

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ РИКАЗОЛА В ФОРМЕ ИНЪЕКЦИЙ

Е.В. АБРАМОВА

аспирант

И.А. АРХИПОВ

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук

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

e-mail: arkhipov@vniigis.ru

Изучена острая токсичность риказола на основе рикобендазола при пероральном и внутримышечном введении беспородным белым мышам и крысам, а также при накожном нанесении белым крысам. Для определения параметров острой пероральной токсичности риказол вводили подопытным животным однократно в разных дозах. В течение 14 сут наблюдали за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации и возможной гибелью. Проводили патологоанатомическое вскрытие павших животных. При изучении острой накожной токсичности риказол наносили на участок кожи подопытных животных размером 5 × 5 см в дозах 2500, 5000, 10000, 15000 и 20000 мг/кг по ДВ однократно. ЛД₅₀ препарата при введении в желудок мышам составила 10000 мг/кг, крысам-самцам – 2500, крысам-самкам – 2700 мг/кг. ЛД₅₀ при накожном нанесении крысам составила 11200 мг/кг, при внутримышечном введении крысам – 2500, мышам-самцам – 4900 мг/кг.

Ключевые слова: риказол, рикобендазол, острая токсичность, белые мыши, крысы, ЛД₅₀.

Среди болезней животных, наносящих значимый экономический ущерб сельскому хозяйству, особое место занимают гельминтозы, в частности, нематодозы, цестодозы и трематодозы у крупного и мелкого рогатого скота. Для борьбы с этими болезнями разработан 10%-ный инъекционный препарат риказол на основе рикобендазола.

С целью оценки токсикологических свойств нами проведено исследование острой токсичности риказола при пероральном и внутримышечном введении, а также накожном нанесении препарата.

Материалы и методы

Работу выполняли в виварии и на базе лаборатории фармакологии, токсикологии и терапии ВИГИС согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), а также других правил [1–4].

Для определения параметров острой пероральной токсичности исследуемый препарат вводили однократно беспородным белым крысам и мышам обоего пола массой 160–180 г и 18–20 г соответственно. Крысам препарат вводили в дозах 1250, 1500, 2500 и 5000 мг/кг по препарату; мышам в дозах 2000, 5000, 10000 и 20000 мг/кг. Исследование каждой дозы проводили на 6

белых крысах и 10 белых мышах. В течение 14 сут наблюдали за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации и возможной гибелью. Проводили патологоанатомическое вскрытие павших животных во время эксперимента. Выживших животных по завершению времени наблюдения декапитировали и также подвергали вскрытию.

Для определения параметров острой токсичности при внутримышечном введении исследуемый препарат вводили однократно во внутреннюю поверхность бедра крысам-самцам и мышам обоего пола массой 160–180 г и 18–20 г соответственно; крысам в дозах 1000, 1250, 2500, 5000 и 10000 мг/кг по препарату; мышам в дозах 2000, 5000 и 10000 мг/кг. В течение 14 сут за животными вели наблюдение. Павших животных подвергали патологоанатомическому вскрытию.

В целях получения более полной токсикологической характеристики риказола и гарантии безопасности для работающего с ним персонала, проведены исследования по оценке его токсических свойств при аппликации препарата на кожу животных.

Острую накожную токсичность изучали на 36 крысах массой 180–200 г, которых разделили на 5 подопытных и 1 контрольную группы. За сутки до нанесения препарата у животных выстригали в области спины и боков шерстный покров размером 5 × 5 см. Препарат наносили в дозах 2500, 5000, 10000, 15000 и 20000 мг/кг по ДВ однократно, равномерно распределив его по всей поверхности участка и слегка втирая в кожу. Крысам контрольной группы препарат не наносили.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения оральной токсичности риказола на крысах приведены в таблице 1.

1. Показатели токсичности риказола при введении крысам в желудок

Доза по ДВ, мг/кг	Доза по препарату, мл/100 г	Общее число (павших/выживших)	
		самцов	самок
1250	0,125	0/6	0/6
1500	0,15	3/3	2/4
2500	0,25	6/0	5/1
5000	0,5	6/0	6/0

Анализируя данные таблицы 1, необходимо отметить, что у самцов дозы 2500 и 5000 мг/кг вызвали гибель всех животных этих групп в течение суток после введения препарата. От дозы 1500 мг/кг пало 3 животных из 6. После введения препарата в дозе 1250 мг/кг все животные остались живы. Доза препарата 5000 мг/кг вызвала гибель всех самок подопытной группы в течение 48 ч после его введения. От дозы 2500 мг/кг в течение 48 ч пало одно животное из 6. От дозы 1500 мг/кг пало два животных в течение 72 ч после введения препарата. После введения дозы 1250 мг/кг все животные остались живы. В этой группе признаки интоксикации были наименее выражены.

В таблице 2 приведены результаты изучения оральной токсичности риказола на белых мышах при введении в желудок.

2. Показатели токсичности риказола при введении мышам в желудок

Доза по ДВ, мг/кг	Доза по препарату, мл/100 г	Общее число (павших/выживших)	
		самцов	самок
2000	0,02	0/10	0/10
5000	0,05	2/8	2/8
10000	0,1	5/5	7/3
20000	0,2	10/0	10/0

Как показали наши исследования, у самцов и самок доза 20000 мг/кг вызвала гибель всех животных подопытной группы через 24 ч после введения препарата. От дозы 10000 мг/кг через 24 ч пало три самца из 10, а через 48 ч пало еще 2 особи. От дозы 5000 мг/кг одно животное пало через 24 ч после введения препарата и еще одна мышь погибла через 48 ч. После введения препарата в дозе 2000 мг/кг все животные остались живы. Доза 10000 мг/кг через 24 ч вызвала гибель 7 мышей из 10. После введения препарата в дозе 5000 мг/кг две особи пали через 24 ч. После введения дозы 2000 мг/кг все животные остались живы.

При клиническом наблюдении за животными установлено, что при введении в желудок препарата в токсических дозах (1250–20000 мг/кг) у крыс и мышей спустя 30–40 мин отмечали одышку, возбуждение, тремор, постепенно переходящие в приступы клонических судорог, которые повторялись с промежутками разной длительности и заканчивались или гибелью или постепенным восстановлением жизненных функций организма животных. При патологоанатомическом вскрытии павших животных регистрировали гиперемии стенок желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, наполненные жидкой массой желто-бежевого цвета, в предсердиях – темная несвернувшаяся кровь, на печени и почках точечные кровоизлияния, капсула с почек легко снимается.

В таблицах 3 и 4 приведены параметры острого токсического действия риказола.

3. Параметры острого токсического действия риказола при введении в желудок белым крысам (мг/кг)

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Самцы				
1250	1800	2500 (2142÷2858)	3000	5000
Самки				
1250	1900	2700 (2222÷3178)	3500	5000

4. Параметры острого токсического действия риказола при введении в желудок белым мышам (мг/кг)

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Самцы				
2000	5300	10000 (8030÷11970)	14300	20000
Самки				
2000	6800	10000 (8620÷11380)	13100	20000

Установлена выраженная видовая чувствительность препарата. ЛД₅₀ при введении в желудок белым крысам-самцам составила 2500 мг/кг, крысам-самкам – 2700 мг/кг; при введении белым мышам самкам и самцам – 10000 мг/кг.

С учетом установленных значений ЛД₅₀, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) риказол по степени воздействия на организм белых мышей относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные, а для белых крыс – к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные).

Необходимо отметить, что доза препарата 5000 мг/кг вызвала гибель крыс всей подопытной группы. От дозы 2500 мг/кг пало 5 животных из 6, а от

дозы 1250 мг/кг – 4 животных из 6. При введении препарата в дозе 1000 мг/кг все животные остались живы (табл. 5).

Результаты внутримышечного введения риказола белым мышам приведены в таблице 6. Доза препарата 10000 мг/кг вызвала гибель всех мышей подопытной группы в течение первых суток после введения. От дозы 5000 мг/кг пало 8 самцов и 6 самок. После введения дозы 2000 мг/кг все животные остались живы.

5. Результаты изучения токсического действия риказола при внутримышечном введении крысам-самцам

Доза по ДВ, мг/кг	Общее число животных (павших/выживших)
1000	0/6
1250	4/2
2500	5/1
5000	6/0

6. Результаты изучения токсического действия риказола при внутримышечном введении мышам

Доза по ДВ, мг/кг	Общее число (павших/выживших)	
	самцов	самок
2000	0/10	0/10
5000	8/2	6/4
10000	10/0	10/0

При наблюдении за клиническим состоянием белых крыс и мышей отмечено, что через 10–15 мин после введения препарата мыши становились малоподвижными, заторможенными, иногда наблюдали повышение рефлекторной возбудимости. Затем симптомы интоксикации постепенно нарастали, появлялись судорожные подергивания конечностей, тремор, одышка. Перед гибелью животные принимали боковое положение.

При патологоанатомическом вскрытии крыс и мышей, павших после введения риказола в дозах 5000 и 10000 мг/кг, установлено, что препарат в этих дозах вызывает у животных неспецифические патологоанатомические изменения важнейших паренхиматозных органов, характеризующие картину острого токсикоза. На сердце и легких видны точечные кровоизлияния, печень увеличена, почки дряблые. На месте инъекции в мышцах отмечена припухлость и точечные кровоизлияния.

Результаты исследования острого токсического действия риказола при внутримышечном введении приведены в таблице 7.

7. Параметры острого токсического действия риказола при внутримышечном введении белым крысам и мышам (мг/кг)

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Крысы-самцы				
1000	1200	2500 (1486÷3514)	3600	5000
Мыши-самцы				
2000	2900	4900 (3815÷5985)	7000	10000
Мыши-самки				
2000	3100	5900 (4420÷7380)	8700	10000

При внутримышечном введении белым крысам ЛД₅₀ препарата составила 2500 мг/кг, мышам-самцам – 4900 мг/кг, белым мышам-самкам – 5900 мг/кг.

Таким образом, в результате проведенных токсикологических исследований установлена острая токсичность при внутрижелудочном и внутримышечном введении риказола на белых беспородных мышах и крысах, которая позволила дать оценку степени его опасности. Препарат обладает выраженной видовой чувствительностью.

При изучении накожной токсичности было установлено, что доза 20000 мг/кг массы животного вызывала 100%-ную гибель самок крыс через сутки после нанесения препарата. Доза 15000 мг/кг вызывала гибель 4 животных из 6 (в течение суток пало 3 особи и еще 1 крыса пала через 48 ч). От дозы 10000 мг/кг пало 3 крысы на 3-и и 1 особь на 4 сутки. Доза 5000 мг/кг вызывала гибель одной крысы в течение суток после аппликации. При нанесении дозы 2500 мг/кг все животные остались живы (табл. 8).

Наблюдаемые симптомы интоксикации у животных подопытных групп нарастали в зависимости от дозы препарата. У крыс отмечали снижение двигательной активности, снижение реакции на внешние раздражители, аппетита. У выживших крыс шерсть отрастала медленнее.

8. Результаты изучения накожной токсичности риказола белым беспородным крысам-самкам

Доза по ДВ, мг/кг	Доза по препарату, мл/100 г	Общее число животных (павших/выживших)
2500	0,25	0/6
5000	0,5	1/5
10000	1,0	4/2
15000	1,5	4/2
20000	2,0	6/0

С учетом установленного значения ЛД₅₀ (табл. 9), согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) риказол при накожном нанесении относится к 4 классу опасности.

9. Параметры изучения острого токсического действия риказола при накожном нанесении крысам (мг/кг)

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
2500	8000	11200 (9480÷12920)	14500	20000

Заключение

ЛД₅₀ риказола при введении в желудок беспородным белым мышам-самцам и самкам составляет 10000 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 риказол относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

ЛД₅₀ препарата при введении в желудок белым беспородным крысам-самцам составляет 2500 мг/кг, крысам-самкам – 2700 мг/кг. Риказол относится к 3 классу опасности. Препарат обладает выраженной видовой чувствительностью.

При внутримышечном введении препарата также установлена видовая чувствительность. ЛД₅₀ для крыс составила 2500 мг/кг, для мышей-самцов – 4900 мг/кг. ЛД₅₀ при накожном нанесении крысам составила 11200 мг/кг.

Литература

1. Belen'kij M.D. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta. – L.: Gosmedizdat, 1963. – 152 s.

2. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. – M., 2000.

3. Arhipov I.A. Antigelmintiki: farmakologija i primenenie. – M.: Izd-vo RASHN, 2009. – 409 s.

4. Pravila laboratornoj praktiki. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii № 708n ot 23.08.2010.

Acute toxicity of ricazol administered as injection

E.V. Abramova

postgraduate

I.A. Arkhipov

doctor of veterinary sciences

*All-Russian Scientific Research Institute of Helminthology
named after K.I. Skryabin, 117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya st., 28,
e-mail: arkhipov@vniigis.ru*

Acute toxicity of Ricazol based on Ricobendazole by oral administration and intramuscular injection in white outbred mice and rats as well as by dermal administration in white rats is studied. To test the parameters of acute oral toxicity of Ricazol the compound was administered singly to experimental animals (at various doses). General well-being and behavior of animals, manifestation of intoxication symptoms and possible death of animals were observed within 14 days. Post-mortem examination of dead animals was carried out. To investigate acute skin toxicity of Ricazol the compound was given singly to experimental animals on the skin area (size 5cm × 5cm) at the doses of 10000, 15000 и 20000 mg/kg of active ingredient. LD₅₀ value by injection into the stomach for mice was 10000 mg/kg, for male rats – 2500, female rats – 2700 mg/kg. LD₅₀ by dermal administration in rats was 11200 mg/kg, by intramuscular injection in rats – 2500, in male mice – 4900 mg/kg.

Keywords: Ricazol, Ricobendazole, acute toxicity, white mice, rats, LD₅₀.