

ОСТРАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ И НАКОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫХ СОЛЕВЫХ БРИКЕТОВ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н.Б. ЕМЕЛЬЯНОВА

кандидат биологических наук

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

Изучена острая токсичность солевых брикетов с ивермектином. ЛД₅₀ при введении в желудок белым крысам составляет 6400, белым мышам 10300 мг/кг. При нанесении на неповрежденную кожу крыс ЛД₅₀ составляет более 12500 мг/кг. Солевые брикеты с ивермектином не обладают раздражающим действием на крысах при однократном нанесении.

Ключевые слова: солевые брикеты, токсичность, мыши, крысы, ЛД₅₀, раздражающее действие.

Паразитарные болезни сельскохозяйственных и диких животных причиняют большой экономический ущерб и наносят вред их здоровью.

Наиболее эффективным методом борьбы с паразитами животных является применение кормов с добавлением лекарственных веществ.

В ВИГИСе разработано новое лекарственное средство в форме солевых брикетов с ивермектином. Дача солевых брикетов позволит восстановить солевой баланс, повысить аппетит и нормализовать обмен веществ. Поскольку в состав брикетов входит не только соль, но и противопаразитарное вещество, это позволит удовлетворить не только потребность животных в соли, но и одновременно провести профилактическую обработку сельскохозяйственных и диких животных против эндо- и эктопаразитов.

Каждый новый препарат перед применением должен пройти фармако-токсикологические испытания, что и явилось целью нашей работы.

Материалы и методы

Работу проводили в лаборатории фармакологии, токсикологии и терапии ВИГИС. Исследования осуществляли в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», Москва, 2005) [4, 5].

Для изучения острой пероральной токсичности использовали белых беспородных крыс и мышей обоего пола массой 160–180 г и 18–20 г соответственно. На каждую дозу брали по 6 крыс и 10 мышей.

Подготовку лекарственной формы для введения проводили следующим образом: делали необходимую навеску, растирали в фарфоровой ступке и суспендировали в 1%-ном крахмальном геле. Препарат вводили через внутривентральный зонд в дозах 1000, 3000, 6000, 10000, 12000 и 12500 мг/кг.

За животными вели наблюдение в течение 14 сут; учитывали прием корма и воды, следили за возможным проявлением признаков интоксикации.

Для определения параметров острой накожной токсичности использовали 30 белых беспородных крыс-самцов массой 180–200 г, разделенных на пять групп: четыре подопытных и одну контрольную. За сутки до нанесения лекарственной формы на кожу животным выстригали шерстный покров в области спины размером 6 х 6 см.

Лекарственную форму для нанесения подопытным животным готовили как было описано выше, и наносили в дозах 3000, 7000, 10000 и 12500 мг/кг.

Раздражающее действие на кожу оценивали при нанесении лекарственной формы в дозах 3000, 7000, 10 000 и 12500 мг/кг в опыте по определению острого токсического действия.

Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, далее через 1, 2, 24, 48 и 72 ч. Оценивали состояние кожи, обращая особое внимание на возможность ее покраснения, отечность, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний, появления сухой корки и т. д.

Оценку раздражающего действия выражали в баллах по шкале в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» [3].

Результаты и обсуждение

При пероральном введении лекарственной формы в дозе 6000 мг/кг белым беспородным крысам-самкам пало две крысы из шести. В дозе 10000 мг/кг зафиксирован падеж и у подопытных самок и самцов. Доза 12000 мг/кг привела к гибели всей группы подопытных самок; в дозе 12500 мг/кг пала вся группа самцов. При вскрытии регистрировали кровоизлияния в желудке и двенадцатиперстной кишке. Стенки тонкого кишечника были истончены. В желудке отмечена ярко выраженная сосудистая реакция, содержимое желудка со слизью и сгустками крови. В дозах 1000 и 3000 мг/кг признаки интоксикации отсутствовали и падеж подопытных крыс-самцов и самок не регистрировали. В дозе 6000 мг/кг при введении в желудок самцам отмечали временное угнетение, выражающееся в малоподвижности и слабом реагировании на внешние раздражители, которое проходило через сутки. С увеличением доз наблюдали ярко выраженную клиническую картину интоксикации. Через 15–20 мин после введения средства подопытные животные зарывались в опилки и не реагировали на внешние раздражители. В дозе 12000 мг/кг наступала гибель всей подопытной группы самок и пяти самцов из шести. Доза 12500 мг/кг вызывала падеж всех подопытных животных.

Параметры острой пероральной токсичности, рассчитанные по методу Миллера и Тейнтера [1, 2], приведены в таблице 1.

1. Параметры острой пероральной токсичности, мг/кг

Пол крыс	ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Самки	3000	4000	6400 (4620÷8180)	8300	12000
Самцы	3000	7700	9600 (8027÷11137)	11500	12500

Из полученных результатов следует, что ЛД₅₀ лекарственной формы при пероральном введении белым крысам-самкам и крысам-самцам соответствует 6400 (4620÷8180) и 9600 мг/кг (8027÷11137). Необходимо отметить, что среднесмертельная доза для самцов выше, чем для самок, что позволяет сделать вывод о половой чувствительности.

Гибель подопытных белых мышей регистрировали в трех высоких дозах, симптомы интоксикации были схожи с проявлением отравления у крыс и выражались в угнетении и слабом реагировании на внешние раздражители. В

дозах, вызывающих падеж, гибель наступала через сутки после введения. В таблице 2 приведены параметры острой пероральной токсичности для белых беспородных мышей.

2. Параметры острой пероральной токсичности, мг/кг

Пол мышей	ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Самки	6000	8600	10300 (8741÷11859)	11900	12000
Самцы	6000	8400	9900 (8946÷10855)	11500	12500

Из таблицы 2 следует, что ЛД₅₀ при пероральном введении белым мышам-самкам составляет 10300 (8741÷11859), для самцов 9900 мг/кг (8946÷10855). Полученные результаты свидетельствуют о видовой и половой чувствительности.

Лекарственная форма в виде солевых брикетов относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества) согласно ГОСТ 12.1.007-76.

При аппликации лекарственной формы в дозах 3000, 7000, 10000 и 12500 мг/кг гибели животных не отмечали.

Доза 12500 мг/кг была максимально возможной для аппликации на неповрежденную кожу крыс, в связи с этим ЛД₅₀ при нанесении на кожу составляет более 12500 мг/кг (4 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76).

При постановке опытов для определения параметров острой кожной токсичности солевых брикетов одновременно оценивали их воздействие на кожу. В начальные и последующие периоды наблюдений после нанесения испытуемого препарата на кожу в дозах 3000, 7000, 10 000 и 12500 мг/кг отсутствовали какие-либо характерные признаки раздражения, отечность, изъязвления и т. п. 0 баллов – видимой реакции нет. Примерно через 4–5 сут кожа крыс на участке нанесения препарата начала покрываться ровным шерстным покровом.

Литература

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Госмедиздат, 1963. – 152 с.
2. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. – М.: Медицина, 1971. – 278 с.
3. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 18 с.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Сост. Антонович Е.А., Каган Ю.С., Спыну Е.И. и др. – Киев, 1988. – 212 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.Ю. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 829 С.

The acute and dermal toxicity of antiparasitic salt briquettes on laboratory animals

N.B. Yemelyanova

The acute toxicity of salt briquettes with ivermectin is investigated. LD₅₀ for white rats is 6400 mg/kg, white mice – 10300 mg/kg (8945÷10854). At drawing on the intact leather (skin) of rats LD₅₀ makes more than 12500 mg/kg. The salt briquettes with ivermectin have no irritating action on rats at unitary drawing.

Keywords: salt briquettes, toxicity, mice, rats, LD₅₀, irritating action.

