



На правах рукописи

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ильин'.

**ИЛЬИН  
ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
ОЦЕНКА ПРЕПАРАТОВ БИОРЕКСА-ГХ, КРЕОЛИНА-Х И  
КРЕОСТОМА-Т**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Казань-2008

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия»

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор  
Рахматуллин Эмиль Касымович

Официальные оппоненты:

-доктор ветеринарных наук, профессор  
Новиков Валерий Александрович;

-доктор биологических наук, профессор  
Гасанов Ализаде Солтанович

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Башкирский  
государственный аграрный университет»

Защита состоится « 17 » февраля 2009г. в 10 часов на  
заседании диссертационного совета Д 220-012-01 при ФГУ «Федеральный  
центр токсикологической и радиационной безопасности животных» по  
адресу: 420075, Россия, г. Казань, Научный городок-2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ  
«Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности  
животных».

Автореферат разослан « 31 » декабря 2008г

Ученый секретарь  
диссертационного совета



В.И. Степанов

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1. Актуальность темы.** В последние годы за рубежом и в нашей стране для борьбы с эктопаразитами испытаны и применяются многие лекарственные средства – физического, химического, биологического происхождения, из которых химическим методам, как наиболее доступным, отдается предпочтение. Однако не все изученные препараты удовлетворяют современным требованиям, основными условиями которых являются высокая эффективность, относительно низкая токсичность для животных и человека и безвредность для объектов окружающей среды (Б.А.Фролов, Р.А. Ли, 1986; В.А.Кирилловский, Б.А. Тимофеев, 1998).

Следует подчеркнуть, что еще одним весьма перспективным решением данной проблемы является использование пестицидов, выделенных из природных объектов, и их аналогов. Примером могут служить пиретроидные инсектициды и их синтетические аналоги: перметрин, циперметрин и другие аналогичные средства, обладающие наряду с оглушающим действием и репеллентными свойствами. Препараты на основе синтетических пиретроидов широко используются в сельском хозяйстве и ветеринарии в качестве инсектоакарицидов. Объем их производства и продажи ежегодно увеличивается (Э.К. Рахматуллин, 1997, Ф.И. Василевич, 1998, Е.Н. Катаева, 2001, М.В. Мурадян, 2002, А.Я. Парамонов, 2003, Т.С. Ермина, 2003, В.О. Бондаренко, 2005, А.В. Иванов, Г.Г. Галаяудинова, Э.К. Папуниди, М.Я. Трмасов, К.Х. Папуниди, 2007).

Синтетические пиретроиды относятся к инсектицидным препаратам с достаточно выраженным нейротоксическим эффектом. Несмотря на то, что пиретроиды обладают избирательной инсектицидной активностью, нельзя не учитывать, что они являются нейротропными препаратами для животных и человека (Г.М. Балан, С.И. Иванова, И.В. Юрченко, С.Г. Сергеев и др., 2004).

Среди пиретроидных инсектоакарицидных препаратов, используемых в животноводстве и ветеринарии, есть вещества высокотоксичные и малотоксичные (Э.К. Рахматуллин, 1997, Е.Н. Катаева, 2001; М.В. Мурадян, 2002; А.Я. Парамонов, 2003; Т.С. Ермина, 2003; В.О. Бондаренко, 2005; Е.Г. Бардина, 2008).

Намечасмое внедрение пиретроидов в животноводство и ветеринарию нашей страны требует тщательного изучения их безопасности и токсикологической оценки.

В ОАО завод "Ветеринарные препараты" были созданы пиретроидные препараты креолин-Х, креостом-Т и биорекс-ГХ. Было

установлено, что они обладают инсектоакарицидным действием. В связи с тем, что акарицидные препараты с пиретроидной основой креолин-Х, биорекс-ГХ и креостом-Т недостаточно изучены в отношении возможных токсических и негативных последствий их влияния на организм животных, перед нами для исследования были поставлены следующие цели и задачи.

**1.2. Цель и задачи исследования.** Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение токсико-фармакологических свойств креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ, а также обоснование их применения в ветеринарной практике.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить параметры острой токсичности креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ для лабораторных крыс.

2. Исследовать алергизирующие свойства и влияние креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ на антиоксидантную функцию печени.

3. Выяснить наличие или отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств креостома-Т.

4. Изучить в динамике биохимические показатели сыворотки крови телят и поросят после применения креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ.

5. Определить в динамике показатели естественной резистентности телят после применения креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ.

6. Изучить лечебную эффективность креостома-Т.

**1.3. Научная новизна.** Сравнительно изучены острая токсичность, алергизирующие свойства, влияние креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т на антиоксидантную функцию печени и биохимические показатели крови телят и поросят. Показано, что креолин-Х, биорекс-ГХ относятся к 3-му классу опасности, а креостом-Т - к 4-му классу опасности согласно ГОСТу 12.1.007-76. Установлено, что препараты креолин-Х, биорекс-ГХ и креостом-Т влияют на некоторые биохимические показатели сыворотки крови телят и поросят, не обладают алергизирующими свойствами, не влияют на показатели естественной резистентности телят, и не угнетают антиоксидантную функцию печени лабораторных крыс. Выявлены лечебная эффективность и отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств креостома-Т.

**1.4. Практическая ценность работы.** Дано научно-практическое обоснование безопасности применения креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ в ветеринарии. Материалы исследований использованы для разработки Технического условия и инструкции по применению

креолина-Х, которые утверждены в Россельхознадзоре Российской Федерации.

**1.5. Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

- сравнительная токсико-фармакологическая оценка препаратов: креолина-Х, креостома-Т и биорекса-ГХ, рекомендованных для использования в животноводстве и ветеринарии;
- состояние биохимического гомеостаза животных, обработанных выше указанными препаратами;
- токсикологическая безопасность и лечебная эффективность креостома-Т.

**1.6. Апробация работы.** Материалы диссертации доложены: на заседаниях ученого совета и ежегодных научно-практических конференциях Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии в 2005 - 2008гг., на международном симпозиуме "Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний" (г. Казань, 2005г.), на международной научно-практической конференции "Молодежь и наука 21 века" (г. Ульяновск, 2006г.), на международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы аграрной науки и образования", посвященной 65-летию УГСХА (г. Ульяновск, 2008г.).

**1.7. Публикации результатов исследования.** Основные положения диссертации изложены в 5 печатных работах, в т.ч. в реферированном ВАК РФ издании- 2 статьи.

**1.8. Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 128-ми страницах и состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, собственных исследований (экспериментальная часть содержит 6 разделов), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа содержит 23 таблицы, 10 диаграмм и 1 фотографию. Список литературы включает 187 источников, в том числе работы 45 зарубежных авторов.

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

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 2005 - 2008гг. на кафедре фармакологии, токсикологии и ветеринарной радиобиологии, в

учебно-опытном хозяйстве Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии.

Под опытом находилось 354 белых крыс, 72 морские свинки, 65 телят и 49 поросят 3 - 4-х месячного возраста. В работе использовали препараты биорекс-ГХ, креолин-Х и креостом-Т.

Препарат биорекс-ГХ представляет собой концентрат эмульсии, в состав которой входят хинмикс (производство Венгрии) - 10%, живица - 1,43%, канифоль - 1,48%, ОП-7 или ОП-10 - 12,5%, неонол - 12,5%, нефрас - до 100 %. Это прозрачная желтоватая жидкость со специфическим запахом.

Креолин-Х — комплексный инсектоакарицидный препарат в форме концентрата эмульсии, содержащий в качестве действующего вещества 2,5% циперметрина, а также креолин бесфенольный каменноугольный до 100%. По внешнему виду представляет собой однородную, маслянистую жидкость, с запахом каменноугольного масла, темно-коричневого или черно-бурого цвета, после смешивания с водой образует эмульсию молочно-белого цвета. Препарат производит ОАО завод "Ветеринарные препараты" (г. Гусь Хрустальный Владимирской области).

Препарат рекомендуется для борьбы с эктопаразитами животных путем опрыскивания и купания в 0,2%-ой концентрации.

Креостом-Т — комплексный инсектоакарицидный препарат в форме концентрата эмульсии, содержащий в качестве действующего вещества 0,05% тетраметрина, 0,5% трансмикса, а также креолин бесфенольный каменноугольный. По внешнему виду представляет собой однородную, маслянистую жидкость, с запахом каменноугольного масла, темно-коричневого или черно-бурого цвета, после смешивания с водой образует эмульсию молочно-белого цвета. Препарат разработан в ОАО завод "Ветеринарные препараты" (г. Гусь Хрустальный Владимирской области).

Препарат рекомендуется для борьбы с эктопаразитами животных путем опрыскивания и купания в 0,1%-ой концентрации препарата.

Изучение острой токсичности биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т проводили на белых крысах с массой тела 180 - 200г.

Для опыта использовались клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления. Испытуемый препарат вводили внутри-желудочно в виде водной эмульсии.

Расчет ЛД<sub>50</sub> и других показателей проводили методом пробит анализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З.Рота (М.Л. Беленький, 1963).

Наблюдения за экспериментальными животными после однократного введения препарата проводили в течение не менее 14-ти дней.

Для изучения влияния биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т на антитоксическую функцию печени использовали методику Д.Г. Розина (1964). В ее основе лежит способность различных химических соединений влиять на продолжительность сна лабораторных грызунов (мышей, крыс), вызванного гексеналом, который, как известно, инактивируется в печени. Раствор гексенала готовили перед введением и инъекционировали внутривенно в дозе 60 мг/кг животного через 1, 3, 5 и 24 часа после обработки белых крыс препаратом.

Контрольных животных купали в водопроводной воде комнатной температуры. Продолжительность сна белых крыс отсчитывали с момента принятия ими «бокового положения» до первых попыток изменить его и выражали в минутах.

Для изучения влияния биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т на биохимические показатели крови были скомплектованы по 7 групп телят (бычки) и подсвинков 3 - 4 месячного возраста.

Телят и поросят первой группы обрабатывали биорексом-ГХ 1%-ой концентрации, телят и поросят второй группы – 0,2%-ой концентрацией биорекса-ГХ.

Телят и поросят третьей группы обрабатывали креолином-Х 1%-ой концентрации, телят и поросят четвертой группы – 0,2%-ой концентрацией креолином-Х.

Телят и поросят пятой группы обрабатывали креостомом-Т 1%-ой концентрации, телят и поросят шестой группы – 0,2%-ой концентрацией креостомом-Т.

Телята и поросята седьмой группы были контрольными, которых обрабатывали водопроводной водой.

Кровь для исследования у животных брали до обработки препаратами и через 1, 5 (6 сут. креолином-Х), 15 и 30 суток после обработки.

Для изучения влияния биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т на биохимические показатели крови животных нами были выбраны следующие параметры: содержание общего белка, креатинина, билирубина, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, тимоловой пробы, глюкозы, мочевины, активность ферментов: щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ (аланин - и аспаргатаминотрансферазы), лактадегидрогеназы (ЛДГ).

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

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

Содержание глюкозы в крови устанавливали унифицированным глюкозооксидазным методом по окислению ортотоллидина. (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение содержания мочевой кислоты проводили по методу, где мочевая кислота восстанавливает фосфорновольфрамовый реактив с образованием соединения голубого цвета, оптическая плотность которого при длине волны 640нм пропорциональна концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П.Золотницкая).

Определение каталитической концентрации ЛДГ проводили по методу, где лактатдегидрогеназа катализирует превращение лактата в пируват при одновременном восстановлении НАД в НАД (Н). (Н.Н. Spiegel, J.A. Symington, 1972, D. Weisshaft, et al., 1975).

Мочевину определяли унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксимом (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Активность щелочной фосфатазы устанавливали унифицированным методом по гидролизу п-нитрофенилфосфата (R.V. McComb, G. N Bowers, 1972, В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Активность АлАТ и АсАТ определяли по унифицированному динитрофенилгидразивному методу. (В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая, 1987).

Определение креатинина проводили по цветной реакции Яффе (J. Schirmeister, H. Willmann, H.Kiefer, W.Hallauer,1984).

Холестерин определяли – унифицированным методом по реакции с уксусным ангидридом (метод Илька) (G.Schettler, E. Nussel, 1975).

Определение фракции липопротеидов проводили методом Бурштейна в модификации Виноградовой (M. Burstein, G.Sataill,1955).

Определение концентрации билирубина в сыворотке крови определяли унифицированным методом Ендрассика-Грофа (V. Chromy, J. Fischer, J. Henj, D.C. Cannon, J.V. Winkellmann,1974).

Для изучения влияния 0,2%-ой эмульсий биорекса-ГХ, креолина-Х и креостом-Т на показатели естественной резистентности телят были выбраны следующие параметры:

- а) бактерицидная активность (БАСК).
- б) активность лизоцима сыворотки крови.

Определение бактерицидной активности и активности лизоцима проводили перед применением препаратов и через 1, 5 и 15 дней после их введения.

Определение бактерицидной активности, сыворотки крови телят проводили фотозлектроколориметрическим методом по О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой (1966).

Активность лизоцима в сыворотке крови телят устанавливали фотозлектроколориметрическим методом по Дорофейчуку (Л.С. Колабская, В.Д. Попова, Е.А. Маккавейская, Т.Д. Колупаева, 1979).

Для проведения исследования были скомплектованы 4 группы телят 3-х и 4-х месячного возраста. Подопытных телят 1-й группы (5 голов) опрыскивали биорексом-ГХ 0,2%-ой концентрации по 1 литру на животное. Подопытных телят 2-й группы (6 голов) опрыскивали креолином-Х 0,2%-ой концентрации по 1 литру на животное.

Подопытных телят 3-й группы (6 голов) опрыскивали креостомом-Г 0,2%-ой концентрации по 1 литру на животное.

Телят контрольной группы (6 голов) однократно опрыскивали водопроводной водой по 1 литру на голову.

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

Опыты проводили на 44 белых крысах-самках массой 180 - 220г и 12 самцах массой 230 - 250г что является общепринятым тестом для такого рода исследований. Различные группы животных купали с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й с 16-го по 19-й дни беременности.

Обработку животных проводили ежедневно в течение 1 минуты, при этом концентрация препарата составляла 0,2%, температура купочной эмульсии - 22 градуса по Цельсию.

Контрольную группу животных с 1-го по 16-й дни беременности купали в водопроводной воде при комнатной температуре в течение 1 минуты.

Опыты по выявлению алергизирующих свойств у креолина-Х, биорекса-ГХ и креостом-Г 0,2%-ой концентрации осуществляли с помощью метода гистаминного шока (М.Л. Гершанович и др., 1954).

При выполнении разделов диссертации 3.2.6. и 3.2.7. исследования были проведены с сотрудником ОАО завод «Ветеринарные препараты» профессором Б.А. Тимофеевым и ведущим научным

сотрудником ГНУ НИИ пушного звероводства и кролиководства им. В.А. Афанасьева профессором А.И. Майоровым.

Данные экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Для этой цели использовали прикладное программное обеспечение STATISTICA. Работу проводили согласно практическому руководству для пользователей (О.В. Солнцева, А.В.Севастьянов, 2004). Статистическую значимость различий устанавливали по величине критерия Стьюдента (Г.Ф. Лакин, 1980).

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **3.1.Изучение острой токсичности креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т**

В опытах по изучению острой токсичности препаратов на белых крысах установлено, что при оральном введении биорекса-ГХ в дозе до 690, креолина-Х – до 1500 и креостома-Т - до 2000 мг/кг не происходят отклонения в клиническом состоянии животных.

При повышении доз биорекса-ГХ до 700, креолина-Х до 2000 и креостома-Т до 2700 мг/кг появлялись первые клинические признаки отравления (отказ от корма, жажда и общее угнетение).

Клинические признаки отравления у животных после введения всех препаратов в летальной дозе проявлялись через 25 - 30 мин. Гибель животных после введения препаратов в летальной дозе наступала через 5 - 24 ч.

Патоморфологическая картина при отравлении препаратами имела однотипность, 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. Наблюдалось катаральное воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; кровенаполнение паренхиматозных органов. Нормализация клинического состояния у выживших животных происходила в течение 6 - 8 суток.

При изучении острой токсичности биорекса-ГХ установили, что ЛД<sub>50</sub> для самцов и самок белых крыс составляет 1002,3 и 1300,4 мг/кг соответственно, что указывает на более выраженную чувствительность самцов к препарату биорекс-ГХ, чем самок.

В результате, изучения токсических свойств - препарата креолина-Х установили, что ЛД<sub>50</sub> для белых крыс самцов – 3998 мг/кг.

При изучении острой токсичности креостома-Т установили, что  $LD_{50}$  для белых крыс самцов и самок составляет 5391 и 5600 мг/кг, что указывает на более выраженную чувствительность самцов к препарату креостом-Т, чем самок.

Таким образом, сравнительное изучение острой токсичности препаратов для крыс показало, что из них наиболее токсичным является биорекс - ГХ.

Согласно классификации пестицидов по степени токсичности, разработанной Л.И.Медведем и Ю.С.Каганом (1986), биорекс-ГХ, креолин-Х и креостом-Т относятся к малотоксичным препаратам ( $LD_{50}$  - более 1000 мг/кг), а по степени опасности, предложенной ВОЗ (1979), - к малоопасным веществам ( $LD_{50}$  - более 2000 мг/кг) (Г. А. Хмельницкий, В. Н. Лактионов, Д. Д. Полоз, 1987).

### 3.2. Влияние креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т на антиоксическую функцию печени

Печень в связи с ее центральной ролью в метаболизировании химических соединений является предметом многочисленных токсикологических исследований.

Для выявления токсического действия лекарственных веществ, а также пестицидов, широко используется гексеналовая проба, основанная на определении длительности гексеналового сна и проводимая на белых мышах и крысах (Д.Р.Розин, 1964).

После купания крыс в эмульсиях креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т общее состояние животных было удовлетворительным: явления токсикоза, выпадение шерсти и падеж отсутствовали.

Обработка крыс биорексом-ГХ 0,6%-ой концентрации (в 3 раза выше терапевтической концентрации) приводила к угнетению антиоксической функции печени через 5 часов после введения препарата. Введение гексенала в указанные сроки приводило к достоверному увеличению продолжительности сна опытных крыс по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Снижение концентрации до терапевтической не угнетало антиоксическую функцию печени. Введение гексенала через 1, 3, 5 и 24 часа после обработки препаратами не приводило к увеличению продолжительности сна опытных крыс по сравнению с показателями контрольной группы ( $P > 0,05$ ). В группах, в которых животным вводили гексенал после обработки креостомом-Т через 1, 3, 5 и 24 часа, не происходило уменьшение или удлинение длительности гексеналового сна. Таким образом, креостом-Т не обладает

гепатотоксическим действием.

### **3.3. Изучение аллергизирующих свойств, креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т**

Многие лекарственные вещества в обычных терапевтических дозах и даже в минимальных количествах вызывают сенсбилизацию организма (О.Г. Алексеева, 1974).

Исследования проводили на 72-х морских свинках массой 245 – 300г, разделенных на 12 групп (9 опытных, 3 контрольные).

Водный раствор гистамина вводили им подкожно в дозе 5 мг/кг массы тела животного через 1, 2 и 3 часа после купания морских свинок в течение 1 минуты в эмульсиях 0,2%-ой концентрации креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т. Гистаминный шок у морских свинок заканчивался их гибелью. Мы учитывали время, через которое животные после введения гистамина погибали. Если испытуемое вещество обладает антигистаминным действием, то предварительное введение его предотвращает смерть животных, при гистаминовой активности происходит обратное - гибель животных наступает быстрее.

После купания морских свинок в эмульсиях креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т 0,2%-ой концентрации общее состояние животных было удовлетворительным, явления токсикоза отсутствовали. Результаты исследований показали, что купание морских свинок в 0,2%-ой концентрации креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т и последующем введении им гистамина подкожно не предотвращает гибели животных от гистаминного шока, но и не ускоряет ее по сравнению с контролем. Инъектирование гистамина через 1, 2 и 3 часа после введения лекарственного средства не приводит к достоверному изменению сроков гибели опытных животных по сравнению с показателями контрольных групп морских свинок.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что креолин-Х, биорекс-ГХ и креостом-Т не обладают аллергизирующими свойствами.

### **3.4. Изучение эмбриотоксической и тератогенной активности креостома-Т**

Практически во всех странах является обязательным исследование возможного влияния лекарственных препаратов и пестицидов на репродуктивную функцию.

Изучение эмбриотоксического и тератогенного действий препарата проводилось методом погружения беременных крыс в эмульсию препарата, превышающую в два раза лечебную концентрацию. Многократное погружение крыс в эмульсию креостома-Т с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й дни беременности не вызывало у животных выраженных токсических явлений.

При вскрытии крыс на 20-й день беременности установили, что животные, обработанные вышеуказанным препаратом, по числу желтых тел в яичнике, мест имплантаций и резорбций в матке, по количеству живых и мертвых плодов существенно не отличались от показателей контрольной группы. Показатели предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности в подопытных группах, обработанных креостомом-Т, не отличались от соответствующих показателей контрольных животных ( $P > 0,05$ ). Средняя предимплантационная смертность при обработке препаратом с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й дни беременности; составляла соответственно:  $9,4 \pm 0,57$ ,  $9,6 \pm 0,99$  и  $9,81 \pm 1,45\%$ ; постимплантационная:  $2,9 \pm 0,25$ ,  $2,7 \pm 0,15$  и  $2,4 \pm 1,85\%$  и общая:  $12,01 \pm 1,08$ ,  $12,1 \pm 0,49$  и  $11,8 \pm 2,64\%$ , в контрольной группе опытных крыс показатели предимплантационной и постимплантационной смертности были следующие:  $9,0 \pm 0,94$ ;  $2,5 \pm 0,14$ ;  $11,4 \pm 0,87\%$ .

Различия в массе и длине плодов недостоверны ( $P > 0,05$ ). При макроскопическом наружном осмотре плодов в подопытных и контрольных группах изменений не обнаружено.

При исследовании внутренних органов и костной системы плодов дефектов развития не выявлено

Представленный материал свидетельствует о том, что при купании беременных крыс в эмульсии креостома-Т 0,2%-ой концентрации эмбриотоксического и тератогенного действий препарата не выявлено.

### **3.5. Влияние креолина-Х, биорекса-ГХ и креостома-Т на биохимические показатели крови животных**

Правильное решение вопроса о воздействии того или иного препарата на организм животных и степени его опасности возможно только на основе комплексных исследований крови, включающих в себя как морфологические, так и биохимические тесты. Последние позволяют познать более глубокие, скрыто протекающие изменения в отдельных системах и органах животных.

### 3.5. 1. Влияние креолина-Х на биохимические показатели крови телят и поросят

Однократная обработка телят и поросят креолином-Х 1% и 0,2%-ой концентрации не приводила к токсикозу подопытных животных.

На протяжении 30 суток активность АЛАТ и количество холестерина колебались незначительно. Активность АсАТ была достоверно низкой через 15 суток после обработки акарицидом по сравнению с показателями до обработки. Далее происходило снижение активности данного показателя, и через 30 суток активность АсАТ была достоверно низкой как при сравнении с показателями до обработки, так и с показателями контрольной группы. К концу эксперимента активность АсАТ составляла 25,8 ЕД/л против 54,6 ЕД/л в контроле ( $P < 0,05$ ).

Количество мочевины достоверно снижалось через 6 суток и оставалось низким до конца эксперимента. Содержание мочевины через 6 суток после применения препарата составляло  $1,17 \pm 0,09$  ммоль/л, через 15 суток  $1,67 \pm 0,15$  ммоль/л, а через 30 суток  $1,53 \pm 0,2$  ммоль/л против контроля  $2,69 \pm 0,9$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

Количество креатинина достоверно снижалось на 6 сутки при сравнении с показателями до обработки и оставалось достоверно низким до конца эксперимента, однако снижение данного показателя было не достоверно при сравнении с показателями контрольной группы.

Количество билирубина достоверно повышалось через 6 суток после применения препарата. Повышение билирубина на 6 сутки было достоверным при сравнении как с показателями до обработки препаратом, так и с показателями контрольной группы.

Количество  $\beta$ -липопротеидов было достоверно высоким на 6-е сутки после применения препарата. Повышение  $\beta$ -липопротеидов было достоверно высоким при сравнении с показателями контрольной группы, а при сравнении с показателями до применения акарицида повышение количества данного показателя недостоверное.

Снижение концентрации акарицида до терапевтической (0,2%) существенно не повлияло на динамику биохимических показателей крови телят. После обработки телят 1% и 0,2%-ой концентрациями пестицида динамика биохимических показателей крови однотипна. Разница заключается в том, что после применения 1% концентрации креолина-Х изменения со стороны биохимических показателей возникают в более ранние сроки, после обработки 0,2%-ой концентрацией колебания биохимических показателей более выражены.

Выраженность изменений биохимических показателей заметна в достоверной разнице величин показателей при сравнении как с данными

контрольной группы, так и с показателями до применения акарицида. Эти данные свидетельствуют о том, что при обработке животных высокими концентрациями пестицидов происходит подключение адаптационных механизмов организма, которые направлены на ускорение процессов метаболизма и выведения чужеродных веществ из организма.

После купки поросят в креолине-Х 1%-ой концентрации через 1 сутки в крови опытной группы животных повышается количество общего белка, холестерина, активность АсАТ (по сравнению с показателями до применения). Количество общего белка и холестерина составляло соответственно  $76,0 \pm 3,0$  г/л и  $3,36 \pm 0,15$  ммоль/л против контроля соответственно  $67,25 \pm 0,15$  и  $2,69 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ).

Через 5 суток достоверно повышается активность ЛДГ, которая остается достоверно высокой до конца эксперимента. Активность ЛДГ через 5 суток составляла  $1610,5 \pm 116,6$  ЕД/л, через 15 суток  $1394 \pm 78,8$  ЕД/л, а через 30 суток  $1493,8 \pm 126,4$  ЕД/л против контроля  $1150,6 \pm 36,3$  ( $P < 0,05$ ). Через 15 суток достоверно понижается активность АлАТ, которая остается низкой до конца опыта. Активность АлАТ через 15 суток составляла  $34,0 \pm 6,4$  ЕД/л, а через 30 суток  $38,0 \pm 2,2$  ЕД/л против контроля  $58,25 \pm 3,01$  ЕД/л ( $P < 0,05$ ).

После обработки поросят креолином-Х 0,2%-ой концентрации в биохимических показателях крови отмечали достоверное повышение содержания креатинина сыворотки крови через 1-е, 5-е и 15-е сутки, достоверное повышение содержания холестерина и общего белка в крови через одни сутки после обработки животных акарицидом, также отмечали достоверное повышение активности ЛДГ на 5 и 30 сутки и достоверное понижение активности АлАТ на 15 и 30 сутки после применения пестицида.

Обобщая полученные данные, необходимо отметить, что после обработки животных препаратом креолин-Х 0,2% и 1%-ой концентрации в сыворотке крови происходит достоверное снижение мочевины, увеличение билирубина, повышение с последующим снижением активности АлАТ и АсАТ, увеличение активности ЛДГ, холестерина, общего белка и  $\beta$ -липопротеидов. Эти данные указывают на то, что препарат метаболизируется и оказывает влияние на печень. У телят изменение биохимических показателей происходит на 6-е сутки, а у поросят - через сутки после применения препарата.

### 3.5.2. Влияние биорекса-ГХ на биохимические показатели крови телят и поросят

Однократная обработка телят и поросят биорексом-ГХ 0,2% и 1%-ой концентраций не приводила к токсикозу подопытных животных.

После применения препарата 1%-ой концентрации у подопытных телят активность АсАТ была достоверно высокой на 5 сутки, но на 15 сутки этот показатель достоверно снизился после обработки акарицидом. Активность АсАТ через 5 и 15 суток составила  $97,3 \pm 7,9$  и  $39,6 \pm 2,53$  ЕД/л против контроля  $64,7 \pm 5,61$  ЕД/л ( $P < 0,05$ ).

Активность АлАТ достоверно повышалась на 5 и 15 сутки ( $79,5 \pm 3,18$  и  $81,2 \pm 4,53$  ЕД/л против контроля  $49,65 \pm 3,42$  ЕД/л) ( $P < 0,05$ ).

Количество креатинина после обработки акарицидом было достоверно низким по сравнению с показателями контрольной группы через 5 и 15 суток. Через 5 и 15 суток после применения препарата оно составляло соответственно  $64,7 \pm 4,08$  и  $49,4 \pm 2,55$  мкмоль/л, против контроля  $102,2 \pm 5,76$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ).

Тимоловая проба была достоверно высокой на 5-е и 15-е сутки после применения препарата. Активность АсАТ была достоверно высокой через 5 суток после обработки акарицидом ( $97,3 \pm 7,9$  ЕД/л против контроля  $64,7 \pm 5,61$ ), а через 15 суток после применения препарата происходило достоверное снижение данного показателя ( $39,6 \pm 2,53$  ЕД/л против контроля  $64,7 \pm 5,61$ ) ( $P < 0,05$ ). Изменения количества мочевины, билирубина были недостоверными во все сроки исследования.

Снижение концентрации акарицида до терапевтической (0,2%) существенно не повлияло на динамику биохимических показателей крови телят. После обработки телят 0,2%-ой концентрацией пестицида наблюдается достоверное повышение активности АлАТ через 1 сутки и достоверное снижение количества мочевины через 15 суток. Изменения количества билирубина, креатинина, холестерина, тимоловой пробы и активности АсАТ были недостоверными во все сроки исследования.

Анализируя данные по изучению влияния 0,2%-ой эмульсии биорекса-ГХ на биохимические показатели крови поросят можно отметить, что после купки происходят достоверное снижение активности АлАТ (через 5 суток) и повышение активности АсАТ (через 1 и 5 суток), далее происходит достоверное снижение активности данного фермента (через 15 и 30 суток). Активность фермента ЛДГ была достоверно высокой в течение всего периода эксперимента.

Результаты изучения влияния биорекса-ГХ на биохимические показатели крови поросят после купания в эмульсии 1%-ой концентрации

показали, что наблюдаются определенные колебания количества мочевины, остаточного азота и мочевой кислоты, однако эти изменения были статистически недостоверны при сравнении с показателями контрольной группы.

Количество глюкозы достоверно снижалось в конце опыта. Уровень общего белка в сыворотке крови был достоверно высоким на 5 и 15 сутки после применения пестицида, а в конце опыта этот показатель был достоверно низким.

После купания поросят в эмульсии биорекса-ГХ 1%-ой концентрации у подопытных животных через сутки достоверно повышалась активность фермента АсАТ, которая оставалась достоверно высокой в течение 5 суток. Активность АсАТ через 1 и 5 суток составляла соответственно  $0,31 \pm 0,04$  и  $0,29 \pm 0,03$  мккат/л против контроля  $0,2 \pm 0,01$  мккат /л ( $P < 0,05$ ). Активность ЛДГ была достоверно низкой в течение всего эксперимента. Эти данные свидетельствуют о быстром проникновении препарата в организм и нарушении внутриклеточной организации ферментов.

При сравнительном изучении динамики биохимических параметров крови животных установлено, что при воздействии биорекса-ГХ у животных обеих групп - как у телят, так и поросят - возникают одинаковые дозозависимые изменения со стороны биохимических параметров крови. Необходимо отметить, что у поросят биохимические изменения происходят раньше, чем у телят. По всей вероятности, это связано с толщиной кожного покрова животных. Достоверные изменения активности ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ, а также количество общего белка, глюкозы и мочевой кислоты свидетельствуют об активном участии печени в метаболизме пестицида и недопустимости применения препарата для животных, имеющих патологию в данном органе. Более выраженные изменения биохимических показателей крови после применения 0,2%-ой концентрации по сравнению с биохимическими показателями после купания в биорексе-ГХ 1%-ой концентрации свидетельствуют о подключении адаптационных механизмов в ответ на негативное влияние пестицида.

Эти данные говорят о том, что при обработке животных высокой концентрацией пиретроида метаболизм пестицида осуществляется гепатоцитами печени, функция которых направлена на ускорение процесса выведения чужеродных веществ из организма.

### 3.5. 3. Влияние креостом-Т на биохимические показатели крови телят и поросят

Однократная обработка телят и поросят препаратом креостом-Т 0,2% и 1%-ой концентраций не приводила к токсикозу подопытных животных.

После обработки телят препаратом креостом-Т 1%-ой концентрации на протяжении 30 суток содержание в сыворотке крови мочевины, креатинина, холестерина, билирубина, тимоловой пробы и активность АлАТ колебались незначительно по сравнению с показателями контрольной группы. Активность АсАТ достоверно повышался на 5 сутки эксперимента. На 30 сутки активность АсАТ была достоверно низкой.

Снижение концентрации акарицида до терапевтической (0,2%) существенно не повлияло на динамику биохимических показателей крови телят. Необходимо отметить, что после обработки телят 0,2%-ой концентрацией пестицида происходит достоверное повышение активности АлАТ на 5 сутки после применения препарата ( $79,2 \pm 8,12$  ЕД/л против контроля  $45,76 \pm 4,46$  ЕД/л) ( $P < 0,05$ ).

Изменения количества мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, показателя тимоловой пробы и активности АсАТ были статистически недостоверны при сравнении с показателями контрольной группы. Динамика биохимических показателей крови после обработки животных различными концентрациями препарата была однотипна.

После применения креостом-Т 1%-ой концентрации у подопытных поросят через 5 суток достоверно повышалась активность ЛДГ, которая оставалась достоверно высокой до конца эксперимента. Активность ЛДГ через 5, 15 и 30 суток составляла соответственно  $1625,7 \pm 93,7$ ,  $1488,9 \pm 87,5$  и  $1591,9 \pm 24,9$  ЕД/л против контроля  $1150,6 \pm 36,3$  ЕД/л ( $P < 0,05$ ).

Через 15 суток понижается активность АлАТ, которая остается достоверно низкой до конца опыта. Изменения количества креатинина, общего белка, холестерина и активности ферментов АсАТ и щелочной фосфатазы были статистически недостоверны при сравнении с показателями контрольной группы.

Снижение концентрации акарицида повлияло на динамику биохимических показателей крови поросят. Через 5 суток после применения препарата достоверно повышалась активность ЛДГ, а в остальные сроки исследования колебания активности данного фермента были статистически недостоверны.

Изменения количества креатинина, общего белка, холестерина и активности ферментов АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы были статистически недостоверны при сравнении с показателями контрольной группы.

Обобщая данные биохимических показателей крови животных, необходимо отметить, что после применения препарата, происходят дозозависимые изменения биохимических параметров крови животных. Применение 1%-ой концентрации вызывает более длительное действие. Наиболее существенные изменения происходят в активности АлАТ у телят и ЛДГ у свиней после применения 0,2%-ой концентрации креостома-Т.

Обобщая проведенные исследования необходимо отметить, что после применения пиретроидных препаратов дозозависимо и в зависимости от вида животных происходят изменения активности ферментов переаминирования, ЛДГ, количества общего белка, билирубина, мочевины, глюкозы, креатинина и холестерина. Эти данные свидетельствуют о том, что метаболизм пиретроидных пестицидов в основном происходит в печени.

### **3.6. Влияние биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т на некоторые показатели естественной резистентности телят**

Для изучения влияния биорекса-ГХ, креолина-Х и креостома-Т на уровень естественной резистентности мы выбрали два показателя: бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови.

Как показали исследования до и после применения препаратов происходят определенные колебания бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови телят, однако эти колебания недостоверно отличались от показателей контрольной группы ( $P > 0,05$ ).

По всей вероятности, естественная сопротивляемость организма, будучи одним из объектов гомеостатической функции организма, под действием используемых препаратов находится в состоянии адаптации, не переходя в компенсаторную фазу.

### **3.7. Изучение лечебной эффективности креостома-Т**

Предварительное изучение эффективности креостома-Т проводили на клещах *Psooptes cuniculi*. Для этого готовились различные концентрации препарата, обеспечивающие гибель от 0 до 100% клещей. Были испытаны следующие концентрации креостома-Т: 0,2; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001.

Через 48 часов проводили оценку препаратов (СК<sub>50</sub>).

Для определения СК<sub>50</sub> из свежего соскоба отбирали клещей и обрабатывали их испытуемым акарицидом и ставили в термостат - на 48 часов, после чего проводили подсчет мертвых клещей. СК<sub>50</sub> рассчитывали по формуле Кербера. Результаты исследований показали, что применение 0,2% и 0,1%-ой эмульсии препарата креостома-Г - вызывает 100%-ную гибель у клещей *Psoroptes cuniculi*. Концентрация 0,001% гибели клещей не вызывает. СК<sub>50</sub> для клещей *Psoroptes cuniculi* составило - 0,028% (0,012÷0,032).

Для изучения эффективности креостома-Г отобрали телят 10 – 12 - месячного возраста с наличием вшей (опыт – 9 гол, контроль – 5 гол.). Число насекомых подсчитывали в квадрате 15 x 15см на коже правой или левой стороны живота. Эффективность учитывали через 1, 24, 48, 72, 96 часов и 30 суток. Телят обрабатывали методом опрыскивания креостомом-Г 0,1%-ой концентрации из расчета 1л на голову.

В результате исследований установили, что применение креостома-Г 0,1%-ой концентрации приводит к гибели вшей. Обнаружение эктопаразитов в опытной группе через 96 часов после обработки препаратом объясняется, по нашему мнению, их проникновением из контрольной группы телят.

#### 4. ВЫВОДЫ

1. Величина ЛД<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении биорекса -ГХ для самцов белых крыс составляет - 1002,3 (901,0÷1263) мг/кг, для самок - 1300,4 (2011,0÷1363) мг/кг; после введения креолина-Х средняя смертельная доза для самцов белых крыс составила - 3998 (3830,5÷4210,2) мг/кг; после введения креостома-Г средняя смертельная доза для самцов белых крыс составила - 5391 (4873÷5552), для самок - 5600 (4745,8÷5608,0) мг/кг, что позволяет отнести препараты биорекс-ГХ и креолин-Х к третьему классу опасности, а препарат креостом-Г к четвертому классу опасности (согласно ГОСТу 12.1.007.76).

2. Креолин-Х и биорекс-ГХ в 0,2%-ой концентрации и креостом-Г в 0,3%-ой концентрации не угнетают антитоксическую функцию печени. Креолин-Х и биорекс-ГХ в 0,6%-ой концентрации (в 3 раза выше терапевтической) угнетают антитоксическую функцию печени у лабораторных крыс.

3. Креолин-Х, биорекса-ГХ и креостом-Г при применении в 0,2%-ой концентрации не обладают алергизирующими свойствами. Применение препарата креостом-Г в 0,2%-ой концентрации не вызывает

эмбриотоксического и тератогенного действия у подопытных беременных крыс.

4. После обработки животных препаратом креолин-Х 1 и 0,2%-ой концентрации изменяются биохимические показатели крови: у телят достоверно снижается количество мочевины через 6, 15 и 30 суток на 30 - 55%, увеличивается концентрация билирубина через 6 и 15 суток на 21 - 49%, β-липопротеидов через 6 и 30 суток на 13% - 17%, уменьшается активность АсАТ через 15 суток на 53%; у поросят достоверно снижается активность АлАТ через 15 и 30 суток на 18 - 42%, повышается содержание холестерина через 1 сутки на 21 -25%, общего белка на 10 - 13%, увеличивается ЛДГ через 6, 15 и 30 суток на 21 - 40%.

5. После обработки животных препаратом биорекс-ГХ 1 и 0,2% концентрациях изменяются биохимические показатели крови: у телят достоверно снижается креатинин в сыворотке крови через 5 и 15 суток на 38 - 52%, повышается активность АсАТ через 5 суток на 50% с последующим ее снижением через 15 суток на 39%, уменьшается содержание мочевины через 15 суток до 41%; у поросят достоверно повышается в сыворотке крови активность АсАТ через 1 и 5 суток на 46 - 60% с последующим ее снижением через 15 суток до 33%, уменьшается активность ЛДГ через 1,5,15 и 30 суток на 23 - 68%, увеличивается количество общего белка через 5 и 15 суток на 12 - 13%, повышается содержание глюкозы в крови через 30 суток на 23%, снижается концентрация мочевой кислоты через 5 суток на 44%.

6. После обработки животных препаратом креостом-Т 1 и 0,2% концентрациях изменяются биохимические показатели крови: у телят достоверно увеличивается активность АсАТ и АлАТ через 5 суток на 31 и 73% соответственно; поросят достоверно повышается активность ЛДГ через 5, 15 и 30 суток на 42, 29 и 38% соответственно, понижается активность АлАТ через 15 и 30 суток на 32 и 36%.

7. Креолин-Х, биорекс-ГХ и креостом-Т в терапевтических концентрациях не угнетают бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови телят.

8. Препарат креостом-Т в 0,1% концентрации обладает лечебной активностью при сифункулятозе крупного рогатого скота и удобен в применении.

## 6. ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

В результате проведенных исследований изучена безопасность новых инсектоакарицидных препаратов и рекомендован для ветеринарной практики новый эффективный препарат креостом-Т.

Материалы исследований вошли в «Инструкцию по применению креолина-Х для профилактики и лечения арахно-энтомозов животных» (утверждено Россельхознадзором РФ 29.12.2006 г., регистрационный номер ПВР-5-1.2/0094).

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ильин, В.В. Биохимико-токсикологическое обоснование действия биорекса /В.В. Ильин, Э.К. Рахматуллин //Материалы международного симпозиума «Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний», - Казань, 2005, Ч.1. - С. 223 – 228;
2. Ильин, В.В. Динамика гематологических показателей свиней после воздействия биорекса /В.В. Ильин //Материалы международной научно-практической конференции «Молодежь и наука XXI века», Ч.1, Ульяновск, 2006, - С. 269 – 273;
3. Ильин, В.В. Биохимическое обоснование действия креолина-Х на телят /Э.К. Рахматуллин, В.В. Ильин, Г.В. Аникина //Вестник РАСХН. № 6. – 2007, - С. 66 – 68;
4. Ильин, В.В. Обоснование биохимического эффекта воздействия креолина-Х на свиней /Э.К. Рахматуллин, В.В. Ильин, Г.В. Аникина / /Ветеринарный врач - № 4. – 2007,- С. 77 - 79;
5. Ильин, В.В. Изучение острой токсичности креостома-Т //Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы аграрной науки и образования»,- Ульяновск, 2008,- Том 3.- С. 52 - 54.

ИЛЬИН  
ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
ОЦЕНКА ПРЕПАРАТОВ БИОРЕКСА –ГХ, КРЕОЛИНА –Х И  
КРЕОСТОМА -Т

16.00.04- ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук

---

Подписано в печать 09.12.08  
Формат 60x84/ 16. Усл.1,0  
Тираж 100 экз. Заказ № 217  
Типография УГСХА  
432980, г. Ульяновск, бульвар Новый венец, 1