

ПОДОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫХ СОЛЕВЫХ БРИКЕТОВ

Н.Б. ЕМЕЛЬЯНОВА, Н.А. САМОЙЛОВСКАЯ
кандидаты биологических наук

*Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии
им. К.И. Скрябина, 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28,
e-mail: emelyanova13@mail.ru*

Изучена подострая токсичность солевых брикетов с ивермектином. Препарат не оказывает влияния на гематологические и биохимические показатели, не вызывает патологических изменений в тканях и органах. Масса тела и внутренних органов крыс были в норме. Препарат не обладает кумулятивным действием.

Ключевые слова: солевые брикеты, ивермектин, белые крысы, кумуляция, токсичность.

В настоящее время практически отсутствуют лекарственные формы противопаразитарных средств, удобные для добровольного поедания сельскохозяйственными и дикими животными.

Лекарственное средство в форме солевых брикетов может быть использовано как для сельскохозяйственных животных в условиях агропромышленных комплексов, так и для диких копытных в охотхозяйствах и заповедниках.

Цель нашей работы – фармакотоксикологическая оценка солевых брикетов с ивермектином, предназначенных для профилактики эндо- и эктопаразитозов у животных.

Материалы и методы

Опыты проводили в лаборатории фармакологии, токсикологии и терапии ВИГИС в соответствии с «Методическими указаниями по гигиенической оценке новых пестицидов» и методическими рекомендациями Фармакологического комитета [3, 4] на 40 белых крысах-самцах с массой тела 110–120 г. Животных разделили на 4 равноценные группы по 10 крыс в каждой.

Выбранные дозы представляли дозировки, кратные значению ЛД₅₀, установленной в остром опыте на крысах-самцах, равной 9600 мг/кг.

Лекарственную форму вводили ежедневно перорально в течение 30 сут в дозах 1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀ (960, 480 и 192 мг/кг от ЛД₅₀). Животным контрольной группы вводили 1%-ный крахмальный гель в сравнимом объеме.

В течение всего периода наблюдали за общим состоянием и поведением животных, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями, состоянием шерстного покрова, возможной гибелью и т.п. Ежедневно у крыс регистрировали массу тела.

В конце опыта через одни сутки после последнего введения животных убивали методом декапитации и брали пробы крови (с и без антикоагулянта) для определения гематологических и биохимических показателей. Определяли массу основных органов и рассчитывали массовые коэффициенты.

Функциональное состояние центральной нервной системы оценивали по визуальным наблюдениям за двигательной активностью и реакциями на внешние раздражители.

Проводили макро- и микроскопическое исследование органов (печени, легких, почек, сердца, селезенки, желудка), пробы которых брали у всех крыс каждой группы.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с помощью простого сравнения средних значений по t-критерию Стьюдента. Различия определяли при уровне значимости 0,05. Статистический анализ выполняли с помощью программы Microsoft «Student-2000».

Для оценки кумулятивного действия использовали два метода:

- по методу Кагана и Станкевича (1964, 1970) животных разделили на 2 группы по 6 крыс-самцов в каждой с массой тела 140–160 г. Препарат вводили в течение 1 мес ежедневно перорально на 1%-ном крахмальном геле в дозах 960 и 480 мг/кг (1/10 и 1/20 от ЛД₅₀) [1, 2]. Метод дает возможность установить коэффициент кумуляции, который является основным критерием оценки кумулятивных свойств химических веществ [5].

- по методу Lim (1961) была сформирована одна группа из 10 крыс-самцов массой тела 160–180 г. Лекарственную форму вводили ежедневно в течение 24 сут. В первый день препарат вводили в дозе 960 мг/кг, далее дозу увеличивали в 1,5 раза через каждые четыре дня [6].

В обоих опытах основным критерием оценки результатов была гибель животных. Однако учитывали общее состояние и поведение крыс.

Результаты и обсуждение

Ежедневное введение лекарственной формы в трех дозах не привело к изменению общего состояния и поведения у подопытных крыс. В начале и в конце опыта животные адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. При введении всех доз препарата гибели крыс не регистрировали.

Пероральное введение лекарственного средства во всех дозах не отразилось статистически значимым образом на текущих значениях прироста. Кроме того, процент к исходной массе тела был сравним с контрольными значениями. В таблице 1 приведены результаты мониторинга динамики прироста массы тела у крыс в сравнении с контролем.

1. Динамика прироста массы тела у крыс, получавших лекарственную форму в трех дозах в течение 30 сут (n = 10, P ≥ 0,5)

Неделя	Контроль	Дозы, мг/кг		
		960	480	192
0	117,13±3,42	108,42±2,68	123,00±4,33	118,00±3,80
1	146,77±3,98	141,93±4,79	154,29±4,54	160,31±4,22
2	218,38±3,38	221,74±4,20	228,43±5,28	233,77±3,69
3	267,91±2,62	277,91±3,51	282,55±5,58	284,48±3,16
4	312,32±3,23	324,62±2,73	315,29±5,82	318,17±3,51
% к исходной массе тела	264,39±9,83	292,16±11,59	254,92±11,35	267,96±9,62

Ежедневное введение лекарственной формы не привело к изменению относительной массы органов у крыс, получавших дозы 960; 480 и 192 мг/кг (табл. 2).

2. Влияние лекарственной формы на массовые коэффициенты органов крыс (n = 10, P ≥ 0,5)

Орган	Контроль	Дозы, мг/кг		
		960	480	192
Печень	9,85±0,42	10,00±0,28	9,76±0,66	9,44±0,54
Почки	2,03±0,10	2,19±0,04	2,09±0,12	2,06±0,09
Селезенка	0,78±0,06	0,92±0,11	0,96±0,11	0,85±0,07
Сердце	1,15±0,08	1,23±0,04	1,16±0,07	1,31±0,05
Лёгкие	1,79±0,15	1,97±0,12	2,01±0,10	2,11±0,13

Объективная оценка токсических свойств включала в себя определение показателей периферической крови крыс. Длительное введение лекарствен-

ной формы не отразилось на гематологических и биохимических показателях крыс. Все показатели находились в пределах физиологической нормы для данного вида биомодели.

По результатам двух опытов по выявлению кумулятивного действия введение препарата в желудок не отразилось на общем состоянии и поведении крыс; они охотно потребляли корм и воду, прибавляли в массу тела, адекватно реагировали на внешние раздражители и т.п.

На протяжении всего эксперимента гибели опытных животных не регистрировали.

Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что лекарственное средство в форме солевых брикетов не обладает кумулятивными свойствами.

Перед эвтаназией внешний осмотр животных показал, что все они нормально упитаны, имеют правильное телосложение, гладкий и блестящий шерстный покров, очагов облысения не отмечается. Зубы сохранены.

При вскрытии расположение внутренних органов правильное. Свободной жидкости в плевральной и брюшной полостях не обнаружено.

Язык чистый, слизистая оболочка полости рта и пищевода гладкая, серовато-розового цвета, без дефектов.

При осмотре брюшины патологического выпота не обнаружено, брюшная полость чистая, блестящая, розового цвета. Печень, почки и селезенка полнокровные, без признаков отека.

При макроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки и желудка от крыс, получавших препарат в трех дозах в течение 30 сут, отмечено следующее:

Во всех дозах нормальная ткань *печени* дольчатого строения, имеет молочно-шоколадный цвет, более темные участки ткани соответствуют центральным зонам долек, кровеносные сосуды не видны.

Лёгкие имеют вид пористой, губчатой структуры бело-розового цвета.

Почки темно-красного цвета, плотные на ощупь. По форме и величине не изменены. Поверхность гладкая, на разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещество, почечные лоханки свободны. Капсула почки снимается легко.

Сердце темно-красного цвета в форме неправильного конуса. Хорошо видны протоки артериальных и венозных вен. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Признаков отека и гипотрофии нет.

Селезенка имеет блестящую поверхность темно-красного цвета с сероватым оттенком. Наружная поверхность селезенки гладкая и выпуклая.

Различают четыре отдела *желудка*: пищеводный, кардиальный, фундальный и пилорический. У всех животных строение соответствует норме.

Все внутренние органы исследованы макро- и микроскопическими методами. На гистологических препаратах печени от крыс, получавших препарат в дозе 960 мг/кг, отличий от контрольных животных не обнаружено (рис. 1). Отмечено четкое балочное строение, синусоиды не расширены. Встречаются единичные мелкоклеточные инфильтраты по ходу портальных трактов в паренхиме. Имеются области с усиленным капиллярным рисунком, отдельные центральные и поддольковые вены наполнены кровью. Гепатоциты овальной формы с центрально расположенными ядрами, круглой или слабоовальной формы с грубыми зернами хроматина и наличием ядрышек. Встречаются двоядерные гепатоциты. Желчные протоки представлены эпителиальными клетками. Ядра круглые, плотные; хроматин гомогенный, более плотный, чем у гепатоцитов. Мезотелиальные клетки покрывают капсулу органа.

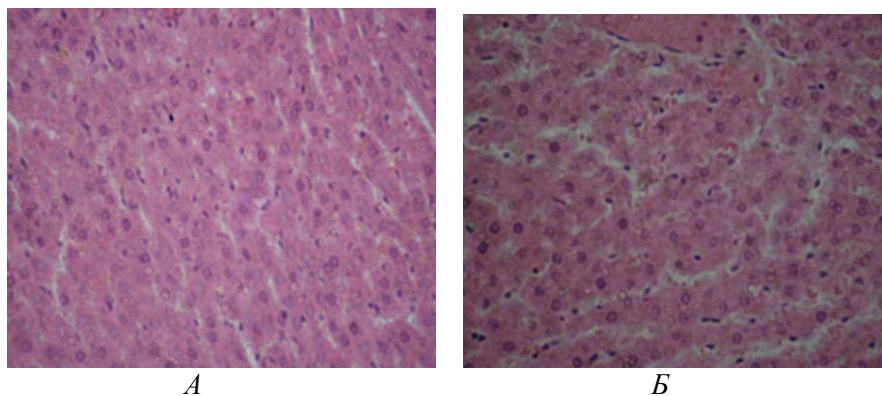


Рис. 1. Клеточный состав печени контрольной крысы (А) и крысы, получавшей солевые брикеты с ивермектином в дозе 960 мг/кг (Б) (окрашивание гематоксилином и эозином, ув. 40 х 10)

На гистопрепаратах строение селезенки однотипно с контролем. Орган покрыт толстой гладкой капсулой, состоящей из коллагеновых и эластических волокон; от капсулы внутрь отходят трабекулы, состоящие из гладких мышечных волокон; красная и белая пульпа выступают отчетливо. Помимо белой пульпы в паренхиме селезенки обнаруживаются лимфоидные узелки, имеющие четко выраженные контуры. В красной пульпе доминируют эритроциты. Селезеночные артерии белой пульпы выступают отчетливо; их можно определить по строению (имеют узкий просвет и толстую стенку) (рис. 2).

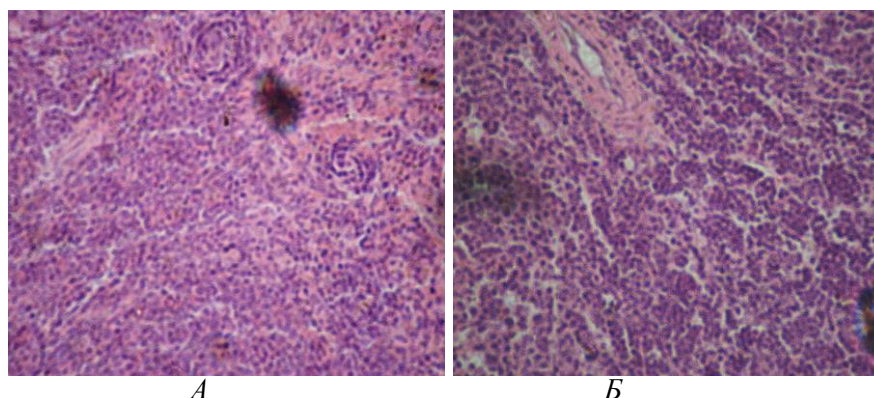


Рис. 2. Микроскопическое строение селезенки контрольной крысы (А) и крысы, получавшей солевые брикеты с ивермектином в дозе 960 мг/кг (Б) (окрашивание гематоксилином и эозином, ув. 40 х 10)

Таким образом, при микроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки и желудка от испытуемых крыс не отмечены патологические изменения.

Литература

1. Каган Ю.С., Станкевич В.В. Коэффициент кумуляции как количественный критерий // Матер. докл. конф. «Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности». – Уфа, 1964. – С. 48–49.
2. Каган Ю.С. Кумуляция. Критерии и методы ее оценки. Прогнозирование хронических интоксикаций // Сб. докл. «Принципы и методы установления предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе производственных помещений». – М.: Медицина, 1970. – С. 49–50.

3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Сост. Антонович Е.А., Каган Ю.С., Спыну Е.И. и др. – Киев, 1988. – 212 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.Ю. – М: Медицина, 2005. – 829 с.
5. Сидоров И.В. Принципы профилактики и лечения отравлений. Справочная книга по ветеринарной токсикологии пестицидов. – М.: Колос, 1976. – С. 43–51.
6. Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Ehagye E.A. Method for the evaluation of cumulation and tolerans by the determination of acute and subchronic median effective doses // Arch. Intern. Pharm. Ther. – 1961. – V. 130. – P. 336–352.

Subacute toxicity and cumulative properties of antiparasitic salt briquettes

N.B. Yemelyanova, N.A. Samojlovskaja

Subacute toxicity of salt briquettes with ivermectin is studied. The drug has no influence on hematologic and biochemical parameters, doesn't cause pathological changes in tissues and bodies. The body weight and weight of internal organs of rats were as in control groups. The preparation doesn't have cumulative action.

Keywords: salt briquettes, ivermectin, white rats, cumulation, toxicity.