

ПОДОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО АНТИГЕЛЬМИНТНОГО ПРЕПАРАТА РИТРИЛ

Е.Н. ГЛАЗЬЕВ

аспирант

И.А. АРХИПОВ

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук

Н.Б. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.В. БАЛЫШЕВ

кандидаты биологических наук

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

e-mail: arkhipov@vniigis.ru

Изучена подострая токсичность инъекционного препарата ритрил, содержащего в 1 мл 50 мг рикобендазола и 50 мг триклабендазола, на крысах. Препарат в дозах 40 и 100 мг/кг при внутримышечном введении в течение 7 сут не оказывает влияния на клиническое состояние, потребление корма и воды, гематологические и биохимические показатели, массовые коэффициенты органов, функциональное состояние животных. При внутримышечном введении ритрила в дозе 200 мг/кг в течение 7 сут отмечены достоверные изменения изучаемых параметров. Установлено изменение относительной массы печени и легких, уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина в крови крыс, достоверное изменение гепатоспецифических показателей – содержания общего и прямого билирубинов, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, а также увеличение уровня мочевины в сыворотке крови крыс.

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

Гельминтозы крупного рогатого скота и овец широко распространены на всей территории РФ и оказывают влияние на состояние здоровья животных и снижают их продуктивность, что, в свою очередь, ведет к экономическим потерям.

Для борьбы с гельминтозами применяют различные препараты, относящиеся к классу бензимидазолов: альбендазол, фенбендазол, мебендазол и др. Компанией «Нита-Фарм» разработан новый инъекционный противопаразитарный препарат на основе рикобендазола и триклабендазола - ритрил.

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

Материалы и методы

Подострую токсичность ритрила изучали на 40 крысах-самцах исходной массой 200-220 г согласно руководств и правил по оценке препаратов [1-5]. Животных разделили на 3 равноценные опытные группы по 10 крыс в каждой, 4 группа служила контролем. Выбранные дозы препарата представляли дозировки, кратные значению ЛД₅₀, установленной в остром опыте – 2000

мг/кг по препарату. Ритрил вводили ежедневно в течение 7 сут внутримышечно в дозах 200, 100, 40 мг/кг (1/10, 1/20, 1/50 от ЛД₅₀) по препарату. Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор.

В течение всего периода применения препарата наблюдали за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями. Ежедневно у крыс регистрировали массу тела. В конце опыта через 1 сутки после последнего введения ритрила животных убивали декапитацией и отбирали пробы крови (с антикоагулянтом 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.

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

При ежедневном введении ритрила в дозах 200, 100 и 40 мг/кг у большинства опытных животных видимых отклонений в состоянии и поведении по сравнению с контрольными крысами не отмечали.

Как показали результаты исследования, введение ритрила в дозах 200, 100 и 40 мг/кг не отразилось статистически значимым образом на текущих значениях привесов. Динамика прироста массы тела у крыс приведена в таблице 1.

1. Динамика прироста массы тела у крыс при введении ритрила в трех дозах в течение 7 сут (n = 10, P ≥ 0,05)

Неделя	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	200	100	40	
0	223,10±4,35	220,90±5,80	206,50±3,81	221,20±3,58
1	237,10±2,04	234,12±2,44	223,18±1,8	236,72±2,22
% к исходной массе тела	106,25±2,24	106,35±4,06	109,09±3,47	111,26±5,98

Результаты исследований массовых коэффициентов органов крыс приведены в таблице 2.

2. Влияние риказола на массовые коэффициенты органов белых крыс (n = 10, P ≥ 0,05)

Масса, г	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	200	100	40	
Сердце	0,87±0,03	0,89±0,03	0,84±0,03	0,95±0,07
Печень	7,21±0,26	7,42±0,50	7,52±0,30	7,56±0,12
Легкие	1,75±0,05	1,85±0,09	1,89±0,18	2,02±0,25
Селезенка	0,8±0,05	0,83±0,07	0,87±0,09	1,00±0,14
Почки	1,75±0,06	1,72±0,07	1,79±0,05	1,78±0,26

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, ритрил привел к изменению относительной массы органов крыс, которым вводили дозу 200 и 100 мг/кг. Так, относительная масса печени была меньше по сравнению с контролем и составила 7,21±0,26 и 7,42±0,50 г соответственно против данных контроля 7,56±0,12 г. Относительная масса легких крыс в опытной группе, где

ритрил вводили в дозе 200 мг/кг, была ниже в сравнении с контролем и составила $1,75 \pm 0,05$ против данных контроля $2,02 \pm 0,25$ г.

Массовые коэффициенты остальных органов не претерпели достоверных изменений.

Оценка токсических свойств ритрила также включала определение показателей периферической крови крыс. Состояние крови является важным компонентом токсикологических исследований.

Результаты определения гематологических показателей белых крыс обобщены в таблице 3.

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

Показатель	Дозы, мг/кг (по препарату)			Контроль
	200	100	40	
Гематокрит, %	$46,93 \pm 0,93$	$47,95 \pm 0,91$	$46,85 \pm 1,13$	$47,47 \pm 1,52$
Гемоглобин, г/л	$140,70 \pm 2,51^*$	$147,60 \pm 3,06$	$148,60 \pm 3,34$	$152,20 \pm 5,46$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$7,53 \pm 0,42^*$	$8,59 \pm 0,57$	$8,86 \pm 1,94$	$8,75 \pm 0,76$
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,63 \pm 0,41$	$9,73 \pm 0,95$	$10,26 \pm 1,58$	$10,44 \pm 1,37$
Тромбоциты, $10^9/л$	$591,80 \pm 37,2^*$	$551,7 \pm 49,1$	$525,4 \pm 27,4$	$509,7 \pm 62,5$
СОЭ, мм/ч	$0,60 \pm 0,22$	$0,73 \pm 0,21$	$0,81 \pm 0,20$	$0,92 \pm 0,23$
<i>Лейкограмма</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$0,6 \pm 0,21$	$0,70 \pm 0,34$	$0,6 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,20$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$26,20 \pm 3,95$	$26,20 \pm 4,04$	$27,10 \pm 2,17$	$25,10 \pm 4,7$
Эозинофилы, %	$0,5 \pm 0,21$	$0,8 \pm 0,26$	$0,5 \pm 0,16$	$0,50 \pm 0,14$
Моноциты, %	$5,40 \pm 0,90$	$6,60 \pm 1,09$	$5,40 \pm 0,76$	$5,60 \pm 1,02$
Лимфоциты, %	$67,30 \pm 4,06$	$65,70 \pm 4,04$	$66,4 \pm 2,03$	$68,10 \pm 3,21$

Примечание. * - $P \leq 0,05$.

Как следует из приведенных данных, при внутримышечном введении препарата животным в дозе 40 и 100 мг/кг достоверных изменений изученных гематологических показателей не отмечено. В дозе 200 мг/кг отмечено уменьшение числа эритроцитов и содержания гемоглобина. Так, в крови крыс, получавших ритрил в дозе 200 мг/кг, содержание эритроцитов и гемоглобина составило соответственно $7,53 \pm 0,42 \times 10^{12}/л$ и $140,7 \pm 2,51$ г/л против $8,75 \pm 0,76 \times 10^{12}/л$ и $152,2 \pm 5,46$ г/л в контрольной группе.

При анализе данных лейкограммы у крыс трех опытных групп достоверных изменений не зарегистрировано. Все изученные показатели находились в пределах физиологической нормы.

Полученные данные могут свидетельствовать о негативном влиянии повышенных доз ритрила при многократном ежедневном введении на костно-мозговое кроветворение.

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

Как следует из приведенных данных, в группе, где ритрил применяли в дозе 40 мг/кг, изменений в биохимических показателях по сравнению с контрольными животными не обнаружили. Все изученные биохимические показатели находились в пределах физиологической нормы и не отличались от таковых в контроле.

В группе, где ритрил применяли в дозе 100 мг/кг, наблюдали изменения в биохимических показателях. Уровень прямого билирубина и АЛТ составлял

соответственно $1,48 \pm 0,27$ мкмоль/л и $35,2 \pm 1,95$ Ед/л против $0,68 \pm 0,42$ мкмоль/л и $26,4 \pm 4,913$ Ед/л в контроле. Остальные изученные биохимические показатели не изменялись по сравнению с показателями контрольных животных.

4. Влияние ритрила на биохимические показатели крови

Показатель	Дозы, мг/кг			Контроль
	250	125	50	
Билирубин общий, мкмоль/л	$8,77 \pm 0,60^*$	$5,82 \pm 0,84$	$5,21 \pm 0,72$	$4,50 \pm 1,19$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$1,71 \pm 0,21^*$	$1,48 \pm 0,27^*$	$0,81 \pm 0,25$	$0,68 \pm 0,42$
АСТ, Ед/л	$61,60 \pm 9,64^*$	$43,8 \pm 6,24$	$38,4 \pm 7,26$	$37,30 \pm 7,04$
АЛТ, Ед/л	$43,20 \pm 3,37^*$	$35,20 \pm 1,95^*$	$26,9 \pm 2,12$	$26,40 \pm 4,13$
Мочевина, ммоль/л	$6,76 \pm 0,49^*$	$5,84 \pm 0,36$	$5,52 \pm 0,56$	$5,21 \pm 0,82$
Креатинин, мкмоль/л	$51,60 \pm 2,63$	$49,30 \pm 1,92$	$48,7 \pm 1,25$	$50,10 \pm 2,28$
Общий белок, г/л	$68,20 \pm 2,11$	$66,80 \pm 2,06$	$68,7 \pm 1,96$	$66,90 \pm 1,85$
ЩФ, Ед/л	$157,90 \pm 7,46^*$	$202,4 \pm 18,80$	$211,70 \pm 14,50$	$215,20 \pm 21,9$
α -амилаза, Ед/л	$149,40 \pm 13,20$	$152,50 \pm 13,40$	$148,10 \pm 14,8$	$156,20 \pm 19,50$
Глюкоза, ммоль/л	$3,16 \pm 0,24$	$3,12 \pm 0,26$	$3,22 \pm 0,18$	$3,39 \pm 0,21$
ЛДГ, Ед/л	$245,00 \pm 34,70$	$220,90 \pm 20,70$	$231,90 \pm 31,90$	$243,30 \pm 24,6$

Примечание. * - $P \leq 0,05$.

В группе, где ритрил применяли в дозе 200 мг/кг, наблюдали достоверные изменения всех изученных гепатоспецифических показателей. Так, содержание общего и прямого билирубина, АСТ и АЛТ составило соответственно $8,77 \pm 0,60$ мкмоль/л, $1,71 \pm 0,21$ мкмоль/л, $61,6 \pm 9,64$ Ед/л и $43,2 \pm 3,37$ Ед/л против $4,50 \pm 1,19$ мкмоль/л, $0,68 \pm 0,42$ мкмоль/л, $37,3 \pm 7,04$ Ед/л и $26,4 \pm 4,13$ Ед/л в контрольной группе. Также в этой группе наблюдали увеличение содержания мочевины до $6,76 \pm 0,49$ ммоль/л против контрольного значения $5,21 \pm 0,82$ ммоль/л. Данные изменения указывают на то, что ритрил в дозе 200 мг/кг при многократном введении оказывает гепатотоксическое воздействие на организм лабораторных животных. Нефротоксическое действие ритрила не выражено, так как уровень креатинина достоверно не отличался от такового у контрольных животных.

Суммируя полученные результаты исследований подострого опыта, можно заключить, что доза ритрила 200 мг/кг является токсичной, 100 мг/кг – пороговой, 40 мг/кг – недействующей.

Литература

1. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. – М., 2000.
2. Belen'kij M.D. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jef-fekta. – L.: Gosmedizdat, 1963. – 152 s.
3. Burmistrov E.N. Shans Bio: Laboratornaja diagnostika. – М., 2010. – 176 s.
4. Piralishvili I.S. K metodike podscheta jeozinofilov v perifericheskoj krovi // Lab. delo. – 1962. – № 3. – S. 20–22.
5. Prikaz MZ SSSR № 755 ot 12.08.77 g. «Pravila provedenija rabot s ispol'zovaniem jeksperimental'nyh zhivotnyh».

Subacute toxicity of the injective anthelmintic drug Ritril

E.N. Glazyev

postgraduate

I.A. Arkhipov

doctor of veterinary sciences

N.B. Yemelvanova. A.B. Balvshev

PhD in biological sciences

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

Subacute toxicity of the injective anthelmintic drug Ritril containing in 1 ml 50 mg ricobendazole and 50 mg triclabendazole has been studied on rats. The medication applied by intramuscular injection at the doses of 40 and 100 mg/kg did not have any effect within 7 days on clinical status, consumption of food and water, hematological and biochemical values, mass coefficients of the organs and functional status of the examined animals. Verifiable changes of estimated values have been registered within 7 days by intramuscular injection of Ritril at a dose of 200 mg/kg. Change in relative liver and lungs weight, decrease of amount of erythrocytes and hemoglobin in rat's blood, verifiable change of liver values: total and direct bilirubin levels, amounts of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, and increase of blood urea concentration in rats are determined.

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