой дозы приводило к гибели опытных животных при проявлении симптомов поражения печени и почек на 3-4-5 день после введения препарата. Величина ЛД₅₀ - 3,3±0,20 мл/кг позволяет отнести аскоб-3 (сироп аскорбината кобальта) при внутрижелудочном пути введения к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности по классификации К.К. Сидорова).

Изучение общетоксического действия аскоба-2 проводили на четырех группах белых крыс, одна из которых была контрольной и три опытных. Каждая группа животных включала 15 самок и 15 самцов. Препарат вводили перорально в дозах 100, 300 и 500 мг/кг массы тела ежедневно в течение 3-х месяцев. Животным контрольной группы перорально вводили дистиллированную воду в объеме 3 мл.

Установлено, что длительное воздействие различных доз препарата аскоба-2 на организм опытных животных не приводит к изменению состояния видимого кожного, волосяного покрова и слизистых оболочек. Потребление корма и воды у крыс опытных групп не отличалось от контрольных. Животные всех групп были активны, физиологические отправления были нормальными. На протяжении эксперимента гибель животных, как в опытных, так и в контрольной группах не наблюдалось.

В табл. 1 представлена динамика массы тела подопытных крыс.

**Динамика массы тела крыс
при длительном введении аскоба, г.**

Срок исследования	Контроль	Опытные		
		100мг/кг	300 мг/кг	500мг/кг
Исходные данные	177,3±5,4	173,0±6,2	168,2±6,7	175,0±5,9
1	194,1±6,1	197,9±5,7	200,0±6,3	195,6±5,9
2	210,9±7,3	219,5±5,8	219,8±6,2	215,5±6,0
3	236,2±5,2	241,9±6,4	244,7±7,1	240,4±6,5

Анализируя полученные данные, можно отметить, что живая масса контрольных и опытных крыс на протяжении всего экспериментального периода не выходила за пределы физиологической нормы. При этом установлено, что интенсивность роста опытных животных превосходила контроль (к 3-ему месяцу эксперимента) на 2,4; 3,6 и 1,8%, что свидетельствует о положительном воздействии препарата на рост и развитие организма.

В течение 3-х месяцев температура тела подопытных животных находилась в пределах значений физиологической нормы. Не отмечалось изменений частоты дыхания у крыс под действием разных доз аскоба-2.

Состояние центральной нервной системы оценивали методом «открытого поля», который позволяет регистрировать, как двигательную активность, так и эмоционально-ориентировочные поведенческие реакции. В период исследований, согласно методике, учитывали: количество пересеченных квадратов, частоту вставания на задние лапы, периодичность

дефекаций и груминг (Табл.2). По всем учитываемым показателям статистически значимых различий между контрольными и опытными животными не зарегистрировано. Результаты исследований показали, что возбудимость и реактивность крыс, как опытных, так и контрольной групп, к концу эксперимента незначительно снижалась, что соответствует физиологическим значениям регистрируемых показателей для данных возрастных периодов.

Влияние аскоба-2 на сердечно-сосудистую систему оценивали по частоте сердечных сокращений. Установлено, что частота сердечных сокращений у крыс, получавших аскоб-2, соответствует значениям физиологической нормы и не имеет статистически достоверных различий с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния аскорбината кобальта на сердечно-сосудистую систему.

Влияние аскоба на поведенческие реакции крыс в «открытом поле»

Группа, пол животных		Пересеченные квадраты	Вставание на задние лапы	Грумминг	Дефекации
<i>Опытная</i>					
Исходные данные	самцы	53,2±2,55	17,2±1,30	8,2±0,82	2,2±0,13
	самки	56,2±3,13	18,1±2,01	8,2±0,56	2,4±0,21
1 мес	самцы	51,1±2,36	14,0±1,21	5,9±0,45	1,8±0,10
	самки	54,3±3,00	15,9±1,34	6,4±0,50	2,2±0,16
3 мес	самцы	50,0±1,61	16,8±1,42	7,5±0,46	2,1±0,14
	самки	51,5±2,80	15,6±1,30	7,1±0,43	1,6±0,11
<i>Опытная, 100 мг/кг</i>					
Исходные данные	самцы	56,36±3,19	14,0±1,26	7,3±0,44	2,0±0,16
	самки	58,90±3,32	18,4±2,80	7,0±0,80	4,0±0,34
1 мес	самцы	54,0±3,05	12,9±1,10	6,0±1,20	3,1±0,11
	самки	55,81±3,12	15,1±3,03	7,2±0,57	2,0±0,20
3 мес	самцы	44,6±3,90	13,0±1,06	6,8±2,04	1,8±0,10
	самки	49,3±3,20	12,8±1,05	5,0±0,67	3,1±0,30
<i>Опытная, 300 мг/кг</i>					
Исходные данные	самцы	51,36±2,56	16,2±1,34	6,9±0,45	2,1±0,10
	самки	54,6±3,13	21,8±2,02	8,0±1,20	2,3±0,21
1 мес	самцы	49,0±2,37	12,6±1,05	5,3±0,31	2,7±0,21
	самки	53,2±3,03	16,2±1,48	4,8±1,07	2,0±0,13
3 мес.	самцы	47,9±3,18	10,2±1,09	4,8±0,20	3,0±0,28
	самки	51,09±3,18	19,3±2,03	7,3±0,22	1,8±0,20
<i>Опытная, 500 мг кг</i>					
Исходные данные	самцы	55,0±2,96	17,5±1,33	7,2±0,97	2,7±0,23
	самки	59,6±2,01	22,0±2,10	11,6±1,20	2,5±0,14
1 мес	самцы	52,18±2,89	16,8±1,20	5,9±0,67	2,0±0,12
	самки	58,91±2,34	16,7±1,38	7,4±0,67	2,2±0,22
3 мес	самцы	50,5±2,76	14,3±2,21	6,0±0,35	1,6±0,11
	самки	56,5±2,26	17,0±1,20	8,1±0,66	1,8±0,13

Таким образом, в экспериментальных исследованиях не обнаружено значительных различий между контрольной и опытными группами, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния препарата.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Изд.3 перер. и доп. Киев 1983.
2. Сидоров К.К. Методические рекомендации ФК МЗ РФ. – Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. М., 1973.