

**«ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТОВ «КЛОЗАН ПЛЮС»
И «ФАРМАЦИН 5»****Т. Н. СМАГЛЕЙ**

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь, 210024, e-mail: smagley2013@yandex.by

(Поступила в редакцию 21.06.2021)

Несмотря на широкий выбор антигельминтных препаратов, остается актуальным изыскание новых средств, которые были бы более доступны, эффективны, и обеспечивали высокий лечебно-профилактический эффект при гельминтозах животных. На сегодняшний день производители лекарственных препаратов предлагают значительное количество антигельминтиков, но не все они обладают высокой эффективностью, а в ряде случаев оказывают значительное негативное влияние на организм животных. Для предупреждения заражения животных гельминтами необходимы антигельминтные препараты, которые бы были технологичны, не вызывали побочных эффектов и обладали иммуностимулирующими свойствами. Однако некоторые применяемые препараты не оправдывают себя, являясь малоэффективными, высокотоксичными и дорогостоящими, кроме того, остаточные количества их обнаруживают в мясе и молоке.

В целях предупреждения отрицательных последствий применения химических противопаразитарных средств в разных странах сложились системы предупредительных мероприятий, среди которых одной из главных является токсикологическая оценка химических веществ и композиций, включая их предварительный отбор для последующего производства и применения, ограничение допустимых уровней воздействия в производственной сфере и окружающей среде.

Токсикологическая оценка лекарственных средств является необходимым звеном создания новых эффективных и безопасных ветеринарных препаратов. Данные исследования отражают характер и выраженность повреждающего действия вещества на организм, что является критерием оценки безопасности того или иного препарата.

Поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется разработке препаратов с максимальными терапевтическими свойствами и минимальными токсическими проявлениями.

Ключевые слова: мыши, препарат, острая токсичность, хроническая токсичность.

Despite the wide selection of anthelmintic drugs, it remains relevant to find new drugs that would be more accessible, effective, and provide a high therapeutic and prophylactic effect in animal helminthiasis. Today, drug manufacturers offer a significant number of anthelmintics, but not all of them are highly effective, and in some cases have a significant negative effect on the animal body. To prevent the infection of animals with helminths, anthelmintic drugs are needed that are technologically advanced, do not cause side effects and have immunostimulating properties. However, some of the drugs used do not justify themselves, being ineffective, highly toxic and expensive; moreover, their residual amounts are found in meat and milk.

In order to prevent the negative consequences of the use of chemical antiparasitic agents in different countries, systems of preventive measures have been developed, among which one of the main is the toxicological assessment of chemicals and compositions, including their preliminary selection for subsequent production and use, limiting the permissible levels of exposure in the industrial sphere and the environment.

Toxicological assessment of drugs is a necessary link in the creation of new effective and safe veterinary drugs. These studies reflect the nature and severity of the damaging effect of the substance on the body, which is a criterion for assessing the safety of a particular drug.

Therefore, at present, more and more attention is paid to the development of drugs with maximum therapeutic properties and minimum toxic manifestations.

Key words: mice, drug, acute toxicity, chronic toxicity.

Введение

На территории Беларуси довольно широко распространен фасциолез жвачных, который поражает в отдельных хозяйствах от 4 до 30 % животных. Стронгилятозы желудочно-кишечного тракта регистрируются значительно чаще. В зависимости от технологии содержания животных стронгилята поражают от 16 до 63 % поголовья крупного рогатого скота и до 70 % овец. В настоящее время эти инвазии протекают хронически и часто без выраженного клинического проявления. Однако паразитирование гельминтов в организме животных оказывает отрицательное влияние на продуктивность. Для борьбы с ними применяется большое количество лекарственных препаратов, которые относятся к различным фармакологическим группам.

Изыскания новых препаратов для профилактики и лечения паразитарных заболеваний животных должны вестись постоянно из-за привыкания к ним паразитов, а также повышения требований к качеству ветеринарных препаратов, относительно их влияния на человека и животных.

Целью наших исследований было изучение токсических свойств препаратов «Клозан плюс» и «Фармацин-5».

Основная часть

Работа выполнялась на кафедре фармакологии и токсикологии УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины».

Для опытов использовали препараты «Клозан плюс» и «Фармацин 5» производства УП «Могилевский завод ветеринарных препаратов».

«Клозан плюс» (Closanumplus) – противопаразитарный препарат, представляющий собой прозрачный стерильный раствор от темно-желтого до желто-коричневого цвета, без видимых механических включений.

В 1,0 мл препарата содержится 150 мг клозантела и вспомогательные вещества.

Клозантел, входящий в состав препарата, относится к производным салициланида и обладает широким спектром противопаразитарного действия; активен в отношении трематод, нематод и личинок оводов. Действует на личиночную и половозрелую стадию *Fasciola hepatica* и половозрелую стадию *Fasciola gigantica*, личиночные и половозрелые стадии *Bunostomum spp.*, *Haemonchus contortus*, *Haemonchus placei*, *Oesophagostomum radiatum*, а также личинок оводов *Hypodermabovis*.

Механизм действия препарата заключается в изменении процессов фосфорилирования и переноса электронов, что приводит к нарушению энергетического обмена и к гибели паразита.

Клозантел не подвергается биотрансформации в организме и выделяется преимущественно в неизменном виде с фекалиями.

Препарат рекомендуется применять крупному рогатому скоту для профилактики и лечения фасциоза, нематодозов и гиподерматоза.

Фармацин-5 представляет собой прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

В 1,0 мл препарата содержится 200 мг аверсектина С и вспомогательные вещества.

Фармацин-5 (Pharmacinum-5) – противопаразитарный препарат, действующим веществом которого является аверсектиновый комплекс – аверсектин С, полученный на основе продуктов жизнедеятельности почвенного гриба *Streptomyces avermitilis*.

Фармацин-5 обладает выраженным инсектицидным, нематоцидным и акарицидным действием; активен против личинок *Hypodermabovis*, *Hypodermalineatum I, II и III* стадий развития, нематод желудочно-кишечного тракта, включая *Ostertagia spp.*, *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus spp.*, *Coperia spp.*, *Oesophagostomum radiatum*, *Nematodirus spp.*, *Strongyloides papillosus*, *Bunostomum spp.* и легких (*Dictyocaulus filarial*), а также насекомых, в том числе *Bovikolabovis* и *Haematopinus eurysternus*, саркоптоидных клещей (*Psoroptes bovis*, *Sarcoptes bovis*, *Chorioptes bovis*) и иксодовых клещей (*Boophilus annulatus*, *Dermacentor marginatus*, *D. Reticulatus*, *Ixodes ricinus*, *Hyalomma marginatum*, *H. Scupense*, *Haemaphysalis punctata*).

Препарат усиливает выработку нейромедиатора торможения гамма-аминомасляной кислоты, что приводит к параличу и гибели паразита.

Фармацин-5 рекомендуется применять для профилактики и лечения арахноэнтомозов, нематодозов, гиподерматоза, сифункулятозов, а также при ассоциативных заболеваниях крупного рогатого скота, вызванных нематодами, личинками оводов, саркоптоидными и иксодовыми клещами.

Опыты по изучению токсичности проводили на белых мышах в соответствии с «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» [1].

Изучение токсичности проводили в несколько этапов:

- изучение «острой» токсичности фармакологического средства при внутрижелудочном введении;
- изучение «острой» токсичности фармакологического средства при подкожном введении;
- изучение местного раздражающего действия;
- изучение «подострой» токсичности фармакологического средства при подкожном введении.

Изучение острой токсичности препарата «Клозан плюс» проводили на белых мышах массой 19–21 г.

Препарат вводили внутрижелудочно после 12-часовой голодной диеты в дозах от 180 мг/кг до 10800 мг/кг по препарату. «Клозан плюс» вводили в чистом виде и после разведения дистиллированной водой.

Мышам контрольной группы после 12-часовой голодной диеты внутрижелудочно ввели 0,5 мл растворителя препарата (без ДВ).

Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 14 дней.

При введении токсических доз мышам признаки отравления появлялись через 35–50 минут после введения препарата и характеризовались угнетением, отказом от корма, взъерошенностью шерстного покрова, судорогами, синюшностью кожных покровов. Гибель подопытных животных при введении больших доз препарата наблюдалась в течение 1–3 часов. При введении более низких доз животные погибали в течение 7 суток.

При вскрытии павших мышей, при визуальном осмотре слизистых оболочек глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого отделов кишечника у отдельных животных были выявлены признаки местного раздражающего действия – гиперемия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (при оральном введении).

В контрольной группе гибели животных не было.

Состояние выживших животных пришло в норму на 8–10 сутки после введения препарата.

В дальнейшем мыши охотно принимали корм и воду, отклонений от физиологической нормы не отмечено.

Таким образом, при однократном оральном введении ЛД₅₀ препарата «Клозан плюс» составляет 3690,0 (3453,0 ÷ 3927,0) мг/кг.

Изучение острой токсичности препарата «Клозан плюс» при подкожном введении проводили на белых мышах массой 19–21 граммов. Препарат вводили подкожно в дозах от 270 мг/кг до 5400 мг/кг по препарату. Наблюдение за подопытными мышами вели 14 суток. При введении токсических доз мышам признаки отравления появлялись через 20–25 минут после введения препарата и характеризовались угнетением, отказом от корма, взъерошенностью шерстного покрова, судорогами, синюшностью кожных покровов. Гибель подопытных животных при введении больших доз препарата наблюдалась в течение 20–150 минут. При введении более низких доз животные погибли в течение 5 суток. В дальнейшем состояние мышей нормализовалось в течение следующих 2–3 суток.

В последующий период наблюдения мыши охотно принимали корм и воду, отклонения от физиологической нормы не отмечено. В контрольной группе гибели животных не было.

Таким образом, в результате проведенных опытов установили ЛД₅₀ препарата «Клозан плюс» при подкожном введении составляет 1224,0 (1151,5 ÷ 1296,5) мг/кг.

Для изучения раздражающего действия препарата «Клозан плюс» использовали метод конъюнктивных проб. Для опытов использовали 5 кроликов. Глазной пипеткой по 1 капле препарата ввели под верхнее веко кроликам, а второй глаз кроликов служил контролем (ввели по 1 капле растворителя). Учет реакции проводили спустя 5 минут, 10 минут, 30 минут, 1 час, 5 часов, 10 часов, 24 часа, 48 часов, 3, 4 и 5 суток.

У животных опытной группы отмечали слезотечение и временное беспокойство как при введении препарата, так и при введении растворителя, которое проходило спустя 30–60 минут. Признаков воспаления или раздражения не было.

Опыт по изучению раздражающего действия на кожу препарата «Клозан плюс» провели на трех кроликах. Для этого на выстриженную (участок 4 × 4 см) и обезжиренную кожу нанесли препарат в дозе 1 мл двукратно с интервалом 24 часа. У кроликов после нанесения препарата отмечалось беспокойство, которое проходило в течение 20–40 минут. При дальнейшем наблюдении и исследовании животных на коже отсутствовали признаки раздражения. Спустя 4 дня кожа начала покрываться равномерным шерстным покровом.

Следовательно, можно сделать вывод, что препарат «Клозан плюс» при однократном нанесении на неповрежденную кожу не обладает раздражающим действием и проявляет слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, что связано, по-видимому, с наличием спирта этилового в составе растворителя препарата.

Изучение подострой токсичности проводили на двух группах белых мышей: опытной и одной контрольной, обоего пола, по 5 особей в каждой.

Мышам опытной группы в течение 5 дней ежедневно подкожно вводили препарат «Клозан плюс», предварительно растворенный в стерильной воде для инъекций в соотношении 1:200 в дозе 0,1 мл на животное.

Мышам контрольной группы вводили по 0,1 мл 1 раз в день воду для инъекций в течение 5 дней.

При подкожном введении препарата «Клозан плюс» в течение последующих 25 дней, клинически видимых нарушений жизнедеятельности у подопытных лабораторных мышей не наблюдали. В течение всего опыта мыши были подвижными, хорошо принимали корм и воду.

Изучение острой токсичности препарата «Фармацин-5» проводили на белых мышах массой 19–21 граммов. Препарат вводили подкожно в дозах от 53,5 мг/кг до 5350 мг/кг по препарату.

Мышам контрольной группы подкожно ввели 1 мл растворителя препарата (без ДВ).

Наблюдение за подопытными мышами вели 14 суток.

При введении токсических доз мышам признаки отравления появлялись через 20–25 минут после введения препарата и характеризовались угнетением, отказом от корма, взъерошенностью шерстного покрова, судорогами, синюшностью кожных покровов. Гибель подопытных животных при введении

больших доз препарата наблюдалась в течение 30–150 минут. При введении более низких доз животные погибли в течение 5 суток. В дальнейшем состояние выживших мышей нормализовалось в течение следующих 2–3 суток.

В последующий период наблюдения мыши охотно принимали корм и воду, отклонения от физиологической нормы не отмечено. В контрольной группе гибели животных не было.

Таким образом, ЛД₅₀ препарата «Фармацин-5» при подкожном введении составляет 1793,16 (1677,88 ÷ 1908,44) мг/кг.

Изучение острой оральной токсичности препарата «Фармацин 5» проводили на белых мышах массой 19–21 граммов.

Препарат вводили внутривентриально после 12-часовой голодной диеты в дозах от 107 мг/кг до 16050 мг/кг по препарату.

Мышам контрольной группы после 12-часовой голодной диеты внутривентриально ввели 0,5 мл растворителя препарата (без ДВ).

Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 14 дней.

При введении токсических доз мышам признаки отравления появлялись через 35–50 минут после введения препарата и характеризовались угнетением, отказом от корма, взъерошенностью шерстного покрова, судорогами, синюшностью кожных покровов. Гибель подопытных животных при введении больших доз препарата наблюдалась в течение 1–3 часов. При введении более низких доз животные погибли в течение 7 суток. В дальнейшем состояние выживших мышей нормализовалось в течение 2–3 суток.

Следовательно, в картине отравления мышей преобладают признаки, свидетельствующие о нейротоксическом действии препарата.

В дальнейшем мыши охотно принимали корм и воду, отклонений от физиологической нормы не отмечено.

Для изучения раздражающего действия препарата были сформирована опытная группа кроликов, которым под верхнее веко ввели по 1 капле препарата «Фармацин-5». Вторым глазом служил контролем (ввели по 1 капле растворителя). Учет реакции проводили спустя 5 минут, 10 минут, 30 минут, 1 час, 5 часов, 10 часов, 24 часа, 48 часов, 3, 4 и 5 суток.

У животных отмечали слезотечение и временное беспокойство, как при введении препарата, так и при введении растворителя, которое проходило спустя 30–60 минут. Признаков воспаления или раздражения не было.

Опыт по изучению раздражающего действия на кожу препарата «Фармацин-5» провели на трех кроликах. На выстриженный участок кожи (размером 4 × 4 см) нанесли препарат в дозе 1 мл двукратно с интервалом 24 часа. У подопытных кроликов отмечалось беспокойство, которое проходило в течение 20–40 минут. При дальнейшем наблюдении и исследовании животных на коже отсутствовали признаки раздражения. Спустя 4 дня кожа начала покрываться равномерным шерстным покровом.

Таким образом, можно сделать вывод, что «Фармацин-5» при однократном нанесении на неповрежденную кожу не обладает раздражающим действием и проявляет слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, что связано, по-видимому, с наличием спирта этилового в составе растворителя препарата.

Заключение

По параметрам острой оральной токсичности препарат «Клозан плюс» по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к 3 классу опасности [2].

Препарат «Клозан плюс» не обладает выраженным раздражающим действием на кожу и оказывает слабый раздражающий эффект на слизистые оболочки глаза и желудочно-кишечного тракта.

По параметрам острой оральной токсичности препарат «Фармацин-5» по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к 3 классу опасности – вещества умеренно опасные.

«Фармацин-5» не обладает выраженным раздражающим действием на кожу и оказывает слабый раздражающий эффект на слизистые оболочки глаза.

Изучены токсические свойства препаратов «Клозан плюс» и «Фармацин 5». В результате опытов установлено, что препараты «Клозан плюс» и «Фармацин 5» относятся к 3 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Белоруссии, Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелевского; сост. А. Э. Высоцкий [и др.] – Минск, 2007 – 156 с. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 01.01.77 – М.: Изд-во стандартов, 1976. – С. 81–85.