

*Сарыбаева Б.Д., Пищугин Ф.В., Арзыбаев М.А., Исаев М.А.*

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АСКОРБИНАТА НИКОТИНАМИДА**

*Сарыбаева Б.Д., Пищугин Ф.В., Арзыбаев М.А., Исаев М.А.*

**НИКОТИНАМИДДИН АСКОРБИНАТЫНЫН БИОЛОГИЯЛЫК АКТИВДҮҮЛҮГҮ**

*Sarybaeva B.D., Pishchugin F.V., Arzybaev M.A., Isaev M.A.*

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF AN ASCORBAS OF NICOTINAMIDE**

УДК: 547.965+577.16 (575.2) (04)

*В статье приводятся параметры острой токсичности, влияние аскорбината никотинамида на рост и развитие крольчат. Результаты опытов показывают, что максимально переносимая доза (ЛД<sub>0</sub>) аскорбината никотинамида для белых мышей составила 1500 мг/кг, ЛД<sub>16</sub> - 1820 мг/кг, среднелетальная доза (ЛД<sub>50</sub>) - 2400 (2244÷1854,5) мг/кг, ЛД<sub>84</sub> - 2415 мг/кг, а его абсолютно летальная доза для мышей (ЛД<sub>100</sub>) - 2700 мг/кг живой массы животных. Аскорбинат никотинамида обладает выраженным стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием.*

**Ключевые слова:** *витамины, аскорбиновая кислота, никотинамид, параметры острой токсичности, аскорбинат никотинамида.*

*Макалада никотинамид аскорбинатынын коендордун өсүү жана өрчүүсүнө тийгизген таасири баяндалган. Опытка төмөнкүдөй жыйынтыкка алып келди, ак чычкандар үчүн (ЛД<sub>0</sub>) максималдуу доза 1500 мг/кг, ЛД<sub>16</sub> - 1820 мг/кг, орточо өлүм дозасы (ЛД<sub>50</sub>) - 2400 (2244÷1854,5) мг/кг, ЛД<sub>84</sub> - 2415 мг/кг, ал эми абсолюттук өлүм дозасы (ЛД<sub>100</sub>) - 2700 мг/кг. Никотинамиддин аскорбинаты жаныбарлардын төлүнүн өсүшүнө жана өрчүүсүнө жардам берет.*

**Негизги сөздөр:** *витаминдер, аскорбин кислотасы, никотинамид, өзгөчө уулуу параметрлер, никотинамиддин аскорбинаты.*

*In this article given parameters of acute toxicity, influence of an ascorbas of nicotinamide on growth and development krolchats. Results of experiences show that the most transferable dose (LD<sub>0</sub>) of an ascorbas of nicotinamide for white mice made 1500 mg/kg, LD<sub>16</sub> - 1820 mg/kg, a medium lethal dose (LD<sub>50</sub>) - 2400 (2244÷1854,5) mg/kg, LD<sub>84</sub> - 2415 mg/kg and its absolutely lethal dose for mice (LD<sub>100</sub>) - 2700 mg/kg of live mass of animals. Ascorbas of nicotinamide possesses the expressed stimulating growth and development of young growth of animals by action.*

**Key words:** *vitamins, ascorbic acid, nicotinamide, parameters of acute toxicity, ascorbas nicotinamide.*

Витамины принимают активное участие в обмене веществ в организме животного. Известны 13 витаминов, представляющих родственных соединений с одинаковой активностью (витамины А, D, E, К растворимы в жирах, витамины С, В<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, ниацин, пантотеновая кислота, биотин, фолиевая кислота растворимы в воде). Кроме этих витаминов, существуют другие соединения, входящие в группу активных веществ, но свойства их еще полностью не установлены (оротовая кислота – витамин В<sub>13</sub>, инозитол – биос I, тиоктовая кислота, рутин – витамин Р, ксантоперин – витамин В<sub>14</sub>, карнитин – витамин В<sub>7</sub>, пангамовая кислота – витамин В<sub>15</sub>, убихинон –

кофермент Q, а также витамин на основе метил-метионина) [1, с. 208-270; 2, с. 2083-2089; 3, с. 1-250].

Если один или несколько витаминов становятся не полностью доступными для усвоения организмом или доступными в незначительном количестве, то обменные процессы нарушаются, в результате чего снижается продуктивность, замедляется рост, возникают авитаминозы, нарушается плодовитость у самок и оплодотворяющая способность у самцов, повышается чувствительность к инфекционным и паразитарным заболеваниям. Так, при недостатке витамина С нарушается превращение пролина в гидроксипролин (основной строительный элемент коллагеновых волокон), что обуславливает проявление признаков цинги (кровотечения из прекапилляров и капилляров) с расслоением соединительной ткани в суставах, деснах, костях и хрящах. Незрелые коллагеновые волокна и пониженная активность тромбоцитов приводят к пупочному кровотечению. При авитаминозе С понижена резистентность телят к вирусам, в первую очередь к возбудителям респираторных заболеваний [4, с. 131-139], в связи с тем, что аскорбиновая кислота стимулирует образование μ-глобулинов и блокирует SB-группы цистеина, содержащегося в них. Повышенное содержание в тканях аскорбиновой кислоты понижает напряжение на поверхности клеточных мембран, облегчает растворение липопротеиновой оболочки лейкоцитов, что делает доступными нуклеиновые кислоты для воздействия на них нуклеаз.

При недостатке никотинамида (ниацина) в организме нарушаются окислительно-восстановительные процессы, затрагивающие распад и синтез жирных кислот, углеводов и аминокислот. Это приводит у новорожденных свиней к потере аппетита, геморрагической диарее. У цыплят отмечается замедленный рост, потеря аппетита сквамозный дерматит на боковых сторонах головы и туловища, пероз, деформация бедренной кости и геморрагическая диарея [2, с. 2083-2089].

Вышеописанное доказывает о важности применения витаминных препаратов в животноводстве для повышения их продуктивности, улучшения качества животноводческой продукции.

В этих целях нами синтезирован в Институте химии и химических технологий НАН Кыргызской Республики новое соединение аскорбинат никотинамида [5]. Данная статья посвящается изучению его острой токсичности и биологической активности.

**Материалы методов исследований**

Эксперименты по определению острой токсичности аскорбината никотинамида проводили на 60 клинически здоровых белых мышях обоего пола с живой массой 18-20 г. Животных разбили на 6 групп по 10 голов в каждой. Вещество вводили животными внутрь (peros) в виде 20%-ного водного раствора при помощи шприца, снабженного специальным металлическим зондом, в дозах 1500, 1800, 2100, 2400 и 2700 мг/кг живой массы. Группа мышей из 10 голов служила контролем и получила соответствующий объем физраствора NaCl.

Опыты продолжались 12 дней, в течение которых велось наблюдение за подопытными и контрольными животными. При этом учитывали общее состояние, аппетит, характер и клинику химического токсикоза и гибель животных. Группы павших животных были подвергнуты патологическому вскрытию для выявления характера и степень патологических изменений во внутренних органах [6, с. 524-537].

Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методом пробит анализа (Lichfield, Wilcoxon, 1949) в модификации З. Рота (Z.Roth, 1960) с использованием обычной миллиметровой бумаги [7, с. 126-146].

Опыты по изучению биологической активности проводили на 9 головах молодняка кроликов с живой массой 1,0-1,1 кг, которых разделили на 3 группы по 3 головы в каждой, по принципу аналогов. Крольчат первой группы кормили измельченной зерно смесью с добавкой аскорбината никотинамида из расчета 8 мг вещества на килограмм сухого корма. Вторая группа получала зерно смесь с добавкой аскорбиновой кислоты (витамина С) в такой же дозе. Третья группа служила контролем и получала только зерно смесь. Опыты продолжались 30 дней. На 31 день провели взвешивание крольчат и забор крови для гематологических исследований. Основные гематологические показатели у кроликов изучили по общепринятой методике [8, с. 65-193].

Статистическую обработку цифровых материалов опытов проводили методом Фишера-Стьюдента с использованием критерия (t) Ермолова [9, с. 49-56].

**Результаты исследований и их обсуждение**

Клиническая картина отравления белых мышей, получивших токсические дозы аскорбината никотинамида, проявлялась через 30-45 минут после его введения. Основные признаки токсикоза у мышей были следующие: общее беспокойство, отказ от корма и воды, учащенное и поверхностное дыхание, частое сердцебиение, потливость, понос и частое мочеотделение, повышении тактильной чувствительности кожи, понижение температуры тела. Перед смертью у животных наблюдается прогрессирующее общее угнетение и они падают на пол в неестественном положении. Смерть наступает в сильных клонико-тонических судорогах, как правило, в течение первого и второго дней отравления. Оставшиеся в живых мыши быстро восстанавливаются, начинают бегать по клетке и есть корм.

Результаты статистической обработки цифровых данных опытов показывают (таблица 1), что максимальная переносимая доза (ЛД<sub>0</sub>) аскорбината никотинамида для белых мышей составила 1500 мг/кг, ЛД<sub>16</sub> - 1820 мг/кг, среднелетальная доза (ЛД<sub>50</sub>) - 2400 (2244÷1854,5) мг/кг, ЛД<sub>84</sub> - 2415 мг/кг а его абсолютно летальная доза для мышей (ЛД<sub>100</sub>) - 2700 мг/кг живой массы животных.

Визуальный осмотр внутренних органов при патолого-анатомическом вскрытии трупов павших мышей показал следующие изменения в них: катарально-геморрогическое воспаление слизистой оболочки желудка и тонкого отдела кишечника; печень увеличена, под её оболочкой множественные точечные кровоизлияния; почки темно-коричневого цвета, при разрезе сочится пенная кровь, на оболочке кровоизлияния.

**Таблица 1. Параметры острой токсичности аскорбината никотинамида**

№ гр.	Доза, мг/кг	Количество жив-х, гол.	Результаты		Параметры острой токсичности
			пало	Выжило	
1	1500	10	0	10	ЛД <sub>0</sub> =1500 мг/кг
2	1700	10	1	9	ЛД <sub>16</sub> =1820 мг/кг
3	2100	10	5	5	ЛД <sub>50</sub> =2400(2244:1854,5) мг/кг
4	2400	10	9	1	ЛД <sub>84</sub> =2415 мг/кг
5	2700	10	10	0	ЛД <sub>100</sub> =2700 мг/кг
6	Контроль	10	0	6	

Результаты опытов по изучению биологической активности показали, что за опытный период привес крольчат в первой группе составил 810±44,5г (P>0,01), во второй - 698±33,8 г (P<0,05), в третьей-группе 616,6±56,4г. Как видно из этих данных опыта, аскорбинат никотинамида в испытанной дозе повышает прирост крольчат по сравнению с показателями контрольной группы на 31,4±2,74% , а аскорбиновая кислота - на +13,2±2,56 % (таблица 2).

Следовательно, аскарбинат никотинамида обладает выраженным стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием. Различия показателей по сравнению с контролем статистически достоверно (P>0,01). Аналогичное влияние оказывает и аскорбиновая кислота в той же дозе что и первый препарат. Однако различия в показателях по отношению к контрольным данным статистически не достоверно (P<0,05).

Таблица 2. Влияние аскорбината никотинамида на рост и развитие крольчат (n=3)

№ гр	Препараты	Привес крольчат, г		Привес, г M±m	Разница привеса по сравнению с контролем, % M±m	P
		Масса крольчат в исходном состоянии, г; M±m	Масса крольчат через 30 дней после дачи препаратов, г; M±m			
1	аскорбинат никотинамида	1003,3±47,0	1670 ±52,9	690 ±11,7	+18,3± 2,1	>0,01
2	аскорбиновая кислота	990± 23,1	1598 ±57,8	598 ±46,2	+2,6± 0,4	<0,05
3	Контроль	970 ±104,0	1586,6± 57,8	583 ±17,3		

Также отмечено заметное улучшение гематологических показателей крови у крольчат под влиянием изучаемого вещества (таблица 3). Однако, разница в показателях была статистически недостоверна (P<0,05). Таблица 3. Влияние аскорбината никотинамида на гематологические показатели у крольчат

Компоненты крови	Гематологические показатели		P
	Контроль	Опыт	
	Контроль !		
Эритроциты, млн	6,81 ±0, 41	7,95 ±0,56	<0,05
Лейкоциты, тыс	8,21± 0,91	9,33 ±1,41	<0,05
Гемоглобин, г/%	11,50 ±1,96	11,74 ±2,0	<0,05
Общий белок, мг/%	5,55 ±0,26	5,74 ±0,34	<0,05

**Заключение:**

1. Аскорбинат никотинамида по ныне существующей квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм [10, с. 76-81] относится к классу малотоксичных веществ для животных (ЛД<sub>50</sub>=2400 мг/кг).

2. Аскорбинат никотинамида при вскармливании крольчатам из расчета 8 мг на 1 кг сухого корма в течение 30 дней заметно увеличивает привес животных на 31,4±2,74 % и улучшает у них гематологические показатели крови.

3. Данное вещество может быть использовано как компонент витаминно-минеральной добавки для стимуляции роста и развития сельскохозяйственных животных.

**Литература:**

1. Алиев А.А., Барей В., Бартко П. и др. Профилактика нарушений обмена веществ у сельскохозяйственных животных. –М.: Агропромиздат. - 1986. – С. 208-270.
2. Hoek-stra W. G.: Biochemical function of selenium and its relation to vitamin E. Federation Proc., 34., 1975, s. 2083-2089.
3. Hoffmann, F-L.aRoche: Vitamin Compendium. The propert. the vitamins and their importance in human and animal nutrition. Co. Lijfc,- Switzerland, 1201, 1976, s. 1-250.
4. Н о s o t a n i T., Kurimoto K., Mori T. The differences of the metabolism related to vitamin C.J. Nutr. Sci. Vitaminol, 25, 1979, s. 131-139.
5. Аскорбинат никотинамида, стимулирующий рост и развитие молодняка животных [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В.Пищугин, М.А.Арзыбаев, М.А.Исаев // Патент Кыргызской Республики.- Б., 2016.-№ 1863.
6. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии (Практическое руководство).-М.: Медицина. - 1971. – С. 524-537.
7. Кудрин А.Н., Понамарева Г.Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине.- М.: -1967.- С.126-146.
8. Кудрявцев А.А., Кудрявцева Л.А. Клиническая гематология животных. - М.: «Колос», 1979. - С. 65-193.
9. Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипти Ф.П. Элементы математической статистики в медицине. - Киев.: "Здоровье", 1970. - С.49-56.
10. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерий вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. - М.: Медицина, 1976. - С. 76-81.

Рецензент: к.х.н., доцент Джусупова К.А.