

УДК: 615.385:623.33

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАТОГЕННЫХ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФРУГЛЮМИН А И ФРУГЛЮМИН Б

Кривенко С.И.¹, Мельнова Н.И.², Гапанович В.Н.²

¹ Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск

² Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», *svtl_kr@tut.by*

Представлены результаты исследования тератогенных и эмбриотоксических свойств группоспецифических полисахаридов А и группоспецифических полисахаридов Б, являющихся субстанциями иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б. Установлено, что группоспецифические полисахариды в дозе, превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б в 5 раз, в различные периоды беременности у крыс не вызывают отклонений в развитии плода и расположении внутренних органов эмбрионов, а также не изменяют основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности, что свидетельствует об отсутствии у данных иммуномодулирующих препаратов тератогенных и эмбриотоксических свойств.

Ключевые слова: *тератогенность, эмбриотоксичность, группоспецифические полисахариды, иммуномодулирующие лекарственные средства.*

Введение

К наиболее серьезным токсическим эффектам лекарственных средств, выявление которых возможно на доклиническом этапе исследований, относится тератогенность и эмбриотоксичность. Эмбриотоксическое действие, как правило, заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцисту, результатом которого является формирование грубых пороков развития и прерывание беременности в ранних сроках. Тератогенное действие препаратов представляет наибольшую опасность, так как приводит к развитию врожденных аномалий у плода. Предварительное тестирование тератогенной и эмбриотоксической активности существенно уменьшает вероятность использования при беременности лекарственных средств, оказывающих вредное воздействие на развитие эмбрионов, что является одной из мер профилактики эмбриопатий и врожденных пороков развития человека [1].

Тератогенные и эмбриотоксические эффекты установлены для достаточно широкого перечня лекарственных средств. Выраженным эмбриотоксическим и тератогенным действием обладают антибиотики (тетрациклин, левомицитин), сульфаниламиды, салицилаты, противогрибковые препараты (леворин и гризеофульвин), сахаропонижающие и гормональные препараты, антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин, фенилин и другие), гипотензивные, противосудорожные, антигистаминные (димедрол, супрастин) препараты, витамины (при их применении в высоких дозах) [2-6].

Возможность реализации потенциально опасного воздействия на плод лекарственных препаратов определяется их способностью проникать через плацентарный барьер. Для переноса лекарственных веществ через плацентарный барьер наибольшее значение имеет пассивная диффузия, а скорость переноса также зависит от размера

молекул, так как плацента непроницаема для веществ с молекулярной массой более 1000. Однако при длительном использовании многие препараты с большей молекулярной массой могут постепенно проникать в организм плода.

Была разработана технология получения из слизистых оболочек желудков свиней и лошадей группоспецифических полисахаридов А (ПА) и группоспецифических полисахаридов Б (ПБ), отличительным свойством которых является способность нейтрализовать изогемагглютинины плазмы крови человека. На основе этих полисахаридов были созданы оригинальные иммуномодулирующие лекарственные средства Фруглюмин А (Фр А) и Фруглюмин Б (Фр Б) [7]. При оценке безопасности группоспецифических полисахаридов было доказано отсутствие у данных субстанций общетоксических свойств при их введении беспородным мышам в 5-кратной курсовой терапевтической дозе [8], а также было установлено, что в дозе, превышающей суточную терапевтическую в 15 раз, ПА и ПБ не вызывают увеличения количества лимфоцитов крови человека с микроядрами, не повышают число хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и не влияют на частоту возникновения аденом легких у мышей линии Af, что однозначно указывает на отсутствие возможных мутагенных и канцерогенных эффектов у данных препаратов.

Несмотря на то, что вещества полисахаридной природы, за исключением низкомолекулярных соединений, характеризуются высокой молекулярной массой и, как правило, не способны проникать через плацентарный барьер, группоспецифические ПА и ПБ были подвергнуты исследованию на предмет их безопасности по отношению к эмбриону и плоду.

Целью настоящей работы являлось изучение возможных тератогенных и эмбриотоксических свойств группоспе-

цифических полисахаридов А и группоспецифических полисахаридов Б – субстанций иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б.

Объекты и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с правилами испытаний лекарственных средств на тератогенность и эмбриотоксичность, составленными на основании опыта работы Отдела эмбриологии ИЭМ АМН РФ [9], а также правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств [1].

В опытах использованы здоровые половозрелые животные линии “Вистар” массой 200 ± 20 г, содержащиеся в оптимальных условиях вивария (температурный и световой режим, полноценное кормление, просторные клетки, вентилируемые помещения и т.д.). Самки содержались отдельно от самцов, время их спаривания точно регистрировалось. День обнаружения спермиев в вагинальном мазке учитывался как первый день беременности.

Было сформировано по 3 серии животных для каждой из исследуемых субстанций группоспецифических полисахаридов: одна опытная и две контрольные. В опытной серии изучались тератогенные и эмбриотоксические эффекты субстанции группоспецифического полисахарида. Сравнение по всем исследуемым показателям проводилось с контрольными сериями. Крысам первой контрольной серии никаких введений не проводилось (интактные животные), во второй контрольной серии инъецировался разрешенный к клиническому использованию и промышленно выпускаемый препарат – физиологический раствор 0,9 % натрия хлорида.

Взятый в качестве контроля 0,9 % раствор натрия хлорида вводили в хвостовую вену ежедневно на протяжении 3 дней в максимально допустимой для данного вида животных дозировке – 15

мл/кг массы тела. Субстанции группоспецифических полисахаридов вводили внутримышечно (в соответствии с предполагаемым путем введения лекарственных средств на их основе при клиническом применении) также на протяжении 3 дней в дозе 1,5 мг/кг массы, что 5-кратно превышало суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б.

Действие исследуемых соединений изучали в различные периоды беременности, для чего в каждой серии эксперимента было выделено 5 групп: 1 группе растворы вводили на 1-4 сутки беременности, 2 группе – на 5-7, 3 группе – на 8-11, 4 группе – на 12-15 и 5 группе – на 16-19 сутки, соответственно. Каждая группа включала в себя не менее 10 особей.

На 20-21 сутки беременности животных выключали из опыта декапитацией. После вскрытия крыс проводили извлечение эмбрионов из матки, изучение их внешнего вида под биноклярной лупой на наличие аномалий развития, а также подкожных гематом. Осуществляли подсчет количества живых и мертвых плодов, измерение их краниокаудального размера, взвешивание эмбрионов и плаценты. Изучали количество желтых тел в яичниках и мест имплантаций и резорбций в матке.

Показатели общей эмбриональной, предимплантационной, постимплантационной смертности и выживаемости рассчитывали по общепринятым формулам.

После наружного осмотра одну часть плодов от каждой самки фиксировали в 96 % спирте и после прояснения раствором щелочи и промывания водой, окрашивали ализарином, обезвоживали в различных смесях глицерина с 96 % спиртом и использовали для изучения костного скелета по методике Доусона (ССЫЛКА). Другую часть плодов фиксировали в жидкости Буэна и использовали для изучения внутренних органов на микроанатомических срезах по Вильсону (ССЫЛКА).

Данные обрабатывали методами

вариационной статистики с использованием пакета программ статистической обработки «Origin» и «Microsoft Excel». Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При вскрытии беременных самок ни в одной из исследуемых серий эксперимента не было обнаружено мертвых плодов. При внешнем осмотре эмбрионов не отмечено аномалий развития и подкожных гематом.

Проведение серий продольных и поперечных разрезов головы и туловища плодов показало, что при введении субстанций группоспецифических ПА и ПБ самкам крыс в различные периоды беременности не наблюдается отклонений в развитии и расположении внутренних органов эмбрионов. Исследование состояния костной системы эмбрионов после ее предварительного прокрашивания раствором ализарина также не выявило каких-либо отклонений от нормы, что позволяет сделать заключение об отсутствии тератогенных свойств у субстанций группоспецифических полисахаридов.

Детальный анализ показателей эмбриогенеза (таблица 1) и их производных (таблица 2) позволил констатировать следующее.

Количество желтых тел при введении ПА и ПБ в различные периоды беременности статистически достоверно не отличалось от контрольных серий – животных с введением 0,9 % раствора натрия хлорида и интактных крыс.

Анализ количества резорбций (прекращение развития плода на плацентарном уровне) при введении ПБ крысам на 5-8 день и на 16-19 день беременности выявил тенденцию к увеличению данного показателя по сравнению с соответствующими значениями интактных крыс. Так в указанные сроки показатель количества резорбций

Таблица 1

Показатели эмбриотоксичности при введении субстанций группоспецифических полисахаридов самкам крыс линии “Вистар” в различные периоды беременности

Исследуемые показатели	Контроль (интактные крысы)	Сроки введения				
		1-4 день (1 группа)	5-8 день (2 группа)	8-11 день (3 группа)	12-15 день (4 группа)	16-19 день (5 группа)
0,9 % раствор натрия хлорида						
Количество желтых тел	9,10 ± 0,623	10,10 ± 1,048	8,70 ± 0,666	7,50 ± 0,654	8,50 ± 0,749	10,40 ± 0,452
Количество эмбрионов	6,50 ± 0,847	5,20 ± 1,093	7,60 ± 0,980	4,40 ± 1,002	5,80 ± 1,123	6,70 ± 1,106
Количество резорбций	0,30 ± 0,153	0,40 ± 0,306	0,30 ± 0,213	0,20 ± 0,200	0,40 ± 0,221	0,40 ± 0,306
Рост плода, мм	37,83 ± 1,233	35,23 ± 1,294	35,24 ± 1,882	37,27 ± 1,882	35,11 ± 1,283	38,16 ± 0,889
Вес плода, г	3,37 ± 0,352	3,27 ± 0,427	3,02 ± 0,188	3,55 ± 0,287	3,24 ± 0,340	3,15 ± 0,315
Вес плаценты, мг	528,89 ± 28,568	639,47 ± 49,772	644,96 ± 63,792	695,71 ± 42,565*	641,22 ± 52,986	564,36 ± 41,892
Группоспецифические полисахариды А						
Количество желтых тел	10,18 ± 0,630	8,91 ± 0,315	9,25 ± 0,566	9,92 ± 0,657	9,73 ± 0,574	10,00 ± 0,302
Количество эмбрионов	7,36 ± 0,527	5,36 ± 0,576*	6,83 ± 0,833	8,00 ± 0,778	7,91 ± 0,719	7,92 ± 0,557
Количество резорбций	0,09 ± 0,091	0,09 ± 0,091	0,17 ± 0,112	0,17 ± 0,112	0,00 ± 0,000	0,18 ± 0,122
Рост плода, мм	35,04 ± 0,671	38,75 ± 0,970*	36,79 ± 0,675	34,49 ± 0,977	35,83 ± 0,552	33,84 ± 0,533
Вес плода, г	3,22 ± 0,319	4,08 ± 0,248*	3,63 ± 0,251	3,36 ± 0,328	3,48 ± 0,276	2,70 ± 0,089
Вес плаценты, мг	584,84 ± 26,141	617,96 ± 30,585	541,05 ± 28,801	543,59 ± 44,823	589,71 ± 21,639	530,25 ± 21,561
Группоспецифические полисахариды Б						
Количество желтых тел	9,30 ± 0,597	8,40 ± 0,718	8,29 ± 0,447	9,40 ± 0,777	10,00 ± 0,671	8,67 ± 0,726
Количество эмбрионов	7,20 ± 1,041	6,40 ± 1,097	6,00 ± 0,873	6,50 ± 1,195	6,38 ± 1,149	6,00 ± 1,022
Количество резорбций	0,10 ± 0,100	0,20 ± 0,133	0,30 ± 0,267	0,30 ± 0,213	0,30 ± 0,213	0,30 ± 0,189
Рост плода, мм	37,83 ± 1,047	35,16 ± 1,114	38,83 ± 0,758	37,82 ± 0,894	37,16 ± 1,038	35,81 ± 0,953
Вес плода, г	3,67 ± 0,212	3,23 ± 0,126	3,93 ± 0,148	3,81 ± 0,262	3,99 ± 0,288	3,61 ± 0,131
Вес плаценты, мг	518,54 ± 46,256	475,60 ± 19,606	568,46 ± 34,983	583,34 ± 33,746	597,70 ± 44,496	540,01 ± 31,733

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю (серии интактных крыс) при уровне значимости P < 0,05

Таблица 2

Расчетные показатели эмбриотоксичности субстанций группоспецифических полисахаридов при введении крысам в различные периоды беременности

Условия эксперимента (группы беременных самок, срок беременности)	Показатели эмбриотоксичности			
	Общая эмбриональная смертность (%)	Смертность до имплантации (%)	Смертность после имплантации (%)	Выживаемость (%)
0,9 % раствор натрия хлорида				
Интактный контроль	28,6	25,3	4,4	71,4
1 группа (1-4 день)	48,5	52,5	7,1	51,5
2 группа (5-8 день)	12,6	16,1	3,8	87,4
3 группа (8-11 день)	41,3	44,0	4,3	58,7
4 группа (12-15 день)	31,8	36,5	6,4	68,2
5 группа (16-19 день)	35,6	39,4	5,6	64,4
Группоспецифические полисахариды А				
Интактный контроль	27,7	26,8	1,2	72,3
1 группа (1-4 день)	39,8	38,8	1,7	60,2
2 группа (5-8 день)	26,1	24,3	2,4	73,9
3 группа (8-11 день)	19,3	17,7	2,1	80,7
4 группа (12-15 день)	18,7	18,7	1,0	81,3
5 группа (16-19 день)	20,8	19,2	2,2	79,2
Группоспецифические полисахариды Б				
Интактный контроль	22,6	21,5	1,4	77,4
1 группа (1-4 день)	23,8	21,4	3,0	76,2
2 группа (5-8 день)	27,6	17,2	12,5	72,4
3 группа (8-11 день)	30,9	27,7	4,4	69,2
4 группа (12-15 день)	36,3	32,5	5,5	63,8
5 группа (16-19 день)	38,5	32,7	8,6	61,5

при введении ПБ составил $0,30 \pm 0,267$ и $0,30 \pm 0,189$, тогда как в группе интактных крыс он регистрировался на уровне $0,10 \pm 0,100$. Однако эти значения не превышали таковые во всех

группах эксперимента контрольной серии животных при введении им 0,9 % раствора натрия хлорида. При введении ПА количество резорбций ($0,09 \pm 0,091$) не отличалось от показателя в

серии интактных крыс.

Введение ПБ самкам в различные периоды беременности практически не вызывало изменения количества эмбрионов, тогда как в ответ на введение ПА в период 1-4 дня беременности наблюдалось достоверное уменьшение данного показателя по сравнению с контрольной серией интактных животных ($5,36 \pm 0,576$ и $7,36 \pm 0,527$, соответственно, $p < 0,05$). Уменьшение количества эмбрионов сопровождалась увеличением роста и веса плода.

При исследовании влияния ПА и ПБ на вес плаценты, являющийся чрезвычайно важным показателем эмбриогенеза, интегрально отражающим процесс внутриутробных взаимоотношений между организмами матери и плода, было установлено, что исследуемые субстанции не вызывали значительных изменений этого параметра, а небольшие колебания значений по группам эксперимента были статистически недостоверными и находились в пределах физиологической нормы для данного вида животных.

Особый интерес представляют данные производных показателей эмбриогенеза, позволяющие охарактеризовать эмбриотоксические свойства исследуемых субстанций, представленные в таблице 2.

Общая эмбриональная смертность при введении ПБ была сравнима с аналогичным показателем у интактных животных. При этом отмечалась тенденция к возрастанию этого показателя с увеличением срока беременности у крыс этой опытной серии. В серии животных, получавших ПА лишь в 1-4 день беременности, показатель общей эмбриональной токсичности был выше, чем в интактном контроле (39,8 % и 27,7 %, соответственно). У животных, которым вводили 0,9 % натрия хлорид, значения показателя «общая эмбриональная смертность» не только были выше показателя интактного контроля, но и по некоторым периодам беремен-

ности превышали соответствующие показатели в сериях животных, получавших исследуемые субстанции группоспецифических полисахаридов. Аналогичная картина прослеживалась и для показателей смертности до и после имплантации.

Показатель выживаемости у крыс, которым внутримышечно вводили ПБ на 1-4 сутки беременности, был сопоставим с интактным контролем (77,4 %) и являлся самым высоким в этой опытной серии – 76,2 %. В опытной серии животных, получавших ПА, лишь при введении исследуемой субстанции крысам на 1-4 день беременности регистрировали снижение данного показателя по сравнению с интактным контролем: 60,2 % и 72,3 %, соответственно. В остальных группах животных, получавших ПА в другие сроки беременности, показатель выживаемости был сопоставим либо превышал аналогичный показатель у интактных крыс. Самый низкий показатель выживаемости во всех сериях экспериментов составил 51,5 % в группе животных, получавших 0,9 % натрия хлорида в 1-4 день беременности (в интактном контроле в аналогичный период – 71,43 %).

Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение количества эмбрионов в 1 группе экспериментальных животных (введение препарата на 1-4 дни беременности) и, как следствие, увеличение роста и веса плодов. Остальные показатели, характеризующие эмбриотоксичность, находились в пределах физиологической нормы и не отличались от таковых в контрольных группах. Сравнительный анализ расчетных показателей эмбриотоксичности опытной и контрольных групп не выявил существенных отличий по группам эксперимента, кроме животных, которым вводили ПА и 0,9 % натрия хлорид в 1-4 дни беременности. Увеличение общей эмбриональной смертности в этих группах, а также отмеченное выше уменьшение количества эмбрионов, по-видимому, связаны

с особой чувствительностью экспериментальных животных на любые манипуляции, включая введение препаратов, в этот период беременности.

Проведенный обобщенный анализ основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности по всем периодам беременности в опытных сериях животных, получавших ПА и ПБ, позволяет сделать заключение о том, что выявляемые незначительные отклонения отдельных параметров не выходят за рамки соответствующих сдвигов, вызываемых разрешенным к клиническому применению и широко используемым препаратом – 0,9 % раствором натрия хлорида.

Выводы

Полученные результаты позволяют констатировать следующее.

1. Субстанции группспецифических ПА и ПБ в дозе, превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б в 5 раз, не вызывают в различные периоды беременности у крыс отклонений в развитии плода и расположении внутренних органов эмбрионов.
2. Группспецифические полисахариды в дозе, 5-кратно превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б, по сравнению с контролем (0,9 % натрия хлорид) не изменяют основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности по всем периодам беременности у крыс.

Таким образом, проведенное исследование специфических токсикологических свойств группспецифических ПА и ПБ, являющихся субстанциями новых иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б, указывает на то, что данные иммуномодулирующие препараты тератогенными и эмбриотоксическими свойствами не обладают.

Литература

1. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP).

2000, М., 80 с.

2. Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. 2015. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 212(3), pp. 307.e1-307.e6.
3. Li L., Zhang X., Wang L. et al. 2014. A toxicology study to evaluate the embryotoxicity of metformin compared with the hypoglycemic drugs, the anticancer drug, the anti-epileptic drug, the antibiotic, and the cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor. *J. Diabetes.* Vol. 10, pp. 1-11.
4. Tauqeer S., Khan R.A., Siddiqui A.A. 2012. Evaluation of teratogenic effects of risperidone following simultaneous administration with antihypertensive and antiemetic drugs. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol. 25(1), pp. 261-266.
5. Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. 2012. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* Vol. 19(1), pp. 57-59.
6. Wahid S., Khan R.A., Feroz Z. 2014. Reduction in mortality and teratogenicity following simultaneous administration of folic acid and vitamin E with antiepileptic, antihypertensive and anti-allergic drugs. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* Vol. 6(3), pp. 185-91.
7. Кривенко С.И., Гапанович В.Н. 2012. Иммуномодулирующие лекарственные средства и реагенты на основе группспецифических полисахаридов. *АрсМедика.* № 13 (68), с. 89-93.
8. Кривенко С.И., Мельнова Н.И., Гапанович В.Н., Бычко Г.Н. 2012. Токсикологические свойства группспецифических полисахаридов – субстанций иммуномодулирующих препаратов «Фруглюмин А» и «Фруглюмин Б». *Медицинский журнал.* № 3, с. 73-78.
9. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. 1987. М., 26 с.

References

1. Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP). 2000, Moscow, 80 (in Russian).
2. Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. 2015. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 212(3), pp. 307.e1-307.e6.

3. Li L., Zhang X., Wang L. et al. 2014. A toxicology study to evaluate the embryotoxicity of metformin compared with the hypoglycemic drugs, the anticancer drug, the anti-epileptic drug, the antibiotic, and the cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor. *J. Diabetes*. Vol. 10, pp. 1-11.
4. Tauqeer S., Khan R.A., Siddiqui A.A. 2012. Evaluation of teratogenic effects of risperidone following simultaneous administration with antihypertensive and antiemetic drugs. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol. 25(1), pp. 261-266.
5. Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. 2012. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* Vol. 19(1), pp. 57-59.
6. Wahid S., Khan R.A., Feroz Z. 2014. Reduction in mortality and teratogenicity following simultaneous administration of folic acid and vitamin E with antiepileptic, antihypertensive and anti-allergic drugs. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* Vol. 6(3), pp. 185-91.
7. Krivenko S.I., Gapanovich V.N. 2012. Immunomodulatory drugs and reagents based group- specific polysaccharides. *ArsMedika*. Vol. 13 (68), pp. 89-93 (in Russian).
8. Krivenko S.I., Melnova N.I., Gapanovich V.N., Bychko G.N. 2012. Toxicological properties of group-specific polysaccharides – substances of immunomodulatory drugs “Fruglyumin A” and “ Fruglyumin B”. *Medical Journal*. N. 3, p. 73-78 (in Russian).
9. Guidelines for the Study of embryotoxic effect of pharmacological substances and their impact on reproductive function. 1987. M., 26 (in Russian).

Резюме

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАТОГЕННИХ І ЕМБРІОТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ФРУГЛЮМІН А І ФРУГЛЮМІН Б

Кривенко С.І., Мельнова Н.І., Гапановіч В.Н.

Представлені результати дослідження тератогенних і ембріотоксичних властивостей групспецифічних полісахаридів А і групспецифічних полісахаридів Б, що є субстанціями імуномодулюючих лікарських засобів Фруглюмін А і Фруглюмін Б. Встановлено, що гру-

поспецифічні полісахариди в дозі, що перевищує добову терапевтичну для Фруглюміна А і Фруглюміна Б в 5 разів, в різні періоди вагітності у щурів не викликають відхилень у розвитку плоду і розташуванні внутрішніх органів ембріонів, а також не змінюють основних показників ембріогенезу та ембріотоксичності, що свідчить про відсутність у даних імуномодулюючих препаратів тератогенних і ембріотоксичних властивостей.

Ключові слова: *тератогенність, ембріотоксичність, групспецифічні полісахариди, імуномодулюючі лікарські засоби*

Summary

STUDIES OF THE TERATOGENIC AND EMBRYOTOXIC PROPERTIES SUBSTANCES OF IMMUNOMODULATORY DRUGS FRUGLYUMIN A AND FRUGLYUMIN B

Krivenko S.I., Melnova N.I., Gapanovich V.N.

The results of the study to be teratogenic and embryotoxic properties of the group-specific in AB0 system polysaccharides is the substance of new immunomodulatory drugs Fruglyumin A and Fruglyumin B. It is found that the group-specific polysaccharide in a dose exceeding the daily therapeutic for Fruglyumin A and Fruglyumin B by 5 times, at different stages of pregnancy in rats did not cause fetal abnormality and the location of the internal organs of embryos and do not do not change the basic indicators of embryogenesis and embryotoxicity, which indicates the absence of teratogenic and embryotoxic properties from these immunomodulatory drugs.

Keywords: *teratogenicity, embryotoxicity, group-specific polysaccharides, immunomodulatory drugs.*

Впервые поступила в редакцию 17.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования