

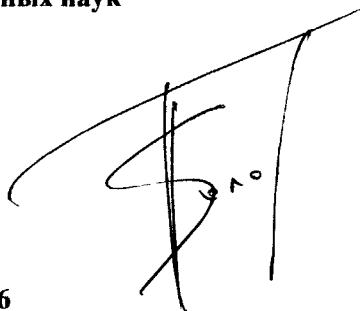
На правах рукописи

СОЛДАТОВ ПАВЕЛ АНАТОЛЬЕВИЧ

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДИМЦИПА**

16.00.04 - ветеринарная фармакология с токсикологией

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук**

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke at the top.

Москва - 2006

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия»

(ФГУ ВПО «УГСХА»)

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, профессор
РАХМАТУЛЛИН ЭМИЛЬ КАСЫМОВИЧ

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук
УРАЗАЕВ ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

доктор биологических наук, профессор
ДОРОЖКИН ВАСИЛИЙ ИВАНОВИЧ

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов».

Защита состоится «7» июня 2006 г. в «10⁰⁰» на заседании диссертационного совета Д 220.042.05 при ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина» (109472, Москва, ул. Академика Скрябина, 23)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина»

Автореферат разослан «6» июня 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета  Волчкова Лолига Анзоровна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность темы. Гиподерматоз - заболевание животных, вызываемое личинками подкожных оводов рода *Hypoderma*. Заболевание протекает хронически и характеризуется воспалительными явлениями в местах локализации личинок, общей интоксикацией организма и снижением продуктивности животных. Экономический ущерб складывается из недополучения мяса, молока, снижения качества кожевенного сырья и составляет миллионы рублей (А.М. Окунев, 1995 год).

Гиподерматозом болеют крупный рогатый скот, буйволы, яки, зебу, редко лошади.

Для химиотерапии гиподерматоза используют гиподермин-хлорофос, диоксафос-К, ивомек, дектомакс, фасковерм, роленол (В. Н. Жуленко, 1998).

В настоящее время большинство хлор - и фосфорорганических соединений запрещены для применения в Российской Федерации. Поэтому, для лечения и профилактики гиподерматоза используют препараты на основе авермектинов: аверсектина С и авермектина (ивомек и его аналоги) (В.К. Метелица, С.Т. Карелин, 1993, С. В. Березкина, В. А. Дриняев, 1996, Л. П. Головкина, В. А. Дриняев, 1999, А. А. Непоклонов, Г.Т. Брюшина, 1998, А. Benakhla et.al, 1998).

Однако все имеющиеся препараты на основе авермектинов являются растворами на органических растворителях, вследствие чего имеют высокую токсичность и обладают кумулятивными свойствами (В.А. Сидоркин, 2001). Сокращение в последние годы производства отечественных прогнотопаразитарных средств и дороговизна импортных препаратов создали острый дефицит их для нужд ветеринарии. Это вызывает необходимость поиска новых эффективных и малотоксичных биологически активных препаратов. Появление в последние годы синтетических пиретроидов открыло новые возможности в ветеринарии. Преимуществами пиретроидов перед традиционными инсектицидами являются высокая биологическая активность против насекомых на разных стадиях их развития и, как результат, низкие нормы расхода. В связи с этим в ОАО завод "Ветеринарные препараты" был создан препарат димцип. Было установлено, что он обладает лечебным действием при гиподерматозе крупного рогатого скота. Активно действующим компонентом данного

препарата является пиретроид циперметрин.

1.2. Цель и задачи исследований. Целью настоящей работы явилось изучение токсических и негативных свойств димципа, а также обоснование его применения в ветеринарной практике.

Для достижения поставленной цели нами перед нами для исследования были поставлены следующие задачи:

1.Определить параметры острой токсичности димципа для лабораторных животных.

2.Исследовать влияние димципа на антитоксическую функцию печени.

3.Выяснить наличие или отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств данного препарата.

4.Изучить в динамике гематологические и биохимические показатели сыворотки крови телят после применения димципа.

5.Установить остаточные количества циперметрина в молоке коров, в органах и тканях телят после применения димципа.

1.3. Научная новизна. Впервые изучена острая токсичность димципа для лабораторных животных. Показано, что согласно ГОСТу 12.1.007-76 димцип относится к 3-му классу опасности. Установлено отсутствие у димципа эмбриотоксических, тератогенных свойств и негативного влияния на антитоксическую функцию печени, после применения димципа циперметрин в течение 4-х суток в органах и тканях не обнаруживается, с молоком выделяется в течение 2-х суток. На примере исследованного препарата установлено, что поступление его в организм модифицирует активность различных ферментов, характер и степень этой модификации зависят от дозы препарата.

1.4. Практическая ценность работы. Дано научно – практическое обоснование безопасности применения димципа в ветеринарии. По результатам исследований разработаны технические условия и временное наставление по применению димципа, которые направлены для утверждения в департамент ветеринарии Министерства сельского хозяйства РФ и ФГУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов».

1.5. Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- токсикологическая характеристика димципа (препаративной формы циперметрина), рекомендованного для использования в

животноводстве и ветеринарии;

- состояние гематологического и биохимического гомеостаза животных, обработанных указанным препаратом.

1.6. Апробация работы. Материалы диссертации доложены: на заседаниях ученого совета и ежегодных научно-практических конференциях Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии в 2002 - 2006 г.г. на 16-й и 17-й международных межвузовских научно - практических конференциях "Новые фармакологические средства ветеринарии" (Санкт-Петербург, 2004, 2005г.), на научно-производственной конференции "Актуальные проблемы ветеринарии и зоотехнии в 21 веке" (г. Самара, 2004г.), на международной научно-производственной конференции, посвященной 100 -летию заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора А.Н. Каденации "Актуальные проблемы теоретической и практической паразитологии" (г. Омск, 2004г.).

1.7. Публикации результатов исследования. Основные положения диссертации изложены в 6 печатных работах.

1.8. Объем и структура работы. Диссертация изложена на 118-и страницах и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований (экспериментальная часть содержит 6 разделов), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа включает 20 таблицы, 3 рисунка, 1 фотографию. Список литературы включает 160 источников, в том числе 40 зарубежных авторов.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Тема диссертации является разделом плановой научно-исследовательской работы кафедры фармакологии, токсикологии и ветеринарной радиобиологии Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии «Токсикологическая характеристика пиретроидных инсектоакарицидных препаратов», имеющей номер государственной регистрации 01.200.31.65.80.

Экспериментальная часть работы выполнена в 2001-2004гг. на кафедре фармакологии, токсикологии и ветеринарной радиобиологии, в учебно-опытном хозяйстве Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии и в лаборатории



санитарно-экологических исследований ФГУП «ВНИИХСЗР».

Под опытом находилось 250 белых беспородных крыс, 100 мышей, 36 телят, 7 коров. В работе использовали препарат димцип. Препарат представляет собой прозрачный, желтого цвета раствор, содержащий 2,5% действующего вещества (циперметрин) и вспомогательные компоненты. Выпускают димцип в расфасованных герметично закрытых емкостях по 0,5-5,0 литров, снабженных этикетками в соответствии с техническими условиями (ТУ).

В лаборатории стандартизации и контроля противопаразитарных препаратов ВГНКИ ветпрепаратов на основе циперметрина был разработан пурон-I следующего состава: циперметрин - 0,5%, хлорофос - 0,5%, бутилацетат -25% и бутанол - до 100%.

Изучение острой токсичности димципа проводили на белых беспородных крысах с массой тела 180-200 г. и на мышах массой 18-20 г. Для опыта использовались клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления. Испытуемый препарат вводили внутривенно в виде водной эмульсии.

Расчет LD_{50} и других показателей осуществляли методом пробит анализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З.Рота (М.Л. Беленький, 1963).

Все манипуляции по ведению фармакологических веществ выполняли в условиях, исключающих бактериальные инфицирования лабораторных животных. Для этого все инструменты и предметы, используемые в работе, подвергали стерилизации.

Наблюдения за экспериментальными животными после однократного введения препарата проводили в течение не менее 14 дней. Если гибель животных отмечали в первые сутки, наблюдения ограничивали этим сроком. Если гибель наступала в более поздние сроки, продолжали наблюдение за животными, пока окончательно не определится исход опыта.

Для изучения влияния димципа на антиоксидескую функцию печени использовали методику Д.Г. Розина (1964). В основе данной методики лежит способность различных химических веществ влиять на продолжительность гексеналового сна лабораторных грызунов (мышей, крыс), который, как известно, инактивируется в

печени. Контрольных и подопытных животных подбирали парами, равными по весу, и гексенал им вводили одновременно. Препарат испытывали в дозах 0,1 и 1 мл/кг.

Раствор гексенала готовили перед употреблением и инъекцировали внутривенно в дозе 60 мг/кг животного через 1, 3, 5 и 24 часа после обработки белых мышей препаратом.

Контрольным животным на кожу спины наносили 0,3 мл водопроводной воды. Продолжительность сна белых мышей отсчитывали с момента принятия ими «бокового положения» до первых попыток изменить его и выражали в минутах.

Для изучения влияния димципа на гематологические и биохимические показатели крови были скомплектованы 8 групп телят (бычков) 2-3-х - месячного возраста в количестве 38 голов. Телят 1-й и 2-й группы обрабатывали димципом в дозе 0,1 мл/кг, 3-й и 4-й группы - дозой 3 мл/кг. Телята 5-й, 6-й, 7-й и 8-й группы были контрольными. У телят 2-й, 4-й, 6-й и 8-й группы изучали гематологические показатели, у остальных групп изучали биохимические показатели крови.

Для изучения влияния димципа на гематологические показатели телят нами были выбраны следующие параметры: количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и цветной показатель. Изучение гематологических показателей проводили до введения и через 1, 5, 15 и 30 дней после введения препарата.

Для изучения влияния димципа на биохимические показатели крови телят нами были выбраны следующие параметры: содержание общего белка, глюкозы, мочевины, остаточный азот, активность ферментов: щелочной фосфатазы, холинэстеразы, АлАТ и АсАТ (аланин - и аспаратаминотрансферазы), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, γ - глутамилтрансферазы (γ -ГТФ). Изучение биохимических показателей крови проводили до введения и через 1, 5, 17 и 30 дней после введения препарата.

При определении количества общего белка, мочевины, активности ферментов: холинэстеразы, щелочной фосфатазы, АлАТ, АсАТ, ЛДГ и креатинкиназы использовали наборы реактивов IASHEMA. При определении глюкозы - набор реактивов «Фотоглюкоза» с определением данного показателя глюкозооксидазным методом (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делскторская,

Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение общего белка проводили по биуретовой реакции (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987, V. Chromy., J. Fisher, 1974).

Определение тимоловой пробы проводили по унифицированному методу с тимолово-вероналовым раствором.

Определение глюкозы проводили унифицированным глюкозооксидазным методом по окислению ортотолидина (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение каталитической концентрации креатинкиназы проводили по методу, где креатинкиназа катализирует превращение креатинина в креатинфосфат (I. Ueda, T. Wada, 1970).

Определение каталитической концентрации ЛДГ проводили по методу, где лактатдегидрогеназа катализирует превращение лактата в пируват при одновременном восстановлении НАД в НАД (Н), который далее восстанавливает в присутствии N - метилфеназонийметилсульфата йоднитротетразолиевый фиолетовой в красный формазан (H.J. Spiegel, J.A. Symington, 1972, D. Weisshafer, et al., 1975).

Определение мочевины проводили унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксидом (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение активности холинэстеразы проводили по методу, где субстратом является бутирилтиохолин йодид.

При определении активности щелочной фосфатазы использовали унифицированный метод по гидролизу п-нитрофенилфосфата (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987, R.B. McComb, G. N Bowers, 1972).

Определение активности АлАТ и АсАТ проводили по унифицированному динитрофенилгидразинному методу (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение активности γ - глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) проводили по унифицированному методу, где субстратом является L- γ -глутамил-p- нитроанилид (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987, V. Kulhanek, D. M. Dimow, 1973).

При изучении влияния терапевтической дозы (200 мг/кг) пурона I на биохимические показатели сыворотки крови телят мы исследовали: количество общего белка, альбуминов, активность

ферментов: щелочной фосфатазы, холинэстеразы, γ -глутамилтрансферазы и ЛДГ. Биохимические показатели изучали до применения препарата и на 1-й, 5-й, 15-й и 30-й дни после применения.

Для изучения биохимических показателей использовали аппарат фирмы HITACHI (Automatic Analyzer). Производитель реактивов - фирма Boehringer Mannheim (-Hoffman - La - Roche).

В основу изучения эмбриотоксического, тератогенного действия и влияния препарата на постнатальное развитие были положены «Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию», одобренные фармакологическим комитетом МЗ СССР 10 января 1986 г. (А.П. Дыбан, В.Ф. Пучков, Н.А. Чеботарь и др., 1986).

Опыты проводили на 36-ти белых беспородных крысах-самках массой 180-220 г. и 12-ти самцах массой 230-250 г., что является общепринятым тестом для такого рода исследований. Для опытов использовали крыс только с нормальным эстральным циклом, который является показателем нормального функционирования репродуктивной системы.

Так как димцип применяют путем нанесения в область спины и холки, изучение эмбриотоксического и тератогенного действий проводилось на беременных белых крысах тем же методом. Различным группам животных препарат вводили с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й дни беременности.

Обработку животных проводили ежедневно методом нанесения препарата в область спины и холки. При этом доза препарата составила 0,2 мл на 1 кг массы животного.

Контрольным крысам с 1-го по 16-й дни беременности в область спины и холки наносили дистиллированную воду в объеме 0,2 мл на голову.

Результаты опытов учитывали на 20-й день беременности.

Влияние димципа на постнатальное развитие изучали на рожающих белых крысах, принесших помет. За 3-4 дня до родов беременных самок рассаживали по одной в клетку и обеспечивали их подходящей подстилкой для устройства гнезда, наблюдали за сроком наступления родов, численностью помета и состоянием новорожденных крысят.

Показателем общего постнатального развития крысят служили:

динамика веса, время открывания глаз, появление шерсти, двигательная активность, способность координации движений и выживаемость. Исследовали эмоционально-двигательное поведение и способность к тонкой координации движений методом переворачивания в воздухе.

Для изучения остаточных количеств циперметрина в молоке после обработки димципом были отобраны семь лактирующих коров (4 головы опытные, 3-контрольные). Норма расхода - 15 мл препарата на животное. Препарат применяли с помощью ручного полимерного дозатора методом полива вдоль позвоночного столба. Отбор проб молока проводили два раза в сутки, утром и вечером в день обработки (0-й день), на 1-ые, 2-ые, 3-ие и 4-ые сутки. Контрольные пробы молока отбирали до обработки коров.

Отбор проб молока, органов и тканей телят (мышцы, легкие, печень, сердце, почки, жир и селезенка) для изучения остаточных количеств циперметрина проводили в соответствии с «Унифицированными правилами отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов», утверждёнными Минздравом СССР, № 2051-79, 21.08.1979 г.

Определение циперметрина проводили методом газожидкостной хроматографии на приборе "Цвет 500М".

Изучение остаточных количеств циперметрина в органах и тканях крупного рогатого скота после обработки димципом проводили на 6 телятах в возрасте 7-8 месяцев с массой тела 180-185 кг.

Животные были обработаны димципом методом полива с помощью полимерного дозатора. Препарат наносили на животных вдоль позвоночного столба в дозе 20 мл на голову. Животных убивали через 24, 48 и 96 часов после обработки. Определение циперметрина проводили на хроматографе "Цвет 106М".

Определение циперметрина в органах и тканях телят проводили согласно "Временным методическим указаниям по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде" (М., 1998 г). Нижний предел определения - 0,002 мг/л, полнота определения - 85,6-96,7%.

Полученные данные экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Для этой цели использовали программируемый микрокалькулятор МК-52. Работу

проводили согласно методическим указаниям (Ю.К. Баюн, 1988). Статистическую значимость различий устанавливали по величине критерия Стьюдента.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изучение параметров острой токсичности димципа для лабораторных животных

Изучение острой токсичности димципа проводилось на белых мышах и крысах (самцах) при однократном введении препарата в желудок. Препарат крысам вводили в диапазоне доз от 6816 до 8520 мг/кг, белым мышам - в диапазоне от 1000 до 2000 мг/кг живой массы.

После введения токсических доз в течение 2-3 минут возникало возбуждение животных, через 6-8 минут - угнетение и сонливое состояние, а через 8-10 минут - паралич задних конечностей. В дальнейшем происходили паралич дыхательного центра, остановка дыхания, и животные погибали. Патоморфологическая картина при введении токсических доз димципа была однотипна, их выраженность варьировала в зависимости от дозы. В частности, при остром токсикозе отмечали кровоизлияния на эпикарде, сердечной сумке, отечность легких, дегенеративные изменения в печени и почках. Наблюдали катаральное воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, кровенаполнение паренхиматозных органов. В трахее и бронхах обнаруживали большое количество пенистой жидкости, на слизистой оболочке органов дыхания - точечные кровоизлияния, легочная ткань была отечна. Кровоизлияния находили также под эндокардом и эпикардом, в печени и почках. Нормализация клинического состояния у выживших животных проходила в течение 6-7 суток.

В результате изучения токсических свойств димципа установили, что среднесмертельная доза для крыс (LD_{50}) составляет - 7156,8(6881,6 - 7443,1) мг/кг, для мышей LD_{50} - 1431,4(1396,3-1488,6) мг/кг. Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что из лабораторных животных наиболее чувствительны к действию димципа мыши.

Согласно классификации пестицидов по степени токсичности, разработанной Л.И.Медведем и Ю.С.Каганом (1986), димцип относится к малотоксичному препарату (LD_{50} более 1000 мг/кг). По степени опасности по классификации, предложенной ВОЗ

(1979), - к малоопасным веществам (LD_{50} более 2000 мг/кг) (Г. А. Хмельницкий, В. Н. Лактионов, Д. Д. Полоз, 1987). Выраженные симптомы нарушения центральной нервной системы (угнетение, сонливость) после введения токсических доз димципа подтверждают нейротропный характер действия препарата.

3.2. Влияние димципа на антитоксическую функцию печени

Печень играет важную роль во многих видах обмена веществ (белковом, углеводном, липидном, пигментном и др.), в процессах свертывания крови, осуществляет обезвреживающую и выделительную функции. Метаболизируя токсичные химические соединения, клетки печени становятся мишенью действия, как самих веществ, так и их еще более реакционных метаболитов.

При изучении влияния димципа на антитоксическую функцию печени можно отметить, что обработка мышей дозой препарата 1 мл/кг (в 10 раз больше терапевтической) приводит к индукции микросомальных монооксигеназ печени через 3 часа после введения препарата. Введение гексенала в указанный срок приводило к достоверному уменьшению длительности гексеналового сна в опытной группе по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Снижение дозы препарата до 0,1 мл/кг (терапевтической) не приводило к индукции микросомальных оксидаз печени. Введение гексенала через 1, 3, 5 и 24 часа после обработки не повлияло на продолжительность гексеналового сна. Достоверной разницы в показателях опытной и контрольной групп не обнаружено ($P > 0,05$).

Таким образом, димцип в терапевтической дозе не угнетает антитоксическую функцию печени, а в дозе 1 мл/кг (т.е. в 10 раз больше терапевтической) кратковременно индуцирует активность микросомальных оксидаз (через 3 часа), что свидетельствует об адаптации организма к вредному воздействию препарата, которая не переходит в стадию декомпенсации.

3.3. Влияние димципа на гематологические и биохимические показатели крови телят

Однократная обработка телят димципом в дозах 0,1 и 3 мл/кг не приводила к токсикозу подопытных животных. После обработки животных дозой 3 мл/кг наблюдали признаки кратковременного

возбуждения.

Применение димципа практически не повлияло на гематологические показатели телят. Количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, СОЭ и цветной показатель у телят опытных групп достоверно отличались от показателей животных контрольных групп ($P > 0,05$).

При изучении биохимических показателей крови после применения дозы 0,1 мл/кг можно отметить, что на протяжении 30 суток опыта количество общего белка, мочевины, активность ферментов холинэстеразы, креатинкиназы, ЛДГ, γ -ГТФ, щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ колебались незначительно по сравнению с показателями контрольной группы.

При изучении биохимических показателей крови после применения дозы 3 мл/кг можно отметить определенные колебания количества общего белка, глюкозы, мочевины, однако эти изменения были статистически недостоверны при сравнении с показателями контрольной группы.

Вместе с тем после применения димципа в дозе 3 мл/кг у опытных телят через сутки достоверно повышались активность ферментов щелочной фосфатазы (на 20%), АсАТ (на 33%) и АлАТ (на 30%) и достоверно снижался через 17 суток уровень α_1 -глобулинов (на 26%).

Эти данные свидетельствуют о быстром проникновении препарата в организм и нарушении внутриклеточной организации ферментов. Недостоверные отклонения данных показателей в остальные сроки исследования свидетельствуют о подключении адаптационных механизмов в ответ на негативное влияние пестицида.

После однократной обработки телят (методом поливания областей спины и холки) терапевтической дозой пурона-I общее состояние животных было удовлетворительным: явления токсикоза, выпадение шерсти и гибель отсутствовали. На протяжении 30 суток опыта активность холинэстеразы и ЛДГ колебались незначительно.

Активность щелочной фосфатазы была высокой через 1 и 30 суток после введения препарата. Однако повышение активности щелочной фосфатазы было недостоверным по сравнению с контролем. Через 5 суток после применения препарата наблюдали достоверное снижение активности данного фермента.

Активность γ -ГТФ была достоверно высокой на протяжении всего эксперимента.

Количества общего белка и альбумина было достоверно низким в конце эксперимента.

Снижение активности холинэстеразы и повышение активности щелочной фосфатазы через сутки после обработки препаратом, по всей вероятности, связано с наличием в его составе фосфорорганического соединения (хлорофоса), которое, как известно, обладает высокой липидотропностью и быстро проникает в организм даже при накожном нанесении.

Эти показатели свидетельствуют о том, что под влиянием препарата происходит усиление адаптационных процессов в организме животных в начале опыта, в дальнейшем - усиление проницаемости клеточных мембран и нарушение внутриклеточной организации ферментов.

3.4. Изучение эмбриотоксической и тератогенной активности димципа

Многократная обработка крыс препаратом с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й дни беременности не вызывала у животных выраженных токсических явлений.

При вскрытии крыс на 20-й день беременности установили, что животные, получившие димцип, по числу желтых тел в яичнике, числу мест имплантаций и резорбций в матке, а также по количеству живых и мертвых плодов существенно не отличались от контрольных. Показатели предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности в подопытных группах не отличались от контрольных ($P > 0,05$). При изучении длины и массы эмбрионов задержка роста плодов не обнаружена. При внешнем осмотре у извлеченных из матки плодов значительных видимых аномалий развития (уродств) не отмечено. Исключение составляет $1,23 \pm 0,84\%$ гематом и $5,22 \pm 1,04\%$ кровоизлияний у плодов 1-ой опытной группы (1-6 дни беременности), $1,15 \pm 0,75\%$ гематом и $5,02 \pm 1,1\%$ кровоизлияний у плодов 2-ой опытной группы (6-16 дни беременности), $1,18 \pm 0,69\%$ гематом и $5,11 \pm 1,12\%$ кровоизлияний у плодов 3-ей опытной группы (16-19 дни беременности). Соответственно в контрольной группе $1,33 \pm 0,84\%$ гематом и $5,29 \pm 1,07\%$ кровоизлияний у плодов в контрольной группе.

При исследовании внутренних органов плодов дефектов развития не выявлено.

При сравнении количества костей во всех отделах скелета у эмбрионов контрольной и опытных групп достоверных различий не установлено.

Кроме того, у эмбрионов от животных, обработанных димципом, не установлено дефектов развития скелета. Это свидетельствует о том, что данный препарат не вызывает нарушение процессов ossification.

Представленный материал свидетельствует о том, что при накожном применении димцип эмбриотоксическими и тератогенными свойствами не обладает.

3.5. Влияние димципа на постнатальное развитие крыс

В результате исследований установлено, что роды у самок, обработанных димципом, наступали, как правило, на 23-й день беременности. В тот же день наступали роды и у контрольных животных. Численность помета у самок, обработанных димципом, была такой же, как и в контроле. Масса тела и длина подопытных крысят мало отличались от контроля на протяжении всего периода изучения. Как в подопытных, так и в контрольных группах шерстный покров у крысят появлялся на 3-4-й день, ушные раковины отлипали на 4-й день, резцы прорезались на 9-й, глаза открывались на 16-17-й день.

При исследовании эмоционально-двигательного поведения, способности тонкой координации методом переворачивания в воздухе, с последующим вставанием на четыре лапы, различий между опытными и контрольными крысятами не установлено.

Постнатальную гибель крысят наблюдали в единичных случаях, и она была сравнима с контролем. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния димципа на постнатальное развитие крысят.

3.6. Остаточные количества циперметрина в молоке коров, в органах и тканях телят, обработанных димципом

В задачи наших исследований входило изучение динамики снижения остаточных количеств циперметрина в молоке коров, в органах и тканях телят после использования димципа.

Анализируя данные по изучению остаточных количеств

циперметрина в молоке, необходимо отметить, что в молоке коров в день обработки димципом, утром и вечером следующего дня найдено менее 0,002 мг/л циперметрина, т.е. на уровне ниже предела определения циперметрина в молоке. Однако эта величина в 25 раз ниже допустимого норматива, установленного ФАО/ВОЗ. Максимально допустимый уровень циперметрина в молоке, установленный ФАО/ВОЗ, составляет 0,05мг/кг (Codex Alimentarius, 1993).

Во все последующие дни исследования циперметрин в молоке коров не обнаружен.

Изучение динамики снижения остаточных количеств циперметрина в органах и тканях, а также установление сроков полного выведения из организма его остаточных количеств при обработке димципом проводили на телятах 7-8 месячного возраста.

Анализируя данные по изучению остаточных количеств циперметрина в органах и тканях подопытных животных, необходимо отметить, что у телят, обработанных димципом, в печени, в сердце, в почках, в мышцах, в легких, в селезенке и внутреннем жире в течение 96 часов не обнаружено циперметрина. Эти данные свидетельствуют о том, что после применения препарата циперметрин из организма животных быстро выделяется.

ВЫВОДЫ

1. Величина ЛД₅₀ у димципа при внутрижелудочном введении для белых крыс составляет 7156,8 (6881,6-7443,1) мг/кг, для белых мышей - 1431,4 (1396,3 – 1488,6) мг/ кг живой массы, что позволяет отнести димцип к третьему классу опасности (согласно ГОСТу 12.1.007.76).

2. Патоморфологические изменения при остром отравлении крыс димципом характеризуются выраженными гемодинамическими нарушениями во внутренних органах и головном мозге, точечными кровоизлияниями на эпикарде и эндокарде, дегенеративными изменениями в печени и почках.

3. Димцип в терапевтической дозе не оказывает гепатотоксического действия, а в дозе 1 мл/кг (т.е. в 10 раз больше терапевтической) индуцирует активность микросомальных оксидаз (через 3 часа).

4. Панесение димципа телятам в дозах 0,1 мл/кг и 3 мл/кг не

оказывает влияния на гематологические показатели животных.

5. Применение димципа в дозе 3 мл/кг достоверно повышает у опытных телят через сутки активность ферментов щелочной фосфатазы, АсАТ, АлАТ, а через 17 суток достоверно понижает уровень α_1 глобулинов. Эти данные свидетельствуют о быстром проникновении препарата в организм и нарушении внутриклеточной организации ферментов. Недостоверные отклонения данных показателей в остальные сроки исследования свидетельствуют о подключении адаптационных механизмов в ответ на негативное влияние пестицида.

Пурон -I после применения, не влияет на активность холинэстеразы и ЛДГ. Использование пулона -I приводит достоверному повышению активности γ – ГТФ на протяжении всего эксперимента, снижению активности щелочной фосфатазы через 5 суток после применения и достоверному снижению количества общего белка и альбумина в конце эксперимента.

Эти показатели свидетельствуют о том, что под влиянием препарата происходит усиление адаптационных процессов в организме животных в начале опыта, в дальнейшем - усиление проницаемости клеточных мембран и нарушение внутриклеточной организации ферментов.

7. Димцип в дозе 0,2 мл/кг (в 2 раза больше терапевтической) при многократной обработке крыс с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й день беременности не увеличивает эмбриональной смертности, не вызывают врожденных пороков развития. Препарат не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие крысят.

8. После обработки телят димципом циперметрин в течение 4-х суток в органах и тканях не обнаруживается, мясо животных пригодно к выпуску и реализации на пищевые цели.

После обработки дойных коров димципом циперметрин выделяется с молоком в течение 2-х суток.

Практические предложения

Димцип рекомендуется для профилактики и терапии энтомозов животных. Материалы диссертационной работы были использованы в разработке методических рекомендаций по терапии и профилактике энтомозов животных на территории Российской Федерации

По результатам исследований разработаны технические условия и временное наставление по применению димципа, которые направлены для утверждения в департамент ветеринарии Министерства сельского хозяйства РФ и ФГУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рахматуллин, Э.К. Изучение гематологических показателей телят после использования димципа / Рахматуллин Э.К., **Солдатов П.А.** // Актуальные проблемы ветеринарии и зоотехнии в XXI веке.- Самара, 2004. – С. 47-50.
2. Рахматуллин, Э.К. Динамика биохимических показателей крови животных после применения пуропа-1 / Рахматуллин Э.К., **Солдатов П.А.**, Карякина М.Г. // Актуальные проблемы теоретической и прикладной паразитологии: Материалы международной научной - производственной конференции, посвященной 100 - летию заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. Каденации А.Н.– Омск, 2004. – С. 197 -2004.
3. Рахматуллин, Э.К. Биохимико-токсикологическая характеристика димципа / Рахматуллин Э.К., **Солдатов П.А.** // Вестн. Рос. акад. с. х. н.–Москва, 2006.– С. 66-69.
4. **Солдатов, П.А.** Динамика белковых фракций сыворотки крови телят после применения димципа / Рахматуллин Э.К. // Новые фармакологические средства в ветеринарии: Материалы XVII-ой международной межвузовской научно- практической конференции.- Санкт – Петербург, 2005. – С. 95-97.
5. Солдатов, П.А. Изучение оксификации скелета плодов при воздействии димципа на беременных крыс / **Солдатов П.А.** // Молодежь и наука XXI века: Материалы Международной научно-практической конференции.- Ульяновск, 2006, - Часть I.– С. 315 - 318.
6. **Солдатов, П.А.** Остра токсичность димципа / Солдатов П.А., Рахматуллин Э.К. // Новые фармакологические средства в ветеринарии: Мат-лы XVI-ой международной межвузовской научно - практической конференции. – Санкт- Петербург, 2004. – С. 104 -105.

Подписано в печать 25.11.2003 г. Формат 60 х 84 1/16.

Бумага типограф. № 1. Ризограф УГСХА

Усл.печ.л.-1.Заказ SSQ. Тираж 100 экз.

432980, г. Ульяновск, бульвар Новый Венец, 1

2006A

10122

10122