

**The study of acute toxicity and physiological activity of
the $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$ compound**

Shaykieva N.¹, Ahmatova Z.², Arzybaev M.³, Isaev M.⁴

Изучение острой токсичности и физиологической активности соединения



Шайкиева Н. Т.¹, Ахматова Ж. Т.², Арзыбаев М. А.³, Исаев М. А.⁴

¹Шайкиева Нурзат Турганбековна / Shaykieva Nurzat – преподаватель,
факультет инженерный,
отделение экологической инженерии,

Кыргызско-Турецкий университет Манас, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

²Ахматова Жылдыз Токтосуновна / Ahmatova Zhyldyz - кандидат химических наук, старший научный сотрудник,
лаборатория неорганической химии,

Национальная академия наук Кыргызской республики,

Институт химии и химической технологии, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

³Арзыбаев Момун Арзыбаевич / Arzybaev Momin - доктор ветеринарных наук, старший научный сотрудник,
кафедра биотехнологии и химии,

факультет ветеринарной медицины и биотехнологии,

Кыргызско национальный университет им. К. И. Скрябина, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

⁴Исаев Мыктыбек Абдырасулович / Isaev Muktybek – младший научный сотрудник,
лаборатория паразитологии,

Кыргызско научно-исследовательский институт ветеринарии им. А. Дуйшеева,
г. Бишкек, Республика Кыргызстан

Аннотация: в статье приведены результаты исследования биологической активности комплексного соединения $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$. Определены параметры острой токсичности и изучено влияние на организм животных.

Abstract: this article presents the results of the study of the biological activity of the complex compound $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$. The parameters of acute toxicity were defined and the effect on the animal organism was studied.

Ключевые слова: токсичность, комплексное соединение, максимальная доза, белые мыши.

Keywords: toxicity, complex compound, the maximum dose, white mice.

В настоящее время активно развивается направление по получению координационных металлоорганических соединений, обладающих биологическими активными свойствами.

Известно, что марганец, будучи микроэлементом необходим для правильного развития клеток, постоянно присутствующий в живых организмах и необходимый для их полноценной жизнедеятельности [1]. Животным и растениям марганец необходим для нормального роста и размножения. Он активизирует ряд ферментов, участвует в процессах дыхания, фотосинтеза, влияет на проветривание и минеральный обмен. В организме взрослого здорового человека содержится примерно 10-15 мг марганца [2].

С целью синтеза новых комплексов, включающих микроэлементы и биурет, нами изучена система $Mn(HCOO)_2 \cdot NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$. Установлено образование нового комплексного соединения состава $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$, которое индивидуальность подтверждена разными методами физико-химического анализа [3].

Данная работа посвящена изучению безвредности и биологической активности соединения $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$.

Определение острой токсичности гидрата дибиурет формиата марганца проводили по общепринятой методике [4-6].

Для определения показателей острой токсичности исследуемого вещества $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH(CONH_2)_2 \cdot H_2O$ в качестве тест-объекта использовали клинически здоровых белых мышей, 21 самку и 21 самца с живой массой 18 - 20 г, полученных из вивария Кыргызского научно - исследовательского института ветеринарии и прошедших карантин в течение 14 суток.

Препарат вводили мышам при помощи шприца с металлическим зондом в виде 10 %-ного водного раствора через рот (peros) в желудок натошак, в дозах 600, 800, 1000, 1200, 1400 и 1600 мг/кг живой массы. Группа мышей из 6 голов служила контролем и получила соответствующий объем физраствора NaCl.

В расчетах использовали метод пробит - анализа по Литчфилду – Вилкоксона в модификации З. Рота с использованием обычной миллиметровой бумаги [7-8].

В течение двух недель после однократного введения препарата производилось наблюдение за экспериментальными животными. Во время наблюдения учитывалось общее состояние, особенности поведения, подвижность, аппетит, координация движений и характер судорог, время возникновения интоксикации, клиника химического токсикоза и гибель мышей. Чтобы выявить патологию внутренних органов неживших мышей их подвергали вскрытию. Все полученные результаты были подвергнуты статистической обработке [9-10].

При пероральном введении гидрата дибурета формиата марганца через 25 - 35 минут у белых мышей проявлялась картина клинического отравления и острой токсичности. При наблюдении за исследуемыми животными обнаружилось беспокойство мышей, частая дефекация и мочеиспускание, метеоризм, количество дыхательных движений в несколько раз усилилось, повысилась тактильная чувствительность кожи.

Белые мыши забивались в угол, также наблюдалось ограничение подвижности у некоторых мышей, которое сопровождалось отказом принимать воду и корм. Значительного температурного изменения от исследуемого вещества не наблюдалась. Через некоторое время животные начинали потеть, наблюдалось обильное слюноотделение и фибриллярное сокращение скелетных мышц. Отравленные животные ложились на бок, запрокинув голову. В течение первых дней отравления при сильных клонико-тонических судорогах наступает смерть исследуемых мышей. Не подвергшиеся отравлению некоторые мыши с легкой степенью токсикоза не погибают и начинают, есть корм и пить воду через день.

Данные исследований по острой токсичности представлены в табл. 1. Параметры острой токсичности гидрата дибурета формиата марганца для белых мышей характеризовались следующими показателями: максимальная переносимая доза (ЛД₀) - 800 мг/кг; среднелетальная доза (ЛД₅₀) – 1130 (926,2 ÷ 1378,6) мг/кг; абсолютно смертельная доза (ЛД₁₀₀) – 1600 мг/кг живой массы.

С целью изучения токсического действия комплексного соединения гидрата дибурет формиата марганца в конце опыта сделали патологоанатомическое вскрытие трупов павших животных. При визуальном осмотре внутренних органов отмечались следующие изменения: катарально – геморрагическое воспаление слизистой оболочки желудка и тонкого отдела кишечника, печень увеличена, под ее оболочкой множественные точечные кровоизлияния, почки темно – коричневого цвета и при разрезе сочится пенящаяся кровь, на оболочке кровоизлияния.

Результаты опытов по изучению параметров острой токсичности гидрата дибурет формиата марганца показало, что его среднелетальная доза (ЛД₅₀) для белых мышей равна 1130 (926,2 ÷ 1378,6) мг/кг. Это подтверждает, что по классификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007 - 76) новое синтезированное вещество гидрат дибурет формиат марганца относится к III классу умеренной опасности для животных, что является высоким показателем безопасности веществ.

Таблица 1. Параметры острой токсичности $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH_2(CONH_2)_2 \cdot H_2O$ для белых мышей при пероральном введении

№	Доза мг/кг	Количество мышей	Результаты		Параметры острой токсичности
			пало	выжило	
1	600	6	0	6	ЛД ₀ = 800 мг/кг ЛД ₁₆ = 850 мг/кг ЛД ₅₀ = 1130 (926,2 ÷ 1378,6) мг/кг ЛД ₈₄ = 1530 мг/кг ЛД ₁₀₀ = 1600 мг/кг
2	800	6	1	5	
3	1000	6	1	5	
4	1200	6	3	3	
5	1400	6	5	1	
6	1600	6	6	0	
7	Контроль	6	0	6	

С целью исследования физиологической активности и влияния на организм животных нового комплексного соединения $Mn(HCOO)_2 \cdot 2NH_2(CONH_2)_2 \cdot H_2O$ опыты проводили на 30 головах молодняка белых крыс обоего пола с живой массой 32 - 34г.

Для этого, подопытных крыс по принципу аналогов разбили на 3 группы по 10 голов. Первую группу животных кормили измельченной зерносмесью с добавлением гидрата дибурет формиата марганца из расчета 8 мг вещества на килограмм сухого корма. Вторая группа получала зерносмесь с добавкой пиридоксина в такой же дозе. Третья группа – контроль получала только зерносмесь.

Наблюдение за подопытными животными вели в течение 30 дней. На 31 день провели взвешивание крысят и забор крови для гематологических исследований.

Результаты эксперимента подвергли статистической обработке по методу Фишера – Стьюдента с использованием критерия (t) Ермолова [11-12].

При особо тщательном наблюдении за подопытными и контрольными крысами, в течение месяца не обнаружено каких – либо аномалий от нормы в общем состоянии. У крыс, получивших исследуемый препарат, улучшился аппетит, и увеличилась активность.

Результаты опытов показывают, что за опытный период привес животных в первой группе составил $65,6 \pm 4,1$ г, во второй группе $61,1 \pm 3,2$ г, в третьей группе $59,2 \pm 4,3$ г.

Как видно из этих данных: добавление гидрата дибурет формиата марганца в пищу повышал прирост крысят на 10,81 % больше, чем в контроле, а пиридоксин - всего на 3,20 %. Различие статистически достоверно ($P \geq 0,05$). Также отмечено заметное улучшение гематологических показателей крови у крысят под влиянием изучаемого вещества (табл. 2.). Однако, в этих опытах разница в показателях была статистически недостоверна ($P < 0,05$).

Таблица 2. Влияние гидрата дибурет формиата марганца на гематологические показатели у белых крыс

Компоненты крови	Гематологические показатели		P
	Контроль	Опыт	
Эритроциты, млн	8,81 – 0,41	8,95 – 0,56	< 0,05
Лейкоциты, тыс	10,21 – 0,91	10,33 – 1,41	< 0,05
Гемоглобин, г/ %	17,50 – 1,96	17,74 – 2,0	< 0,05
Общий белок, мг/ %	5,55 – 0,26	5,74 – 0,34	< 0,05

Результаты полученных данных показали, что гидрат дибурет формиата марганца стимулирует рост и развитие молодняка белых крыс, увеличивает их привес и улучшает гематологические показатели крови.

В результате исследования можно сделать вывод, что гидрат дибурет формиат марганца может быть использован для стимуляции роста и развития сельскохозяйственных животных.

Литература

1. *Войнар А. И.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Высш. шк., 1960. 554 с.
2. *Пейве Я. В.* Металлы-микроэлементы и их роль в ферментативных процессах // *Агрохимия*. 1975. № 8. С. 148-156.
3. *Шайкиева Н. Т., Ахматова Ж. Т., Кадыркулова С. О.* Исследование фазовых в тройной водно-солевой системе $Mn(HCOO)_2-NH(CONH_2)_2-H_2O$ ПРИ $25^{\circ}C$ // *Известия вузов*. 2012. № 1. С. 69-72.
4. *Першин Г. Н.* Методы экспериментальной химиотерапии М.: Медицина, 1973. 541 с.
5. *Litchfield J. T., Wilcoxon F. J.* A simplified method of evaluating dose – effect experiments // *Pharm.Exp.Ther.* 1949. Vol. 96. P. 99-113.
6. *Мельников Н. Б.* Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. М.: Медицина, 1974. С. 232-235.
7. *Кудрин А. Н., Пономарев Г. Т.* Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М.: Мир, 1967. 356 с.
8. *Roth Z.* *Physiologia Bogtmoslovenica*. Praga, 1960. 128 p.
9. *Berry W. T., Riggs J. K., Kunkel H. O.* The Lack of toxicity of biuret to animals // *Jorn.Animal Science*. 1960. Vol. 15, № 2. P. 123-127.
10. *Юнкеров В. И., Григорьев С. Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2002. 266 с.
11. *Новиков Д. А., Новочадов В. В.* Статистические методы в медико-биологическом эксперименте. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. 84 с.
12. *Шевченко И. Т., Богатов О. П., Хрипкин Ф. П.* Элементы математической статистики в медицине. Киев: Здоровье, 1970. 108 с.