

2002. - №14. - P. 275-283. 14. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Monographs prepared by the 50th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 17-26 February. - 1998. - FAO/Food and nutrition paper 41/11. - 1999. - 145 p. 15. Sanchez Bruni, S.F. Pharmacological approaches towards rationalizing the use of endoparasitic drug in small animals / S.F. Sanchez Bruni, D.G. Jones, Q.A. McKellar // J. vet. Pharmacol. Therap. - 2006. - V.29. - P. 443-457. 16. Sorensen, L.K. Determination of fenbendazole and its metabolites in trout by a high-performance liquid chromatographic method / L.K.Sorensen, H.Hansen // Analyst. - 1998. - V.123. - P.2559-2562. 17. Szpengier-Juszkiewicz, T. Farmakokinetyka oraz utrzymywanie sie fenbendazolu i jego metabolitow w mleku / T. Szpengier-Juszkiewicz, W. Junkuszew, S. Semeniuk / Medycyna weterynaryjna. - Vol.54. - №12. - P.833-837. 18. Szpengier-Juszkiewicz T., Semeniuk, S., Włodarczyk, B. Plasma kinetics and tissue residues of fenbendazole following oral administration to pigs // Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy. - 2002. - Vol. 46. - №1. - P. 119-125. 19. Trace multiresidue analysis of fenbendazole and its sulfoxide, sulfone, and p-hydroxylated metabolites in milk by liquid chromatography / Dimitrios J.Fletouris [et al.] // J. Agric. Food Chem. - 1996. - Vol.44. - №12. - P. 3882 - 3886.

УДК: 619:615.284.32

ПАРАМЕТРЫ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО АНТИГЕЛЬМИНТИКА

Ятусевич И.А., Жуковская Н.И.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты исследования острой и хронической токсичности болюсов пролонгированного действия. Данные свидетельствуют, что препарат не оказывает отрицательного влияния на опытных животных и по параметрам острой оральной токсичности относится к умеренно опасным соединениям.

In the article results of investigation acute and chronic toxicity of the sustained release anthelmintic bolus are given. This data argue that drug had no negative effects on experiment animals organism and the fenbendazole bolus belongs to moderate-toxic drugs in according to acute oral toxicity parameters.

Введение. В настоящее время трудно представить успешное развитие растениеводства и животноводства без пестицидов. Химическая промышленность выпускает огромное количество средств для борьбы с заболеваниями, возбудителями которых являются паразиты животных и растений. Ввиду того, что сегодня химические вещества широко употребляются и их применение планируется в будущем, одним из важных вопросов в настоящее время является ранняя оценка биологического действия химических соединений с учетом их возможного влияния на здоровье людей, животных и окружающую среду. Кроме того, необходимо наметить пути, реализация которых позволит радикально снизить негативное воздействие химических средств на животных [7, 8].

Определение количественных критериев потенциальной и реальной опасности препаратов, позволяющих объективно решать вопрос о возможности использования данных веществ в сельском хозяйстве и обосновывать допустимые суточные дозы и гигиенические стандарты содержания в продуктах животноводства - важное направление исследований по токсикологии.

На сегодняшний день в некоторых хозяйствах нашей страны зараженность животных гельминтами составляет 90-95%, а проведенные в последние годы исследования свидетельствуют, что инвазированность молодняка крупного рогатого скота стронгилятами желудочно-кишечного тракта достигает в некоторых районах 84,48 - 100% [3]. Введение в практику планомерной дегельминтизации комбинированными препаратами, состоящими из ограниченного количества антигельминтных веществ, несомненно, привело к снижению заболеваемости животных. Но, вместе с тем, использование этих средств создает в ряде случаев условия для селекции устойчивых к препаратам изолятов и штаммов паразитов, что в конечном итоге усложняет борьбу с ними [2].

За последние десятилетия в медицинской и ветеринарной практике все чаще стали использовать лекарственные вещества в пролонгированной форме, которые представляют собой один из вариантов экономичного и эффективного способа профилактики и лечения гельминтозных заболеваний животных [1, 10]. Под пролонгированием подразумевается продление времени пребывания лекарственного вещества в организме. Основными принципами удлинения периода пребывания лекарственного вещества в организме являются замедление всасывания, повышение способности связываться с белками, замедление биотрансформации, уменьшение скорости выделения.

Пролонгированные препараты позволяют обеспечить постоянное дозированное поступление и поддержание в крови на определенном уровне препарата [4], снижают вероятность развития побочных эффектов и стрессовое воздействие на животных [1], сокращают расходы на лекарственные средства, уменьшают затраты труда ветеринарных специалистов на лечебную и профилактическую дачу препаратов, предотвращают значительный экономический ущерб, наносимый гельминтами [9].

Сотрудниками УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» в лабораторных условиях были подобраны компоненты, отработана технология и изготовлены опытные образцы болюсов пролонгированного действия на основе фенбендазола для борьбы со стронгилятозами желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота.

Материалы и методы. Изучение токсических свойств и определение токсикологических параметров болюсов с фенбендазолом проводили согласно методическим указаниям [5, 6]. При определении острой токсичности на белых мышах массой 18-20 г было испытано 5 доз препарата 400; 800; 1200; 1600; 2000 мг/кг живой массы. Каждую дозу препарата испытывали на 10 животных. Мышам антигельминтик пролонгированного действия вводили интрагастрально в виде суспензии на 2%-м растворе крахмала с использованием полой иглы. Пе-

ред этим препарат измельчали на электрической мельнице. Еще 10 мышей служили контролем, препарат не получали.

Мышам первой подопытной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,5 мл 8% суспензии болюса с фенбендазолом, что соответствует дозе 2000 мг/кг по препарату. Мышам второй подопытной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,4 мл 8% суспензии болюса с фенбендазолом, что соответствует дозе 1600 мг/кг по препарату. Мышам третьей подопытной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,3 мл 8% суспензии болюса с фенбендазолом, что соответствует дозе 1200 мг/кг по препарату. Мышам четвертой подопытной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,2 мл 8% суспензии болюса с фенбендазолом, что соответствует дозе 800 мг/кг по препарату. Мышам пятой подопытной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,1 мл 8% суспензии болюса с фенбендазолом, что соответствует дозе 400 мг/кг по препарату. Мышам шестой контрольной группы препарат не задавали.

За подопытными животными вели постоянное клиническое наблюдение. Поили и кормили животных не ранее, чем через 3-4 часа после дачи препарата. В ходе опыта в течение двух недель учитывали внешний вид, поведение животных, состояние шерстного покрова, подвижность, поедаемость корма, общее состояние, акты дефекации и мочеиспускания, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, а также выживаемость. Расчет LD_{50} и других показателей осуществляли методом пробит-анализа, предложенного Личфилдом и Уилкоксоном в модификации Рота.

После окончания эксперимента подвергались вскрытию павшие и вынужденно убитые животные (по 3 головы из каждой группы) для проведения патологоанатомического исследования внутренних органов.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Параметры острой токсичности болюса с фенбендазолом при внутрижелудочном введении для белых мышей

Доза	Пало животных	Выжившие	Процент павших	Пробиты
контроль	0	10	0	-
400 мг/кг	0	10	0	3,04
800 мг/кг	4	6	40	4,75
1200 мг/кг	6	4	60	5,25
1600 мг/кг	8	2	80	5,84
2000 мг/кг	10	0	100	6,96

При изучении острой токсичности препарата было установлено, что LD_0 для белых мышей составляет 400 мг/кг, LD_{16} – 620 мг/кг, LD_{50} - 1080 (1062,7 ± 1097,3) мг/кг; LD_{84} – 1660, LD_{100} – 2000 мг/кг. У подопытных животных признаки токсикоза характеризовались шаткостью походки, общим угнетением, бледностью видимых слизистых оболочек, судорогами. Половой дифференции установлено не было.

При патологоанатомическом вскрытии павших животных установлен катарально-геморрагический гастроэнтерит и массовые кровоизлияния на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

У вынужденно убитых мышей видимых морфологических изменений в тканях легких, сердца, печени, почек не обнаружено. Паренхиматозные органы обычной консистенции, на разрезе имели обычное строение. Желудок и кишечник содержали остатки корма.

На основании проведенных исследований болюс пролонгированного действия на основе фенбендазола по классификации ГОСТ 12.1.007-76 по параметрам острой оральной токсичности относится к 3 классу опасности.

Материалы и методы. Изучение хронической токсичности препарата проводили на 60 белых крысах обоего пола массой 80 – 100 г. Болюс пролонгированного действия предварительно измельчали на электрической мельнице и смешивали с комбикормом. Препарат был испытан в 3-х дозах: 250 мг/кг; 375 мг/кг; 500 мг/кг массы тела путем свободного скармливания в течение 30 дней, для чего были сформированы 3 опытных группы на каждую дозу препарата и одна контрольная, животные которой препарат не получали. На протяжении всего эксперимента за крысами вели постоянные клинические наблюдения, учитывали общее состояние, двигательную активность, заболеваемость и гибель. В начале и в конце опыта подопытные животные были подвергнуты декапитуированию, отобраны пробы крови для гематологических исследований, изучено состояние внутренних органов и определены их массы.

Результаты исследования. Результаты изучения гематологических показателей крови опытных и контрольных животных представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Гематологические показатели крови белых крыс до и после 30-дневного применения препарата в пролонгированной форме

Группы	Дни	Показатели		
		Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
1	1-й	7,17±0,14	6,29±0,13	131,9±1,96
	30-й	7,13±0,07	6,28±0,12	134,0±2,49
2	1-й	7,06±0,10	6,28±0,13	134,6±2,36
	30-й	7,02±0,14	6,02±0,17	133,2±1,50
3	1-й	7,06±0,15	6,11±0,09	134,0±1,74
	30-й	7,09±0,10	6,17±0,16	133,8±2,82
Контроль	1-й	7,15±0,11	6,12±0,18	130,4±5,32
	30-й	7,18±0,13	6,18±0,16	133,0±2,61

Данные таблицы свидетельствуют, что количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина существенно не изменялось у подопытных животных, подвергшихся воздействию болюсов пролонгированного действия и не имели статистически достоверных отличий в сравнении с таковыми показателями у контрольных животных. Таким образом, препарат в исследуемых дозах не оказывал токсического действия на организм крыс. При вскрытии крыс, декапитированных после 30-дневного воздействия болюсов с фенбендазолом, не было зафиксировано каких-либо патологоанатомических изменений внутренних органов.

У животных, как контрольных, так и получавших препарат, было произведено взвешивание внутренних органов - сердца, печени и почек. Результаты исследования приведены в таблице 3.

Согласно данным таблиц видно, что воздействие пролонгированного антигельминтика на основе фенбендазола не вызывает достоверных отличий массы внутренних органов при ежедневном скармливании препарата с кормом у подопытных животных с аналогичными показателями у контрольных крыс на протяжении всего периода исследования. По результатам исследования параметров хронической токсичности, проведенного на белых крысах, можно сделать заключение, что при свободном скармливании в смеси с кормом в течение 30 дней болюса пролонгированного действия в дозах 250 мг/кг; 375 мг/кг; 500 мг/кг массы тела у животных не отмечалось каких-либо признаков интоксикации, не зафиксировано отклонений в физиологическом состоянии, а также не установлено гибели крыс.

Таблица 3 — Масса внутренних органов крыс, подвергавшихся воздействию болюсов пролонгированного действия

Группы	Дни	Масса органов		
		Сердце	Печень	Почки
1	1-й	0,518±0,01	4,994±0,07	0,906±0,03
	30-й	0,718±0,02	6,882±0,03	1,254±0,03
2	1-й	0,482±0,01	4,984±0,04	0,958±0,02
	30-й	0,680±0,01	6,848±0,05	1,270±0,03
3	1-й	0,486±0,02	4,972±0,06	0,910±0,04
	30-й	0,696±0,02	6,902±0,04	1,258±0,02
Контроль	1-й	0,506±0,01	5,180±0,10	0,928±0,02
	30-й	0,694±0,02	6,898±0,03	1,248±0,02

Заключение. На основании проведенных исследований болюс пролонгированного действия на основе фенбендазола по классификации ГОСТ 12.1.007-76 по параметрам острой оральной токсичности относится к 3 классу опасности. При изучении хронической токсичности болюсов с фенбендазолом в пролонгированной форме установлено, что препарат не оказывает отрицательного влияния на организм крыс, а также не зафиксировано гибели подопытных животных.

Литература. 1. Ахметов, Б.Т. Химиопрофилактика гельминтозов на основе пролонгирования антигельминтиков / Б.Т. Ахметов // Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы: тезисы докладов научн. конф., Москва, 06.04.1989 - Ч.1. - 1989.-С. 28. 2. Будовский, А.В. Усовершенствование мер борьбы и профилактики гельминтозов с применением антигельминтика широкого спектра действия альбен С / А.В. Будовский, В.Б. Ястреб // Вестник ветеринарной медицины. - 2002. - №2.-С. 28-31. 3. Гельминтоценозы жвачных животных и их профилактика / А.И. Ятусевич [и др.] // Международный вестник ветеринарии. - 2005. - №2. - С. 29-31. 4. Главатских, С.А. Исследование возможности применения сорбентов в качестве лекарственных средств и основы для создания твердых лекарственных форм пролонгированного действия: автореф. дис. канд. вет. наук / С.А. Главатских; М.: 1993. - 23 с. 5. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных / А.И. Тишков, М.Л. Аргунов, Н.И. Пляшко // Воронеж. - 1987. - 22 с. 6. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А.Э.Высоцкий [и др.] // Утв. Гл. упр. Вет. С Гос. ветер. И Гос. Прод. Инспекц. МСХ и П РБ 16.03.2007. Минск, 2007. - 156 с. 7. Методы гигиенической и токсикологической оценки биологического действия пестицидов / А.П. Шицкова [и др.] монография, М.: «Медицина». - 1977. - 200 с. 8. Москалькова А.А. Определенные остаточные количества аверсектина во внутренних органах и тканях овец после применения антигельминтиков в пролонгированной форме / А.А.Москалькова, Н.А.Алексеев // Эпизоотология, иммунология, фармакология и санитария. - 2005. - №2. - С.50-53. 9. Ятусевич, И.А. Пролонгирование антигельминтиков / И.А. Ятусевич, В.В. Петрукович, А.А. Москалькова // Исследования молодых ученых в решении проблем животноводства: материалы III междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 30 мая 2003: УО «ВГАВМ»; редкол.: А.И. Ятусевич [и др.] - Витебск. 2003. - С. 255-256.