

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:616.9:636.4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «БРОВАТРИОЛ» ДЛЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

С. И. Рустамова, врач ветеринарной медицины, Государственная Ветеринарная Служба при Министерстве Сельского Хозяйства Азербайджана

Р. М. Алиева, врач ветеринарной медицины, Республиканская ветеринарная лаборатория

Путем внутривенного введения белым мышам экспериментального препарата «Броватриол» установлено DL_{100} и DL_{50} . Исходя из этих показателей, соответственно ГОСТ 12.1.007-76, препарат «Броватриол» следует отнести к третьему классу опасности (вещества умеренно опасные).

Ключевые слова: острая токсичность, Броватриол, антигельминтик, лабораторные животные.

Постановка проблемы. Гельминтозы – это обширная группа инвазионных болезней, в значительной степени определяющая состояние стад мелкого рогатого скота. В течение жизни практически каждая овца, в той или иной мере, бывает инвазированной возбудителями паразитарной этиологии. В Азербайджане, заболевания вызываемые гельминтами и простейшими занимают второе-третье место среди других болезней овец [7]. Рациональное лечение гельминтозов, как правило, основано на этиотропной терапии животных антигельминтными лекарственными средствами. В тоже время установлено, что длительное использование одних и тех же антигельминтиков постепенно привело к распространению резистентных популяций паразитов [12]. Так в Нидерландах от овец были выделены альбендазолрезистентные *Haemonchus contortus* [13], в Швейцарии от коз и овец выделены авермектинрезистентные *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus spp.* [11], в Аргентине выделены ивермектинрезистентные *Cooperia oncophora* и *Ostertagia ostertagi* [14].

Учитывая, что применение рационально подобранных сочетаний противопаразитарных соединений на длительный период времени может решить проблему борьбы с резистентными популяциями гельминтов, разработка новых антигельминтных средств является не только актуальной проблемой, но и практически необходима.

Анализ основных исследований и публикаций. Исходя из того, что овцы и козы чаще поражаются несколькими видами гельминтов, то для дегельминтизации их так же оптимально целесообразно применять комплексные препараты. Нами был предложен новый комплексный антигельминтный препарат «Броватриол» на основе триклабендазола, альбендазола и празиквантела в форме таблеток.

В ходе создания новых препаратов, особенно комплексных, законодательно обязано устанавливать параметры их токсичности [3, 10]. Обычно их выполняют на лабораторных животных или рыбах [6, 8]. Острую токсичность (уста-

новление параметров LD_{50} и LD_{100}), в зависимости от предполагаемого основного введения проектированного препарата, находят путем использования различных доз вводимых перорально, подкожно или нанесения аппликаций [1, 2, 4, 5].

Таблетки, являются одной из наиболее удобных лекарственных форм, так как дают возможность точной дозировки лекарственного средства животным в домашних условиях, просты в применении и достаточно легко задаются животным.

Цель работы. Целью нашей работы явилось определение острой токсичности экспериментального препарата «Броватриол».

Материалы и методы исследований. Определение токсикологических параметров экспериментального препарата «Броватриол» проводили в соответствии с требованиями, изложенными в справочнике «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [10].

Определение параметров острой токсичности проводили в два этапа на 30 особях беспородных белых мышей обоих полов. При этом 6 особей мышей было использовано для проведения первого этапа эксперимента и 24 особи – для проведения второго. Перед началом эксперимента масса тела отобранных животных составляла 18-22 г, возраст – 8-9 недель. Животных отобранных для эксперимента, содержали в условиях вивария Республиканской ветеринарной лаборатории. При этом выполнялись требования действующих «Санитарными правилами по строению, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», при стабильном температурном режиме 18-20 °С. Кормление их осуществляли полнорационным комбикормом, за стандартной схемой, в унифицированное время. Перед началом эксперимента, животных на протяжении семи суток выдерживали в адаптационном периоде, на протяжении которого осуществляли надзор за клиническим состоянием. Непосредственно перед введением испытуемого препарата, животных эксперимента на протяжении трех часов выдер-

живали на голодной диете.

Перед началом основного этапа исследований, с целью установления доз для его проведения, выполнили предварительную приближенную попытку. На этом этапе интервал между вводимыми дозами препарата составил 400 мг/кг массы тела и определенную дозу вводили только одному животному. Установленную дозу препарата в виде мелко измельченного порошка вносили в 1 мл 2 % крахмального клейстера. Такую смесь вводили внутривентриально, натошак с помощью зонда для лабораторных животных. Шести особям белых мышей ввели экспериментальный препарат в следующих дозах 2400, 2000, 1600, 1200, 800 и 400 мг/кг массы тела мыши.

За животными эксперимента тщательные наблюдения проводили на протяжении 14 суток, регистрируя в динамике изменения их клинического состояния.

Для проведения развернутого этапа исследований было сформировано четыре экспериментальные группы животных (n=6). Исследуемый препарат животным вводили за тех же условий, что и на предыдущем этапе исследований, с расчета 2400, 2000, 1600 и 1200 мг/кг массы тела.

За животными эксперимента аналогично проводили тщательные наблюдения на протяжении 14 суток, отмечая в динамике изменения их клинического состояния.

Вследствие эксперимента были установлены абсолютно смертельная (DL₁₀₀) и среднесмертельная (DL₅₀) дозы исследуемого препарата.

Результаты исследований. В результате проведения приближенного этапа исследований было определено отсутствие гибели экспериментальных животных при получении ими препарата в дозах 400, 800, 1200 и 1600 мг/кг. Животные, которым был введен «Броватриол» в дозах 400 и 800 мг/кг сохранили двигательную активность, аппетит на протяжении всего времени наблюдения за ними. У животного, получившего препарат в дозе 1200 мг/кг, отмечали общее угнетение, отсутствие аппетита, которые проявились на протяжении нескольких часов после введения препарата. В начале вторых суток эксперимента животное возобновило двигательную активность и аппетит.

При введении препарата в дозе 1600 мг/кг, у мыши через два часа после поступления «Бро-

ватриола» в организм отмечали видимое угнетение общего состояния, учащение дыхания, отказ от корма и воды. Постепенно симптоматика усиливалась. На вторые сутки состояние животного не ухудшалось. В начале третьих суток эксперимента животное возобновило прием пищи.

Введение мышам исследуемого препарата в дозах 2000 и 2400 мг/кг на протяжении эксперимента вызвало гибель животных. Введение белым мышам препарата в дозах 2000 и 2400 мг/кг вызывало схожие признаки, но в более интенсивном проявлении. У животных эксперимента отмечали выраженное нарушение координации движений, шаткость походки. Гибель животных была зарегистрирована в конце первых суток эксперимента.

Полученные результаты гибели животных были учтены при проведении последующего развернутого этапа эксперимента по изучению острой токсичности препарата «Броватриол». Для его проведения были взяты следующие дозы препарата: 2400, 2000, 1600 и 1200 мг/кг.

При введении лабораторным животным препарата в дозе 1200 мг/кг, в группе экспериментальных животных, в конце вторых суток эксперимента был зафиксирован падеж одного экспериментального животного.

У животных, получивших препарат в дозе 1600 мг/кг, падеж был отмечен на протяжении трех суток эксперимента. При этом препарат вызвал падеж четырех животных, что составило 66,7 %. Из них две особи мышей пали на вторые сутки эксперимента, а две – в конце третьих суток наблюдения за животными.

При введении препарата в дозе 2000 мг/кг с шести животных эксперимента пало пять особей, что составило 83,3 %. При этом падеж регистрировался на протяжении двух суток после введения препарата.

В группе животных, получивших препарат в дозе 2400 мг/кг, на протяжении двух суток после введения препарат отмечали падеж всех животных данной группы.

Для расчета DL₅₀ были использованы два различных метода исчислений (Г. Кербера и Г. Першина).

При определении средне смертельной дозы за методом Г. Кербера (таблица 1), DL₅₀ составила 1566,7 мг/кг.

Таблица 1

Определение DL₅₀ препарата «Броватриол» для белых мышей при внутривентриальном введении (за методом Г. Кербера)

Дозы препараты, мг/кг	2400	2000	1600	1200
Выжило	0	1	2	5
Пало	6	5	4	1
Z	5,5	4,5	2,5	
D	400	400	400	
Zd	2200	1800	1000	

При определении средне смертельной дозы за методом Г. Першина DL₅₀ составила

1366,22 мг/кг (таблица 2).

Определение DL₅₀ препарата «Броватриол» для белых мышей при внутрижелудочном введении (за методом Г. Першина)

Дозы препараты, мг/кг	2400	2000	1600	1200
Выжило	0	1	2	5
Пало	6	5	4	1
Процент павших животных	100,0	83,3	66,7	16,7
a + b	4400	3600	2800	
m – n	16,7	16,6	50	
(a + b) (m – n)	73480	59760	140000	

Выводы. 1. При внутрижелудочном введении лабораторным животным (белые мыши) экспериментального препарата «Броватриол» DL₁₀₀ равнялась 2147,73 мг/кг массы тела, а DL₅₀ составила 1566,7 мг/кг (расчет методом Г. Кербера) или 1366,22 мг/кг (расчет методом Г. Першина).

2. Исходя из показателей DL₅₀, препарат

«Броватриол» соответственно ГОСТ 12.1.007-76, следует отнести к третьему классу опасности (вещества умеренно опасные).

Перспективы дальнейших исследований. Планируется установить оптимальные лечебные дозы и схемы применения препарата «Броватриол» для овец и коз.

Список использованной литературы:

1. Бирюкова Н.П. Изучение острой токсичности инсектоакарицидного спрея «Барс» / Н.П. Бирюкова, О.С. Соловьева, Н.В. Яровая // Матер. докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2011. – Вып. 12. – С. 85-87.
2. Верещагина Л.А. Фармако-токсикологическая оценка препарата на основе мебендазола и празиквантела для дегельминтизации собак: Автореф. дис. ... канд. биол. наук, 16.00.04. – Москва, 2007. – 18 с.
3. Государственная фармакопея XI. – 1987. – Вып. 2. – С. 182-183.
4. Емельянова Н.Б. Острая пероральная и кожная токсичность ронтанокса / Н.Б. Емельянова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии // Матер. II международного конгресса фармакологов и токсикологов. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 111-112.
5. Журавлева А.З. Сравнительная оценка острой токсичности толтрузарилы / А.З. Журавлева, Н.П. Бирюкова // Матер. докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2012. – Вып. 13. – С. 174-176.
6. Лобойко Ю.В. Ореление острой токсичности препарата «Бровермектин-гранулят™» для рыб и водных беспозвоночных / Ю.В. Лобойко, А.В. Березовский, В.В. Стыбель // Матер. докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2012. – Вып. 13. – С. 227-230.
7. Меликов Ю.Ф. Гельминтозы овец Апшерон-Кобустанской полупустынной зоны и Большого Кавказа Азербайджана / Ю.Ф. Меликов. – Баку: БГУ, 1996. – 146 с.
8. Правила лабораторной практики в Российской Федерации / Приказ МЗРФ № 708-н от 23.08.2010 г.
9. Семенова М.В. Изучение подострой токсичности препарата аверсект-форте на крысах при подкожном введении / М.В. Семенова // Матер. докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2011. – Вып. 12. – С. 468-471.
10. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
11. Becker B. Scanning and transmission selection microscope studies on the efficacy of prasiquantel on *Hymenolepis nana* (Cestoda) in vitro / B. Becker, H. Mrhlhorn, R. Andrews // E. Parasitank. 1980. – V. 61. - N 2. – P. 121-133.
12. Fred H.M. Doramectin and albendazole resistance in sheep in The Netherlands / H.M. Fred, V. Borgsteede, D. Daan et al. // Veterinary Parasitology. 2007. – V. 144. – P. 180-183.
13. Genchi C. Field trials of the anthelmintic efficacy of nitroscanate and mebendazole in dogs / C. Genchi, G. Traldi, M.T. Manfredi // Veter. Rec. 1990. – T. 126. – N 4. – P. 77-80.
14. Winterrowd C.A. Benzimidazole-resistant -tubulin alleles in a population of parasitic nematodes (*Cooperia oncophora*) of cattle / C.A. Winterrowd, W.E. Pomroy, N.C. Sangster // Veterinary Parasitology. – 2007. – V. I. – P. 161-236.

Рустамова С.І., Алієва Р.М. Визначення гострої токсичності препарату «Броватріол» для лабораторних тварин

Шляхом внутрішньочеревного введення білим мишам експериментального препарату «Броватріол» встановлено DL₁₀₀ і DL₅₀. Виходячи з цих показників, відповідно ГОСТ 12.1.007-76, препарат «Броватріол» слід віднести до третього класу небезпеки (речовини помірно небезпечні).

Ключові слова: гостра токсичність, Броватріол, антигельмінтик, лабораторні тварини.

Rustamova S.I., Aliyeva R.M. Determination of acute toxicity "Brovatriol" for laboratory animals

By the way of intragastric administration to white mice experimental drug «Brovatriol» set DL₁₀₀ and DL₅₀. Based on these indicators, respectively GOST 12.1.007-76, drug «Brovatriol» should be attributed to the third class of hazard (moderately hazardous substances).

Keywords: acute toxicity, Brovatriol, anthelmintic, laboratory animals

Дата надходження до редакції: 01.04.2014 р.

Рецензент: д.вет.н., професор Березовский А.В.