

УДК 619:615.5

ТОКСИЧНОСТЬ И КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОГО И ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ИНТЕЗОЛ 0,5 %

Патерега И.П.

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, г. Львов, Украина

Введение. Одним из этапов разработки новых препаратов является всестороннее изучение токсичности, кумуляции, побочного действия и отдаленных последствий. Проведение "острого" опыта - первый этап токсикологических исследований, целью которого является получение информации относительно опасности исследуемого вещества в условиях краткосрочных исследований.

Многочисленное введение в организм животных лекарственного вещества может привести к накоплению его в тканях организма, поэтому знания кумулятивных свойств веществ или условий, которые могут привести к кумуляции, особенно важны для понимания патогенеза интоксикации [1].

Для профилактики и лечения протозойных и бактериальных инфекций крупного рогатого скота, овец и свиней предложен новый препарат интезол 0,5 % (0,5 % раствор метронидазола высокой очистки (99,9 %)). Однако, вследствие применения новых растворителей неизвестно токсическое влияние созданной лекарственной формы. Следовательно, изучение кумулятивного действия позволит прогнозировать токсическое действие препарата и возникновения хронического отравления.

Материал и методы исследований. Работа выполнена в лаборатории фармакологии и токсикологии ГНИКИ ветпрепаратов. Исследования по определению острой токсичности проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Токсикологический контроль новых средств защиты животных» (1997) и «Доклинические исследования ветеринарных лекарственных средств» (2006) [2, 3].

Острую токсичность интезола 0,5% изучали на белых мышах 3-4-месячного возраста, массой тела 19-22 г и белых крысах 3-4-месячного возраста, массой тела 165-180 г. Препарат вводили однократно внутривенно белым крысам в дозах 1,0; 3,0 и 5,0 мл на животное; мышам – 0,1; 0,3 и 0,5 мл на животное. Самую высокую дозу препарата 0,5 мл (для мышей) и 5 мл (для крыс) вводили повторно шести белым крысам и шести белым мышам.

Аналогично препарат интезол 0,5 % был исследован и при подкожном введении лабораторным животным (белым мышам и крысам).

После введения препарата, вели наблюдение за лабораторными животными в течение 14 суток. При этом учитывали следующие показатели: внешний вид, поведение животных, состояние шерсти, видимых слизистых оболочек, отношение к корму, ритм, частоту дыхания, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, течение, время гибели животных.

Свойства препарата относительно кумуляции изучали на белых крысах-самцах, 2-3-месячного возраста, массой 170 – 185 г по 6 животных в опытных и контрольной группах. Для определения степени кумуляции препарата использовали метод-тест "субхронической токсичности" по К. С. Лиму с соавторами в модификации К. К. Сидорова [1-3]. Крысам интезол 0,5 % вводили подкожно (согласно наставления по использованию), ежедневно, начиная с дозы 2500 мг/кг (2,5 мл/кг), которая соответственно представляла 1/10 DL₅₀, с последовательным увеличением дозы в 1,5 раза каждые 4 сутки. Дозу 1/10 DL₅₀ было определено при проведении исследования острой токсичности интезола 0,5 % на белых крысах [4].

На протяжении опыта проводили наблюдение за клиническим состоянием и поведением опытных животных и, в зависимости от дозы препарата, рассчитывали коэффициент кумуляции по формуле, которую предложили Ю. С. Каган и В. В. Станкевич [1-3]: $K_{\text{кум}} = \text{DL}_{50 \text{ n}} : \text{DL}_{50 \text{ 1}}$.

где: $K_{\text{кум}}$ - коэффициент кумуляции, DL_{50 n} и DL_{50 1} - средние смертельные дозы при многократном и однократном введении, соответственно.

Суммарную введенную среднюю дозу препарата на одного опытного животного определяли по К. К. Сидорову [2, 3].

Контроль массы тела проводили взвешиванием животных перед началом опыта и на 21 сутки введения препарата. Для изучения влияния препарата на организм на 21 сутки после введения, при условиях легкого эфирного наркоза, крыс декапитировали и отбирали кровь для проведения гематологических и биохимических исследований, по общепризнанным методикам; отбирали и взвешивали внутренние органы, определяли их коэффициенты массы [1]. Полученные показатели сравнивали с данными контроля.

Результаты исследований. В условиях внутрижелудочного и подкожного введения установлено, что препарат интезол 0,5 % в дозах 0,1, 0,3 и 0,5 мл не вызывал гибели мышей, только наблюдали кратковременное угнетение у животных, которым задавали препарат в дозе 0,5 мл. Аналогичную картину наблюдали и у белых крыс: дозы препарата 1,0, 3,0 и 5,0 мл на животное не вызывали гибели животных. Кратковременное угнетение наблюдали лишь у тех животных, которым задавали препарат в дозе 5,0 мл на крысу, что связано с попаданием в организм животных большого количества жидкости. На следующие сутки изменений в клиническом состоянии животных опытных групп не наблюдали. Такие же результаты были получены и при повторном введении лабораторным животным препарата в этих же дозах.

При исследовании кумулятивных свойств интезола 0,5 % по методу «субхроническая токсичность» гибели животных опытной и контрольной групп на протяжении всего опыта не было, то есть коэффициент кумуляции является больше 5,3 единиц, а это, по данной методике, свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств препарата [2, 3].

При взвешивании животных на 21 сутки установлено, что показатели массы тела крыс опытной (183,7±7,81 г) и контрольной группы (183,2±7,98 г) были одинаковыми.

Анализируя результаты определения коэффициентов внутренних органов животных, которые получали интезол 0,5 %, установлено лишь достоверное ($P<0,05$) увеличение коэффициента массы печени на 18,2 %, в сравнении с контролем (таблица 1).

Таблица 1. Коэффициенты массы внутренних органов белых крыс на 21 сутки при изучении кумулятивных свойств интезола 0,5 % ($M \pm m$, $n = 12$)

Органы	Группа животных	
	контрольная	опытная
Легкие	7,43±0,62	9,38±0,77
Печень	36,22±0,32	42,82±2,33*
Почка правая	3,17±0,11	3,36±0,13
Почка левая	3,05±0,11	3,25±0,17
Сердце	3,49±0,15	3,98±0,77
Селезенка	4,25±0,61	5,91±0,66

Примечание: степень достоверности к контролю * - $p<0,05$

Среди гематологических показателей выявлена лишь тенденция, сравнительно с контролем, к снижению уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, а в лейкограмме — тенденция к увеличению количества эозинофилов и моноцитов. Среди биохимических показателей крови выявлено достоверное ($P<0,05$) уменьшение креатинина на 16,9 % и повышение уровня мочевины - на 19,3 % (таблица 2).

Таким образом, при определении кумулятивных свойств интезола 0,5 % по тест-методу "субхроническая токсичность" установлено, что коэффициент кумуляции является больше 5,3 единиц, наблюдается достоверное увеличение коэффициента массы печени, достоверное уменьшение креатинина и повышение уровня мочевины.

Таблица 2. Гематологические и биохимические показатели крови белых крыс на 21 сутки при изучении кумулятивных свойств интезола 0,5 % (хронический опыт) (M ± m, n = 12)

Показатели	Группы животных	
	контрольная	опытная
Гемоглобин, г/л	136,2±4,01	118,5±4,51
Эритроциты, Т/л	5,7±0,27	6,3±0,58
Лейкоциты, Г/л	14,7±2,51	11,3±1,44
Гематокрит, %	42,0±0,56	39,7±1,45
Эозинофилы, %	6,0±1,15	7,3±0,67
Нейтрофилы палочкоядерные, %	31,3±2,67	27,3±2,91
Лимфоциты, %	61,3±4,37	62,0±3,06
Моноциты, %	1,33±0,67	3,3±0,67
АЛТ, Од/л	68,7±4,30	62,2±3,08
АСТ, мккат/л	221,4±5,04	221,7±18,49
ЛФ, мккат/л	233,2±26,81	233,5±49,79
Общий белок, г/л	69,4±1,33	68,4±5,69
Мочевина, ммоль/л	8,3±0,55	9,9±0,59*
Креатинин, мкмоль/л	77,7±1,71	64,6±3,72*

Примечание: степень достоверности к контролю * - $p < 0,05$

Заключение. 1. Препарат интезол 0,5% относится к малотоксичным веществам. ЛД₅₀ препарата при внутрижелудочном и подкожном введении лабораторным животным (белые крысы и мыши) больше 25000 мг/кг.

2. Препарат интезол 0,5 % не проявлял у белых мышей кумулятивных свойств. Коэффициент кумуляции по тесту "субхроническая токсичность" при подкожном введении является больше 5,3 единиц.

3. При подкожном введении на протяжении 20 суток, при изучении кумулятивных свойств интезола 0,5 %, установлено достоверное увеличение коэффициента массы печени, достоверное уменьшение креатинина и повышение уровня мочевины.

Литература. 1. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с. 2. Сидоров К. К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1967. – Вып. 9. – Л.: Медицина. – С. 19–27. 3. Lim K. S. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / K. S. Lim, K. G. Rink, H. G. Glass // Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. – 1961. – Vol. 130. – P. 336–353. 4. Патерега І.П. Дослідження гострої токсичності метронідазолу та протипротозойного і протимікробного препарату на його основі // Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів. 2013. – Вип. 14, № 3,4. – С.189-192.

УДК 619:616.995.1(476)

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ СВОЙСТВ БОЛЮСОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, ВЛИЯНИЕ ИХ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Протасовицкая Р.Н., Братушкина Е.Л.

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

Введение. В животноводческих хозяйствах белорусского Полесья 47,81% крупного рогатого скота инвазировано стронгилятами желудочно-кишечного тракта.