

ПОДОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА РИКАЗОЛ

Е.В. АБРАМОВА

аспирант

И.А. АРХИПОВ

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук

А.В. БАЛЫШЕВ

кандидат биологических наук

*Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии
им. К.И. Скрябина, 117218, г. Москва, вл. Б. Черемушкинская, 28,*

e-mail: viais@ncport.ru

Е.В. ГЛУХАРЕВА

ООО МНИЦ «ОЗОС», г. Москва, e-mail: cozos@mail.ru

С.В. НОВИКОВА

кандидат биологических наук

ЗАО «Нита-Фарм», г. Саратов, e-mail: sr-center@nita-farm.ru

Изучена подострая токсичность инъекционного препарата риказол, содержащего в 1 мл 100 мг рикобендазола. Препарат в дозах 125 и 50 мг/кг при ежедневном введении в течение 7 сут не вызывал отклонений в поведении, потреблении корма и воды, гематологических и биохимических показателей, массовых коэффициентах органов, функциональном состоянии крыс. Введение риказола в дозе 250 мг/кг снижало привесы и массу тела, вызывало угнетение животных и падеж, изменения основных гематологических и биохимических показателей, в том числе эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, билирубина, мочевины и активности аланинаминотрансферазы. Доза препарата 250 мг/кг является токсичной.

Ключевые слова: риказол, рикобендазол, токсические свойства, крысы, биохимия, гематология.

Гельминтозы продуктивных животных причиняют большой экономический ущерб животноводческим хозяйствам. Наиболее эффективным методом борьбы с ними является применение антигельминтных препаратов. Компанией «Нита-Фарм» разработан новый инъекционный противопаразитарный препарат на основе рикобендазола - риказол.

Целью данной работы было изучение подострой токсичности риказола на лабораторных животных.

Материалы и методы

Подострую токсичность риказола изучали на 40 крысах-самцах исходной массой 190-200 г согласно Руководству и методам по оценке препаратов [1-4]. Животных разделили на 4 равноценные группы по 10 крыс в каждой: 3 опытные и 1 контрольную. Выбранные дозы препарата представляли дозировки, кратные значению ЛД₅₀, установленной в остром опыте – 2500 мг/кг по препарату. Риказол вводили ежедневно в течение 7 сут внутримышечно в дозах 250, 125, 50 мг/кг (1/10, 1/20, 1/50 от ЛД₅₀) по препарату. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор в объеме 0,4 мл/200 г.

В течение всего периода применения препарата наблюдали за общим со-

стоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями. Ежедневно у крыс регистрировали массу тела. В конце опыта через сутки после последнего введения риказола животных убивали декапитацией и отбирали пробы крови (с антикоагулянтom и без) для определения гематологических и биохимических показателей.

Основные показатели периферической крови крыс определяли на гематологическом анализаторе, лейкограмму – общепринятым методом, биохимические показатели крови - на анализаторе Biosystems A-15. Устанавливали массу основных органов и рассчитывали массовые коэффициенты. Функциональное состояние ЦНС оценивали по визуальным наблюдениям за двигательной активностью, реакцией на внешние раздражители.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с помощью сравнения средних значений по двустороннему t-критерию Стьюдента. Различия определяли при уровне значимости 0,05. Статистический анализ выполняли с помощью программы «Student-200».

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследований, введение риказола в дозе 250 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀) отразилось статистически значимым образом на привесах. Изменения массы тела животных в указанной дозе фиксировали на 5-е сутки опыта. На 6-е сутки животные по сравнению с контролем хуже поедали корм, одна крыса пала, у одной регистрировали угнетение и тремор. Павшая крыса подверглась вскрытию.

При патологоанатомическом вскрытии были выявлены кровоизлияния на сердце, в легких. Опытные крысы потребляли корм и воду на протяжении всего опыта менее интенсивно, чем контрольные животные. Динамика прироста массы тела у крыс приведена в таблице 1.

1. Динамика прироста массы тела у крыс при введении риказола в трех дозах в течение 7 сут (n = 10)

Неделя	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	250	125	50	
0	218,30±2,53	220,50±4,05	220,50±4,45	223,70±3,08
1	210,10±2,35*	231,23±2,12	235,14±2,05	238,48±2,22
% к исходной массе тела	84,10±2,13*	103,57±3,75	104,36±4,06	106,25±3,79

Примечание. * - P ≤ 0,05.

Результаты исследований массовых коэффициентов органов крыс приведены в таблице 2. Как следует из приведенных в таблице 2 данных, риказол привел к изменению средней массы органов крыс, которым вводили дозу 250 и 125 мг/кг. Так, средняя масса сердца подопытных крыс, которым вводили препарат в дозе 250 мг/кг, составила 0,82±0,04 г против данных контроля 0,95±0,03 г. Средняя масса легких крыс после введения риказола в дозах 250 и 125 мг/кг составила соответственно 0,80±0,10 и 1,63±0,05 г против данных контроля 2,01±0,11 г. Средняя масса селезенки после введения риказола в дозах 50 и 125 мг/кг составила 0,55±0,05 г и 0,69±0,03 г против 1,00±0,06 г в контроле. Остальные массовые коэффициенты не претерпели достоверных изменений.

Отмечены различия в относительной массе органов крыс, которым вводили риказол в дозах 250 и 125 мг/кг. Так, относительная масса печени крыс, которым вводили препарат в дозе 250 мг/кг, достигала 3,91±0,15 % против 3,34±0,16 % в контроле, относительная масса легких - 0,38±0,05 и 0,70±0,03 % против 0,84±0,05 % в контроле после введения риказола в дозах 250 и 125 мг/кг, относительная масса селезенки - 0,26±0,04 и 0,30±0,05 % против данных контроля 0,41±0,05 % после дачи препарата в дозах 250 и 125 мг/кг.

2. Влияние риказола на массовые коэффициенты органов белых крыс (n = 10)

Показатель	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	250	125	50	
Ср. масса тела, г	210,10±2,35*	231,23±2,12	235,14±2,05	238,48±2,22
Ср. масса сердца, г	0,82±0,04*	0,93±0,03	0,90±0,03	0,95±0,03
Отн. масса сердца, %	0,39±0,05	0,40±0,02	0,38±0,06	0,40±0,03
Ср. масса печени, г	8,22±0,26	7,91±0,22	7,25±0,30	7,97±0,42
Отн. масса печени, %	3,91±0,15*	3,42±0,24	3,08±0,19	3,34±0,16
Ср. масса легких, г	0,80±0,10*	1,63±0,05*	1,98±0,07	2,01±0,11
Отн. масса легких, %	0,38±0,05*	0,70±0,03*	0,84±0,06	0,84±0,05
Ср. масса селезенки, г	0,55±0,11*	0,69±0,13*	0,81±0,19	1,00±0,15
Отн. масса селезенки, %	0,26±0,04*	0,30±0,05*	0,34±0,07	0,41±0,05
Ср. масса почек, г	1,64±0,05	1,68±0,05	1,70±0,05	1,76±0,08
Отн. масса почек, %	0,78±0,05	0,72±0,07	0,72±0,06	0,73±0,06

Примечание. *- $P \leq 0,05$.

Объективная оценка токсических свойств риказола также включала определение гематологических и биохимических показателей крыс. Состояние крови - важный компонент токсикологических исследований.

Результаты определения гематологических показателей белых крыс обобщены в таблице 3.

3. Влияние риказола на гематологические показатели крыс при внутримышечном введении в течение 7 сут (n = 10)

Показатель	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	250	125	50	
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,56±0,14	7,02±0,54	8,37±0,14	7,86±0,16
Гематокрит, %	37,18±2,66*	42,69±0,50	44,51±0,78	43,95±1,27
Гемоглобин, г/л	118,07±8,87*	136,80±1,97	143,87±1,94	141,40±3,96
Тромбоциты, $10^9/л$	818,60±62,52	934,30±40,39	1134,00±25,64	1068,20±38,85
Лейкоциты, $10^9/л$	2,58±0,75*	6,74±0,99*	8,36±0,55	10,86±0,84
СОЭ мм/ч	0,40±0,14	0,60±0,16	0,50±0,18	0,30±0,05
<i>Лейкограмма</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	0,70±0,23	0,87±0,29	0,90±0,34
Сегментоядерные нейтрофилы, %	3,40±0,98*	7,30±1,84*	17,00±3,30	29,30±4,72
Эозинофилы, %	0	0	0	0,40±0,22
Моноциты, %	8,50±0,70*	7,20±1,16	5,10±1,30	4,70±0,82
Лимфоциты, %	88,10±2,04*	84,80±8,54	77,03±3,56	64,70±3,66

Примечание. *- $P \leq 0,05$.

Как следует из приведенных данных, при внутримышечном введении препарата животным в дозе 250 мг/кг массы животного 7 сут подряд отмечено уменьшение количества гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов.

Также наблюдали изменения в лейкограмме: уменьшение содержания сегментоядерных нейтрофилов - $3,40 \pm 0,98$ % против $29,30 \pm 4,72$ % в контрольной группе. Кроме того, отмечали повышение содержания моноцитов и лимфоцитов - соответственно $8,50 \pm 0,70$ и $88,10 \pm 2,04$ % против $4,70 \pm 0,82$ и $64,70 \pm 3,66$ % в контроле.

При введении препарата в дозе 125 мг/кг было установлено уменьшение содержания эритроцитов и лейкоцитов, число которых составило $7,02 \pm 0,54 \times 10^{12}/л$ и $6,74 \pm 0,99 \times 10^9/л$ против данных контроля $7,86 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$ и $10,86 \pm 0,84 \times 10^9/л$ соответственно. В лейкограмме отмечали снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов до $7,30 \pm 1,84$ %. Доза 50 мг/кг массы животного не оказывала достоверного влияния на гематологические показатели крыс.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что препарат в дозах 250 и 125 мг/кг оказывает негативное влияние на костномозговое кроветворение. Установленный лимфоцитоз, вероятно, связан с развитием лейкопении. Число лимфоцитов не изменяется, однако из-за уменьшения числа нейтрофилов в процентном соотношении число лимфоцитов увеличивается. Наблюдаемый эффект называют относительным лимфоцитозом. Он возникает в результате истинной нейтропении.

В таблице 4 приведены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови белых крыс после многократного введения риказола.

4. Влияние риказола на биохимические показатели крови

Показатель	Дозы, мг/кг			Контроль
	250	125	50	
Билирубин общий, мкмоль/л	$9,38 \pm 1,70^*$	$15,63 \pm 1,32^*$	$21,49 \pm 1,86$	$22,52 \pm 2,61$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$1,50 \pm 0,30^*$	$3,94 \pm 0,59$	$4,25 \pm 0,58$	$3,64 \pm 0,47$
АСТ, Ед/л	$238,40 \pm 18,82$	$311,00 \pm 25,77$	$336,09 \pm 10,19$	$344,80 \pm 46,53$
АЛТ, Ед/л	$46,80 \pm 2,56^*$	$49,20 \pm 3,67^*$	$52,64 \pm 1,92$	$77,50 \pm 12,66$
Мочевина, ммоль/л	$5,95 \pm 0,76^*$	$6,29 \pm 0,21^*$	$9,63 \pm 4,00$	$7,25 \pm 0,10$
Креатинин, мкмоль/л	$64,60 \pm 9,92$	$52,60 \pm 0,89$	$55,45 \pm 3,48$	$59,80 \pm 2,72$
Общий белок, г/л	$60,60 \pm 4,13^*$	$63,70 \pm 1,05^*$	$73,45 \pm 1,68$	$69,50 \pm 1,45$
ЩФ, Ед/л	$69,80 \pm 9,82^*$	$191,09 \pm 13,41^*$	$221,50 \pm 53,73$	$235,80 \pm 10,53$
α -амилаза, Ед/л	$115,54 \pm 20,83^*$	$225,20 \pm 37,09^*$	$737,60 \pm 37,63$	$950,60 \pm 79,55$
Глюкоза, ммоль/л	$3,62 \pm 0,74^*$	$2,51 \pm 0,18^*$	$2,04 \pm 0,23$	$1,84 \pm 0,34$
ЛДГ, Ед/л	$1677,00 \pm 86,90^*$	$1636,91 \pm 17,70^*$	$1720,00 \pm 212,30^*$	$1849,30 \pm 34,94$

Примечание. * - $P \leq 0,05$.

Как следует из приведенных данных, при введении препарата в дозах 250 и 125 мг/кг произошло статистически достоверное снижение уровня общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы, уровня мочевины, общего белка, активности щелочной фосфатазы, α -амилазы и лактатдегидрогеназы. Также, в дозе 250 мг/кг регистрировали повышение уровня глюкозы в крови опытных животных.

Данные изменения указывают на то, что препарат в увеличенных дозах оказывает гепатотоксическое воздействие на организм животных. Увеличе-

ние содержания лактатдегидрогеназы может свидетельствовать о наличии мышечной дистрофии.

Суммируя полученные результаты исследования подострого опыта, можно сделать заключение, что доза риказола 250 мг/кг при введении крысам в течение 7 сут является токсичной, доза 125 мг/кг – пороговой, 50 мг/кг – недействующей.

Литература

1. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. – M., 2000.
2. Belen'kij M.D. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta. – L.: Gosmedizdat, 1963. – 152 s.
3. Piralishvili I.S. K metodike podscheta jeozinofilov v perifericheskoj krovi // Lab. delo. – 1962. – № 3. – S. 20–22.
4. Prikaz MZ SSSR № 755 ot 12.08.77 g. «Pravila provedenija rabot s ispol'zovaniem jeksperimental'nyh zhivotnyh».

Subacute toxicity of ricazol as injection

E.V. Abramova

postgraduate

I.A. Arkhipov

doctor of veterinary sciences

A.V. Balyshev

PhD in biologic sciences

All-Russian Scientific Research Institute of Helminthology

named after K.I. Skryabin

117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya st., 28, e-mail: arkhipov@vniigis.ru

E.V. Glukhareva

International research center «OZOS», Moscow, e-mail: cozos@mail.ru

S. V. Novikova

PhD in biologic sciences

«Nita-Farm», Saratov, e-mail: sr-center@nita-farm.ru

Subacute toxicity of Ricazol as injection, containing in 1 ml 100 mg Ricobendazole is studied. The preparation in doses of 125 and 50 mg/kg at daily introduction during 7 days didn't cause deviations in behavior, consumption of forage and water, hematologic and biochemical indicators, mass coefficients of bodies, a functional condition of rats. Introduction Ricazol in a dose of 250 mg/kg reduced additional weights and body weight, caused oppression of animals and a case, changes of the main hematologic and biochemical indicators, including erythrocytes, leukocytes, hemoglobin, bilirubin, urea and activity alanine aminotransferase. The dose of ricazol of 250 mg/kg is toxic.

Keywords: Ricazol, Ricobendazole, toxic properties, rats, biochemistry, hematology.