

УДК 619:615.038

DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-2-46-52

Влияние повышенных доз супрамолекулярного комплекса фенбендазола на организм овец

Анастасия Ивановна Варламова¹

¹Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина, 117218, Москва, Б. Черемушкинская, д. 28;
e-mail: arsphoeb@mail.ru

Поступила в редакцию: 19.01.2018; принята в печать: 15.03.2018

Аннотация

Цель исследований: изучение влияния супрамолекулярного комплекса фенбендазола (СМКФ) на организм овец.

Материалы и методы. Опыт проводили в Подольском отделе ВНИИП им. К. И. Скрябина на 20 помесных овец в возрасте 2–3 лет, свободных от инвазии. Животных разделили по принципу аналогов на 4 группы по 5 голов в каждой. Животным 1, 2 и 3-й групп ввели однократно перорально СМКФ в дозе соответственно 2, 6 и 10 мг/кг по ДВ, т. е. в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах. Овцы четвертой группы препарат не получали и служили контролем. Изучение клинических, гематологических и биохимических показателей всех групп проводили за сутки до и через 1, 3 и 5 сут после введения препарата с использованием стандартных методов.

Результаты и обсуждение. СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах не оказывает отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели овец. Состояние животных, получавших препарат в дозах 20, 60 и 100 мг/кг, было в пределах физиологической нормы и не отличалось от состояния до дачи препарата, а также от животных контрольной группы. Индекс безопасности препарата превышает 5. Количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, показатели лейкограммы, а также биохимические показатели крови: активность щелочной фосфатазы, амилазы, содержание билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы находились в пределах нормы и не отличались от показателей контрольных животных.

Ключевые слова: фенбендазол, супрамолекулярный комплекс, переносимость, биохимия, гематология, овцы.

Для цитирования: Варламова А. И. Влияние повышенных доз супрамолекулярного комплекса фенбендазола на организм овец // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 2. С. 46–52. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-46-52>

© Варламова А. И.

Influence of Increased Doses of Fenbendazole Supramolecular Complex on Sheep's Organism

Anastasiya I. Varlamova¹

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin, 28, Bolshaya Cheremushkinskaya str., Moscow, 117218;
e-mail: arsphoeb@mail.ru

Submitted 19.01.2018; accepted for printing: 15.03.2018

Abstract

The purpose of the research: study of the influence of increased doses of fenbendazole supramolecular complex (FSMC) on sheep's organism.

Materials and methods. The experiment was carried out at the Podolsk Department of All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K. I. Skryabin on 20 manorial invasion-free sheep aged 2–3 years old. Animals were divided according to the principle of analogues into 4 groups, 5 heads in each group. Animals of the 1st, 2nd and 3rd group were orally administered with FSMC given as a single dose of 2, 6, 10 mg/kg, respectively, according to the active substance, i.e. in therapeutic and in a dose increased by 3 and 5 times. Sheep of the fourth group didn't receive the drug and they were as control. Study of clinical, hematological and biochemical parameters of animals from all groups was conducted 1 day before and in 1, 3, 5 days after administration of the drug by means of standard methods.

Results and discussion. *FSMC in therapeutic dose as well as in a dose increased by 3 and 5 times doesn't have negative influence on clinical, hematological and biochemical parameters of the sheep. State of the sheep, which received the drug in doses of 20, 60, 100 mg/kg, was within the physiologically normal state and didn't differ from the state before administration of the drug and from the animals of the control group. Drug security index exceeds 5. Red blood cell count, white blood cell count, hemoglobin count, leukogram parameters as well as biochemical parameters of blood: activity of alkaline phosphatase and amylase, bilirubin, creatinine, urea and glucose counts were within normal limits and didn't differ from the parameters of the control animals.*

Keywords: *fenbendazole, supramolecular complex, tolerance, biological chemistry, hematocytology, sheep.*

For citation: Varlamova A. I. Influence of increased doses of fenbendazole supramolecular complex on sheep's organism. *Rosiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology.* 2018; 12(2):46–52. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-46-52>

Введение

В предыдущие годы нами совместно с Институтом химии твердого тела и механохимии Сиб. отделения РАН и Институтом элементо-органических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН был создан супрамолекулярный комплекс фенбендазола (СМКФ), полученный по технологии механохимической модификации субстанции с использованием для адресной доставки Drug Delivery System полимера растительного происхождения. По результатам предварительных испытаний на лабораторной модели и овцах, спонтанно инвазированных нематодами, комплекс показал высокую эффективность в дозе 2 мг/кг по ДВ [2, 3]. На препарат получен патент на изобретение [4]. В 2016 г. препарат успешно испытан при гельминтозах молодняка крупного рогатого скота и овец [5]. Однако, для внедрения в ветеринарную практику необходимы сведения о переносимости СМКФ животными.

В связи с этим целью нашей работы было изучение влияния СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз повышенных дозах на организм овец.

Материалы и методы

Влияние СМКФ на организм животных изучали в Подольском отделе ВНИИП им. К. И. Скрябина на 20 помесных овцах в возрасте 1–2 лет. Животных разделили по принципу аналогов на 4 группы по 5 голов в каждой.

Животным 1, 2 и 3-й групп вводили однократно перорально СМКФ в дозе соответственно 2, 6 и 10 мг/кг по ДВ, т. е. в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах. Животные четвертой группы препарат не получали и служили контролем. В течение опыта все животные находились в одинаковых

условиях содержания и кормления. Исследования проводили за сутки до и через 1, 3 и 5 сут после введения препарата.

Изучение клинического состояния животных проводили по общепринятым методам, а именно, определение температуры тела, числа сердечных толчков, частоты дыхательных движений в минуту и числа сокращений рубца за 2 мин.

Влияние СМКФ на морфологические показатели крови изучали по этой же схеме с использованием общепринятых методов (И.П. Кондрахин, 2004). Исследования состояли из подсчета в 1 мкл крови числа эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева, подсчета гемоглобина (по Сали) и выведения лейкограммы. Кровь для исследования брали из яремной вены утром до кормления животных.

Биохимические исследования крови овец после введения СМКФ в разных дозах проводили на автоматическом анализаторе крови по следующим основным показателям: общий белок, альбумины, общий билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, щелочная фосфатаза, амилаза и др.

Отбор крови у 20 овец проводили одновременно на гематологические и биохимические показатели до и через 0, 3 и 5 сут после дачи СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах (2, 6 и 10 мг/кг по ДВ). Для получения сыворотки кровь дефибрировали встряхиванием пробирки, в которой находились бусинки. После отстаивания кровь свернулась, сыворотка отделилась от сгустков крови, которую отсосали для исследования.

Полученные результаты обработали статистически с использованием программы Microsoft Excel (2008).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения клинических показателей овец приведены в табл. 1 и свидетельствуют о том, что после дачи СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах не отмечено отрицательного влияния препарата на организм овец. Температура тела (39,4–39,7), число дыхательных движений (36,6–

37,2), сердечных толчков (71,7–73,0) и сокращений рубца (4,7–5,0) находились в пределах нормы и не отличались от показаний овец контрольной группы.

Показатели клинического состояния овец контрольной группы в период опыта существенно не изменялись ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели клинического состояния овец после введения СМКФ

Показатель	Доза, мг/кг, по ДВ	Сутки после дачи препарата			
		0	1	3	5
Температура, °С	2	39,6±0,5	39,4±0,4	39,5±0,3	39,6±0,3
	6	39,6±0,3	39,5±0,4	39,6±0,4	39,7±0,3
	10	39,5±0,2	39,6±0,3	39,7±0,3	39,6±0,3
Пульс	2	72,4±3,3	72,5±3,3	72,7±3,5	72,6±3,4
	6	73,0±3,2	72,7±3,3	72,8±3,4	73,4±3,2
	10	72,6±3,1	72,6±3,2	71,7±3,3	72,2±3Д
Дыхательные движения	2	36,7±0,6	36,9±0,5	36,6±0,4	36,9±0,5
	6	37,0±0,5	37,1±0,4	36,9±0,4	36,8±0,4
	10	36,8±0,4	37,0±0,4	37,2±0,5	36,9±0,4
Число сокращений рубца за 2 мин.	2	4,8±0,3	4,9±0,4	4,8±0,3	4,7±0,3
	6	4,9±0,4	4,8±0,3	5,0±0,3	4,8±0,3
	10	4,8±0,4	4,9±0,3	4,9±0,4	4,8±0,3

Примечание: $P < 0,05$.

Таблица 2

Показатели клинического состояния овец контрольной группы

Показатель	Сутки после начала опыта			
	0	1	3	5
Температура, °С	39,5±0,4	39,4±0,3	39,5±0,4	39,6±0,3
Пульс	72,5±4,2	72,6±4,3	72,4±4,1	72,6±4,1
Дыхательные движения	36,7±0,5	36,5±0,6	36,8±0,4	36,7±0,4
Число сокращений рубца за 2 мин.	4,8±0,4	4,7±0,3	4,9±0,4	4,7±0,3

Примечание: $P < 0,05$.

Таким образом, введение СМКФ овцам в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенной дозах не вызывает изменений в клинических показателях животных, которые хорошо переносили препарат.

Результаты изучения влияния СМКФ на морфологические показатели крови овец приведены в табл. 3 и свидетельствуют о безопасности применения препарата, который в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенной до-

зах не оказывает отрицательного влияния на морфологические показатели крови овец. Не установлено существенной разницы в показателях крови овец подопытных и контрольной групп ($P > 0,05$).

В табл. 4 приведены результаты биохимических исследований крови овец после введения СМКФ в терапевтической дозе (2 мг/кг по ДВ), в 3 и 5 раз увеличенных дозах, свидетельствующие об отсутствии изменений ис-

следуемых показателей. При биохимическом исследовании крови овец опытной группы, получавших дозу 10 мг/кг по ДВ, на 1, 3 и 5-е сутки показатели активности амилазы были сравнимы с контрольной группой: 41,6±4,02; 41,2±3,75 и 41,9±3,80 Ед/л к 41,6±3,42; 41,8±3,56 и 42,0±3,36 Ед/л. Показатели активности щелочной фосфатазы животных подопытной группы, получавших препарат в дозе 10 мг/кг по ДВ, на 1, 3 и 5-е сутки были также сравнимы с показателями контрольной группы животных ($P > 0,05$). Показатели общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы у всех подопытных групп соответствовали

физиологическим нормам. Исходя из этого, можно сделать вывод, что СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах не оказывал токсического влияния на функцию печени, почек, поджелудочной железы и работу других внутренних органов овец.

Таким образом, СМКФ в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах (6 и 10 мг/кг по ДВ) не оказывает отрицательного влияния на клинический статус, гематологические, биохимические показатели овец, что свидетельствует об отсутствии его токсичности и хорошей переносимости препарата животными.

Таблица 3

Влияние СМКФ на морфологические показатели крови овец

Показатель	Доза, мг/кг, по ДВ	Сутки после дачи препарата			
		0	1	3	5
Эритроциты, млн/мкл	2	9,05±0,30	9,00±0,35	9,16±0,25	9,08±0,28
	6	8,96±0,24	9,02±0,37	9,06±0,31	9,10±0,30
	10	8,99±0,40	8,92±0,42	9,13±0,37	9,12±0,32
	Контроль	9,07±0,38	9,10±0,40	9,04±0,36	9,06±0,33
Лейкоциты, тыс./мкл	2	9,64±0,40	9,60±0,44	9,57±0,45	9,58±0,44
	6	9,52±0,38	9,54±0,41	9,58±0,42	9,57±0,43
	10	9,50±0,42	9,48±0,36	9,51±0,40	9,52±0,39
	Контроль	9,55±0,41	9,50±0,40	9,52±0,38	9,56±0,43
Гемоглобин, г %	2	6,50±0,30	6,54±0,38	6,61±0,42	6,54±0,38
	6	6,45±0,32	6,52±0,40	6,54±0,44	6,60±0,44
	10	6,60±0,40	6,47±0,43	6,60±0,48	6,48±0,40
	Контроль	6,63±0,42	6,54±0,44	6,58±0,42	6,56±0,42
Базофилы	2	0,52±0,10	0,54±0,11	0,56±0,12	0,58±0,13
	6	0,56±0,12	0,58±0,13	0,60±0,10	0,62±0,12
	10	0,60±0,14	0,62±0,14	0,61±0,13	0,64±0,10
	Контроль	0,55±0,10	0,58±0,12	0,56±0,12	0,60±0,11
Эозинофилы	2	1,56±0,14	1,60±0,17	1,64±0,16	1,60±0,17
	6	1,60±0,16	1,57±0,15	1,70±0,14	1,64±0,14
	10	1,62±0,13	1,62±0,16	1,66±0,16	1,68±0,16
	Контроль	1,58±0,15	1,60±0,14	1,72±0,17	1,70±0,13
Нейтрофилы палочкоядерные	2	2,06±0,18	2,14±0,15	2,21±0,20	2,17±0,18
	6	2,17±0,17	2,21±0,17	2,26±0,21	2,24±0,21
	10	2,20±0,20	2,28±0,20	2,18±0,17	2,25±0,22
	Контроль	2,18±0,18	2,30±0,22	2,20±0,20	2,30±0,24
Нейтрофилы сегментоядерные	2	36,24±3,08	35,70±3,14	36,48±3,27	36,25±3,12
	6	36,44±3,16	36,28±3,06	36,50±3,18	36,63±2,98
	10	35,52±3,20	36,16±3,25	36,60±3,17	36,34±3,04
	Контроль	36,20±3,32	36,24±3,18	36,27±3,05	36,52±3,26
Лимфоциты	2	57,26±4,72	57,62±4,46	57,35±4,55	57,02±4,83
	6	56,83±4,60	56,98±4,62	57,19±4,63	56,47±4,75
	10	57,48±4,74	56,91±4,70	56,60±4,70	56,47±4,63
	Контроль	57,15±4,80	56,84±4,63	56,95±4,72	56,51±4,70
Моноциты	2	2,36±0,20	2,40±0,26	2,32±0,22	2,38±0,23
	6	2,40±0,22	2,38±0,21	2,40±0,25	2,40±0,25
	10	2,28±0,26	2,41±0,25	2,35±0,26	2,35±0,30
	Контроль	2,34±0,23	2,44±0,30	2,30±0,30	2,37±0,31

Примечание: $P < 0,05$.

Таблица 4

Влияние СМКФ на биохимические показатели крови овец ($n = 5; M \pm m$)

Показатель	Группа животных и доза	Период после введения препарата, сут			
		0	1	3	5
Амилаза, Ед/л	Контрольная	41,0±3,52	253,8±6,3	253,2±5,6	253,6±5,9
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	253,2±5,6	252,2±6,4	253,4±6,4	252,8±6,8
	2. Подопытная (6 мг/кг)	252,8±6,0	251,8±6,2	252,3±5,4	252,8±5,4
	3. Подопытная (10 мг/кг)	251,2±6,7	252,2±5,8	252,6±5,6	254,7±6,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Контрольная	60,8±4,3	61,2±3,8	60,2±4,8	59,2±4,6
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	61,2±4,8	61,4±3,0	62,2±4,4	60,3±4,2
	2. Подопытная (6 мг/кг)	61,4±4,0	62,3±4,0	62,8±6,4	62,6±4,2
	3. Подопытная (10 мг/кг)	62,2±4,1	60,9±4,4	61,8±3,9	59,6±3,8
Билирубин общий, ммоль/л	Контрольная	3,4±0,5	3,5±0,3	3,6±0,4	3,2±0,4
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	3,3±0,4	3,4±0,2	3,2±0,2	3,2±0,2
	2. Подопытная (6 мг/кг)	3,3±0,3	3,3±0,2	3,2±0,3	3,4±0,2
	3. Подопытная (10 мг/кг)	3,2±0,3	3,3±0,2	3,3±0,4	3,2±0,3
Креатинин, мкмоль/л	Контрольная	87,4±6,2	88,3±6,4	89,2±6,5	88,2±6,8
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	88,5±6,1	89,3±6,6	89,6±6,8	89,0±6,4
	2. Подопытная (6 мг/кг)	87,9±6,6	90,2±6,6	90,3±6,8	89,4±6,3
	3. Подопытная (10 мг/кг)	88,0±6,2	91,8±6,8	91,0±6,4	90,3±6,1
Мочевина, ммоль/л	Контрольная	4,6±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	4,4±0,3
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	4,4±0,3	4,4±0,2	4,5±0,3	4,5±0,3
	2. Подопытная (6 мг/кг)	4,5±0,3	4,3±0,3	4,5±0,4	4,3±0,4
	3. Подопытная (10 мг/кг)	4,3±0,3	4,4±0,3	4,4±0,4	4,3±0,3
Общий белок, г/л	Контрольная	64,2±6,0	60,6±6,2	63,2±5,8	62,8±5,4
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	63,6±6,4	65,2±5,8	65,4±5,2	64,2±5,6
	2. Подопытная (6 мг/кг)	63,3±4,6	64,2±4,4	64,2±3,8	63,3±5,2
	3. Подопытная (10 мг/кг)	64,8±4,5	64,2±4,6	64,7±4,2	65,0±4,3
Фосфор неорган., ммоль/л	Контрольная	1,5±0,2	1,5±0,2	1,6±0,2	1,6±0,2
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	1,6±0,3	1,6±0,2	1,6±0,3	1,6±0,2
	2. Подопытная (6 мг/кг)	1,5±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2	1,6±0,2

Окончание таблицы 4

Показатель	Группа животных и доза	Период после введения препарата, сут			
		0	1	3	5
	3. Подопытная (10 мг/кг)	1,7±0,2	1,6±0,3	1,6±0,2	1,6±0,2
Кальций общий, ммоль/л	Контрольная	2,6±0,2	2,6±0,2	2,6±0,3	2,6±0,2
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	2,6±0,3	2,6±0,3	2,6±0,2	2,6±0,3
	2. Подопытная (6 мг/кг)	2,6±0,2	2,7±0,2	2,7±0,3	2,6±0,3
	3. Подопытная (10 мг/кг)	2,6±0,3	2,7±0,3	2,8±0,4	2,6±0,2
Глюкоза, ммоль/л	Контрольная	2,6±0,2	2,6±0,2	2,6±0,2	2,6±0,2
	1. Подопытная (2,0 мг/кг)	2,6±0,2	2,7±0,2	2,7±0,2	2,6±0,2
	2. Подопытная (6 мг/кг)	2,6±0,2	2,7±0,3	2,6±0,2	2,6±0,2
	3. Подопытная (10 мг/кг)	2,6±0,3	2,7±0,3	2,7±0,3	2,6±0,3

Примечание: P < 0,05.

Заключение

В опытах на 20 овцах изучено влияние СМКФ в терапевтической (2 мг/кг по ДВ, в три (6 мг/кг) и пять (10 мг/кг) раз увеличенных дозах на клиническое состояние, гематологические и биохимические показатели.

СМКФ в испытанных дозах не оказывал отрицательного влияния на организм овец. Химиотерапевтический индекс препарата превышает пять. Препарат является безопасным средством для терапии основных гельминтозов овец.

Литература

- Архипов И. А. Антгельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 415 с.
- Варламова А. И., Данилевская Н. В., Архипов И. А., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. Эффективность комплекса фенбендазола, полученного путем механохимической технологии и адресной доставки // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2015. № 7. С. 13–16.
- Варламова А. И., Гламаздин И. И., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Дурдусов С. Д., Архипов И. А. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях // Российский паразитологический журнал. 2015. № 1. С. 71–74.

- Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Халиков М. С., Данилевская Н. В. Антгельминтное средство и способ получения. Патент на изобретение № 2558922 // Бюл. ФИПС. № 22 от 10.08.2015 г.
- Варламова А. И., Архипов И. А. Спектр антигельминтной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола с арабиногалактоном // Рос. паразитол. журнал. 2017. Т. 39. № 1. С. 89–93.
- Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. М.: КолосС, 2004. 520 с.

References

- Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. Moscow, 2009; 415 p. (In Russ.)
- Varlamova A. I., Danilevskaya N. V., Arkhipov I. A., Halikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V. The efficacy of the fenbendazole complex obtained by means of mechanical and chemical technology as well as address delivery. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya = Veterinary, zootechnics and biological technology*. 2015; (7): 13–16. (In Russ.)
- Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Halikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Durdusov S. D., Arkhipov I. A. The efficacy of the supramolecular complexes of anthelmintic drugs in gastrointestinal strongyloidoses of sheep under production conditions. *Rossiyskiy*

- parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2015; (1): 71–74. (In Russ.)
4. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Halikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Halikov M. S., Danilevskaya N. V. Anthelmintic agent and method of production. Patent for invention No. 2558922. *Byulleten' FIPS = Bull. FIPS*. No. 22 dated 10.08.2015. (In Russ.)
 5. Varlamova A. I., Arkhipov I. A. Spectrum of anthelmintic activity of fenbendazole supramolecular complex with arabinogalactan]. *Rossiyskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 39(1): 89–93. (In Russ.)
 6. Kondrahin I. P. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics. – M.: KolosS Publ., 2004; 520 p. (In Russ.)