

УДК 615.216.22

К. В. ЛАЛАЕВ, С. Г. ГЕВОРКЯН, А. А. ТОПЧЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Установлена безвредность нового гемостатического препарата* в остром и хроническом эксперименте. Препарат является малотоксичным соединением, не обладает аллергенным, эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным эффектами в изученных дозах.

Препарат, предложенный в качестве гемостатического средства при постэкстракционном кровотечении из лунки, показал высокую эффективность в эксперименте.

В настоящем сообщении приводятся результаты опытов по выявлению влияния препарата при однократном и многократном внутреннем его введении, при местном действии на кожу, а также изучены аллергенные, тератогенные, мутагенные и эмбриотоксические эффекты.

Материал и методика исследования

Токсичность препарата при однократном введении изучена на белых беспородных крысах и кроликах путем введения зондом в желудок на физиологическом растворе. Определены параметры токсичности по методу наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности по В. Б. Прозоровскому [2—4]. Токсичность при многократном (10-дневном) введении изучена на кроликах 4 серий в дозах, составляющих 1/50, 1/10, 1/15 от ЛД₅₀.

В ходе эксперимента проведено клиническое наблюдение за общим состоянием и весом животных, показателями периферической крови. Проведено патоморфологическое исследование внутренних органов. Оценка кожно-резорбтивного и кожно-раздражающего действия выполнена в соответствии с методикой [5]. Аллергенные свойства изучены по методу аппликационной сенсibilизации на 26 морских свинок [6]. Эмбриотоксическая активность оценивалась показателями пред- и постимплантационной смертности. Тератогенная активность устанавли-

* Приоритетная справка № 231146/13/074767 от 10 июня 1976 г.

ливалась в соответствии с требованиями [7, 9]. На белых нелинейных мышах изучен мутагенный эффект методом метафазного анализа костного мозга.

Результаты исследования и обсуждение

Токсикологические исследования показали, что препарат обладает низкой токсичностью. Среднесмертельная доза ЛД₅₀ для крыс составляет 4170 мг/кг, ЛД₁₆—4010, ЛД₈₄—6990 мг/кг; для кроликов соответственно—1800, 1300, 2300 мг/кг.

Результаты влияния многократного введения в желудок препарата в дозах, составляющих 1/10, 1/16, 1/50 от ЛД₅₀, показали, что препарат в указанных дозах не вызывает статистически достоверных отклонений физиологических показателей (частота дыхания, пульс, температура тела) от контрольных и исходных показателей. Гематологические показатели—морфологическая картина и свертывающая система крови также находились в пределах нормы. Прибавка в весе не отличалась от таковой в контрольной группе. Проведенное патоморфологическое исследование у этих групп животных не выявило клинических проявлений его токсических свойств.

Как показали эксперименты на крысах кожно-резорбтивного и кожно-раздражающего действия с ежедневной экспозицией 4 часа (в течение 2 недель хвосты животных на 2/3 длины погружались в пробирку с нативным препаратом), ни одно животное из 6 не погибло. Клинические признаки общей интоксикации отсутствовали. Прибавление в весе животных находилось в пределах нормы.

Изучение аллергенных свойств препарата проведено методом воспроизведения контактного дерматита. Результаты экспериментов по сенсibilизации морских свинок представлены в табл. 1.

Таблица 1

№ опыта	Метод сенсibilизации	Сутки от начала сенсibilизации	Число животных*	Кожные пробы с положительной реакцией в (баллах)			
				1	2	3	4
1	8 аппликаций нативным препаратом	8-е	8/5	1	—	—	—
		15-е	6/4	1	1	—	—
2	8 аппликаций 50% препаратом	8-е	8/5	—	—	—	—
		15-е	6/4	—	—	—	—

* В числителе количество опытных животных, в знаменателе—контрольных

Как видно из табл. 1, применение концентрированных доз аллергена (в виде нативного препарата) не вызывает аллергического контактного дерматита.

Таблица 2

Экстенсивность тератогенного и эмбриотоксического действия препарата

Доза от ЛД ₅₀	День введения	Колич. самок	Количество желтых тел		Количество имплантаций	Количество эмбрионов, погибших после имплантации	Количество живых эмбрионов	
							из них	
							нормальные	аномальные
						абс. % \pm стат. ошибка	абс. % \pm стат. ошибка	абс. % \pm стат. ошибка
Контроль		8	Е	100	93	6,45 \pm 2,54	87	87
			M \pm m	12,5 \pm 0,37	11,62 \pm 0,49		83	4
1/10 550 мг/кг	8	7	Е	89	80	6,25 \pm 2,7	76	76
			M \pm m	12,7 \pm 0,56	11,42 \pm 0,83		76	0
1/10 550 мг/кг	12	7	Е	84	74	5,40 \pm 2,62	70	70
			M \pm m	12,0 \pm 1,96	10,57 \pm 0,28		67	3

Таблица 3

Частота аббераций хромосом в клетках костного мозга мышей при однократном
внутрижелудочном введении препарата

Доза в мг/кг	Срок фиксации (час)	Число животных	Число исследован. метафаз	Частота метафаз с абберациями в %		Число аббераций			Абберации на 100 клеток	
				всего	$\% \pm m$	всего	на 1-ую исследованную мет фазу	на 1-ую абберантную метафазу	одиночные фрагменты	парные фрагменты
1830	24	6	300	7	$2,33 \pm 0,85$	7	0,023	1,0	1,33	1,0
Р к контролю					$> 0,05$					
1830	48	6	300	2	$0,66 \pm 0,47$	2	0,007	1,0	0,33	0
Р к контролю					$> 0,05$					
Контроль		6	300	6	$2,00 \pm 0,80$	6	0,020	1,0	1,00	1

Для оценки тератогенного и эмбриотоксического действия 3 группам беременных крыс однократно в критические сроки беременности (на 8- и 12-й день) внутрь вводили препарат в токсической дозе 550 мг/кг, что составляет 1/10 от ЛД₅₀ и более чем в 1000 раз превышает предлагаемую к применению максимальную терапевтическую дозу. Как показали опыты, на 20—21-й день беременности антенатальной гибели плодов не наблюдалось. Статистически достоверных различий доимплантационной, постимплантационной гибели и общей эмбриональной смертности в опытных группах по сравнению с контрольной не было обнаружено. Краниокаудальный размер и вес эмбрионов подопытных животных не отличался от контрольных показателей. При макроскопическом изучении внешнего вида плодов под бинокулярной лупой не выявлено аномалий глаз, мозга, лицевого черепа, конечностей, пальцев, позвоночника, хвоста, передней брюшной стенки. С одинаковой частотой как в опытных, так и в контрольной группах встречались гематомы мягких тканей головы, конечностей. В опытных группах сохранялось соотношение распределения плодов в помете по полу. Исследование внутренних органов плода микроанатомическим методом и скелета на тотальных препаратах не выявило признаков уродства ни в одном наблюдении. Цифровые данные показателей эмбриотоксического и тератогенного действия представлены в табл. 2.

Изучение мутагенного эффекта проводилось методом метафазного анализа костного мозга мышей, забитых через 24—48 часов после внутрижелудочного введения препарата в токсической дозе 1830 мг/кг (1/10 ЛД₅₀ от условно принятой для мышей). Исследование преследовало цель—выявить характер нарушений в хромосомах при воздействии препарата, а также определить зависимость эффекта от срока фиксации. Максимальное число абберантных метафаз было выявлено через 24 часа после введения препарата, при котором анализировались клетки на протяжении всего клеточного цикла. Как видно из данных, приведенных в табл. 3; в обеих опытных группах не наблюдалось достоверных различий по абберантным метафазам. Повреждения хромосом в клетках костного мозга мышей как в опыте, так и в контроле были представлены хроматидными и хромосомными разрывами. Клетки с множественными абберациями не зарегистрированы. Повышения количества полиплоидных клеток также не наблюдалось.

Таким образом, как показали проведенные эксперименты, предлагаемый новый гемостатический препарат является малотоксичным соединением и не вызывает неблагоприятных отдаленных последствий.

Кафедра терапевтической стоматологии Ереванского ГИДУВа,
Лаборатория экспериментальной токсикологии Армянского
филиала ВНИИГИНТОКСа МЗ СССР

Поступила 13/X 1978 г.

ԱՄԻՖԵՐ ԳԵՂԱՄԻՋՈՑԻ ԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Սուր և խրոնիկ փորձերի միջոցով ուսումնասիրվել է նոր հեմոստատիկ դեղամիջոցի՝ ամիֆերի ազդեցությունը կենդանի օրգանիզմների վրա:

Հայտնաբերված է, որ ամիֆեր դեղամիջոցը պատկանում է թունաբանական թույլ հատկություններով օժտված դեղամիջոցների խմբին: Դեղամիջոցի LD₅₀ սպիտակ առնետների համար կազմում է 4170 մգ/կգ, ճագարների համար 1800 մգ/կգ:

Հստ փորձերի տվյալների դեղամիջոցը օժտված չէ ալերգիկ, էմբրիոտոքսիկ, տերատոգեն և մուտագեն հատկություններով:

K. V. LALAEV, **S. G. GEVORKIAN**, A. A. TOPCHIAN

TOXICOLOGICAL CHARACTER OF THE NEW HEMOSTATIC PREPARATION AMIPHER

The safety and after-effects of the new hemostatic preparation amipher were studied in the acute and chronic toxicological experiment.

It was determined, that in the doses tested the preparation is a low-toxic one (the LD₅₀ value for rats is 4170 mg/kg, while for the rabbits LD₅₀ value is 1800 mg/kg), and causes no allergenic, embryotoxic and mutagenous effects.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лалаев К. В. Ж. эксперим и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1979, I, стр. 43.
2. Прозоровский В. Б. Ж. общей биологии, 1960, 3, стр. 221.
3. Прозоровский В. Б. Фармакол. и токсикол., 1962, 1, стр. 115.
4. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ, М., 1970.
5. Кундиев Ю. И. В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М., 1970, стр. 108.
6. Рабен А. С., Алексеева О. Г., Дудева Л. А. Экспериментальный аллергический контактный дерматит. М., 1970.
7. Малашенко А. М., Егоров И. К. Генетика, 1967, 3, стр. 59.
8. Wilson J. Q. J. Teratology. Principles and Techniques, Chicago, 1965, 251.
9. Dawson A. V. Stain Technol., 1926, 1, 123.