

На правах рукописи

**ДОВГАНЬ**  
Наталья Борисовна



**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИНСЕКТИЦИДОВ  
СУМИ-АЛЬФА, АДОНИСА И ИХ СМЕСИ**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Троицк – 2003

Работа выполнена в институте ветеринарной медицины  
Федерального государственного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования «Омский государственный  
аграрный университет»

**Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук,  
профессор  
**Герунова Людмила Карповна**

**Официальные оппоненты:** доктор ветеринарных наук,  
профессор  
**Королев Борис Александрович**

кандидат ветеринарных наук,  
доцент  
**Гертман Александр Михайлович**

**Ведущая организация:** Новосибирский государственный  
аграрный университет

Защита диссертации состоится 22 октября 2003г.  
в 10 часов на заседании диссертационного совета Д.220.066.01  
при Уральской государственной академии ветеринарной медицины (457100,  
г. Троицк Челябинской области, ул. Гагарина, 13, тел. 2-53-84, 2-64-75).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Уральской государственной академии ветеринарной медицины

Автореферат разослан 12 сентября 2003 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



**Прокофьева Т.В.**

2003-A  
14970

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Непрерывный рост населения земного шара требует существенного повышения урожайности продовольственных, фуражных и технических культур. Однако все культуры могут поражаться вредителями и болезнями. На сегодняшний день наиболее разработан химический метод защиты растений. Применение пестицидов для предотвращения заболеваний, уничтожения вредителей и увеличения производства продуктов питания и промышленных растений приносит человеческому обществу огромную пользу. В результате применения пестицидов ежегодно удается предотвратить до 50 % потенциальных потерь урожая (В.А. Захаренко, 1998). В обозримом будущем химический метод защиты растений будет занимать доминирующее положение ввиду отсутствия реально обоснованных альтернативных методов защиты.

В 1999 – 2000 г.г. на территории Омской области было отмечено широкое распространение итальянского пруса. В связи с этим во всех хозяйствах области были проведены массовые обработки посевов, сенокосов и пастбищ пестицидами. При проведении обработок широко использовали синтетические пиретроиды, в частности суми-альфа. В 1999 г. хозяйствами Омской области было закуплено 5,5 т суми-альфа. В 2000 г. в связи с массовым расплодом саранчи объемы закупок суми-альфа увеличились до 35,7 т, из них было израсходовано 33 т.

В 2000 г. в хозяйства бесплатно в качестве гуманитарной помощи было поставлено 6,5 т нового инсектицида из группы фенилпиразола – адониса, применяемого специально для борьбы с саранчовыми вредителями.

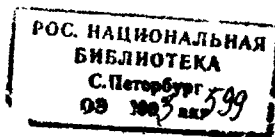
Для повышения эффективности обработок во многих хозяйствах области, по рекомендации областной станции защиты растений, практиковали совместное применение суми-альфа с адонисом методом барьерного опрыскивания или в виде баковых смесей.

В некоторых хозяйствах были отмечены случаи острого отравления и гибели сельскохозяйственных животных, в отдельных хозяйствах установлено хроническое отравление крупного рогатого скота перечисленными инсектицидами.

В настоящее время итальянский прус остается одним из основных вредителей посевов в Омской области, поэтому хозяйства продолжают закупать и применять суми-альфа и адонис.

В связи с вышеизложенным были определены цель и задачи исследований.

**Цель работы** – дать сравнительную токсикологическую оценку и экспериментально обосновать потенциальную опасность суми-альфа – инсектицида из группы синтетических пиретроидов, адониса – инсектицида из группы фенилпиразола и их смеси.



Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- Определить параметры токсичности суми-альфа, адониса и их равнообъемной смеси.
- Сравнить клинические, биохимические и патоморфологические изменения в организме животных при моно- и микстинтоксикациях пестицидами.
- Изучить накопление остаточных количеств адониса и суми-альфа в органах и тканях животных.
- Установить степень риска постинтоксикационных осложнений у потомства.
- Разработать методы лабораторной диагностики и лечения отравлений.

**Научная новизна.** В результате экспериментальных исследований установлен эффект потенцирования токсичности при смешивании адониса и суми-альфа. При остром отравлении суми-альфа и смесью суми-альфа с адонисом преобладают гиперкинетические расстройства, адонисом – признаки угнетения центральной нервной системы с развитием агрессивности в постинтоксикационном периоде. При интоксикации адонисом характерным является развитие септических процессов. На основании экспериментальных данных доказано, что изменения в крови наиболее ярко выражены у животных при внутриутробной интоксикации пестицидами, особенно смесью суми-альфа и адониса.

Выявлено, что при остром отравлении крыс максимальные количества препаратов и их метаболитов обнаруживаются в печени и легких, а при хроническом – в головном мозге и сердечной мышце. Установлено проникновение изучаемых инсектицидов через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры, выделение их с молоком лактирующих самок, накопление в органах и тканях плода.

Обосновано негигиенное влияние пестицидов на рост и развитие потомства с увеличением процента постнатальной смертности. Однократное воздействие и хроническая интоксикация животных изучаемыми инсектицидами приводят к увеличению случаев мертворождаемости.

В объектах окружающей среды, в органах и тканях экспериментальных животных суми-альфа и адонис образуют 8 сходных по хроматографической характеристике метаболитов. Среди качественных реакций наиболее информативной является реакция с 0,5 % раствором бромфенолового синего в ацетоне.

Доказано положительное влияние энтеросорбента зоокарба на организм коров, подвергшихся хронической интоксикации адонисом и суми-альфа.

**Практическая ценность.** Материалы исследований представляют определенную ценность для оптимизации гигиенических регламентов применения суми-альфа, адониса и их смеси. Установленные морфологические и биохимические изменения в крови, разработанные качественные реакции и отмеченные особенности клинического течения и картины вскрытия могут быть использованы в дифференциальной диагностике отравлений. Результаты исследований по определению терапевтической эффективности энтеросорбции при хронической интоксикации коров использованы при разработке Временного наставления по применению энтеросорбента углеродного зоокарба (от 19. 02. 02. № 13-4-03/0332). Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре фармакологии и токсикологии института ветеринарной медицины ОмГАУ.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Суми-альфа и адонис являются высокотоксичными соединениями, при смешивании которых отмечается эффект потенцирования токсичности.
2. Клинические признаки отравления суми-альфа более выражены, чем при отравлении адонисом. Патоморфологические изменения при моно- и микст-интоксикациях носят однонаправленный характер с преобладанием септических процессов при отравлении адонисом. Картина крови характеризуется кратковременной эозинофилией, диспротеинемией, повышением активности сывороточных трансаминаз, что особенно ярко проявляется у потомства крыс, подвергнутых острой и хронической интоксикации. В отдаленном периоде риск постинтоксикационных осложнений у потомства возрастает.
3. Суми-альфа и адонис образуют в органах и тканях животных 8 метаболитов, из которых с неизменным постоянством обнаруживается метаболит с  $R_f = 0,33 \pm 0,01$ . Пестициды и продукты их биотрансформации проникают через плацентарный барьер и выделяются с молоком, что негативно отражается на развитии потомства.
4. При комплексной диагностике отравлений адонисом, суми-альфа и их смесью целесообразно проведение энтеросорбции с применением зоокарба, что способствует нормализации клинического статуса и некоторых биохимических показателей сыворотки крови животных, активизирует биотрансформацию и элиминацию инсектицидов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях Омского государственного аграрного университета в 2002-2003 г.г., Международной конференции ветеринарных фармакологов и токсикологов, посвященной 125-летию Н.А. Сохественского (Казань, 2001), 14-ой и 15-ой Международных межвузовских научно-практических конференциях «Новые фармакологические средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2002; 2003), Международной научной конферен-

ции, посвященной 40-летию ИВМ АГАУ «Достижения ветеринарной медицины – XXI веку» (Барнаул, 2002), Всероссийской научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии (Казань, 2002), региональной научно-практической конференции «Повышение качества жизни – основа устойчивого развития региона» (Омск, 2003), региональной научной конференции молодых ученых аграрных вузов Сибирского федерального округа (Омск, 2003).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 148 страницах компьютерного набора и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и приложение. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 21 рисунком, в том числе 10 фотографиями. Список литературы включает 163 работы, в том числе 95 отечественных и 68 зарубежных авторов.

## **2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материал и методы исследований**

Тема диссертации является разделом плановой научно-исследовательской работы кафедры фармакологии и токсикологии института ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета «Фармакотоксикологическая оценка новых лекарственных средств и пестицидов», имеющей номер государственной регистрации № 01.2.00103080.

Экспериментальная работа выполнена в лаборатории кафедры фармакологии и токсикологии ИВМ ОмГАУ. Отдельные исследования проведены в химико-токсикологическом отделе Омской областной ветеринарной лаборатории, в СПК «Максимовское» Щербакульского района и СПК «Пришиб» Азовского района Омской области в период с июля 2000 г. по март 2003 г.

В эксперименте использовали 5 %-ный концентрат эмульсии эсфенвалерата, торговое название – «Суми-альфа» (производитель – Сумитомо Кэмикал Ко., ЛТД, Япония) и 4%-ный концентрат эмульсии фипровила, торговое название – «Адонис» (производитель – Рон-Пуленк, Франция), а также смесь этих пестицидов в соотношении 1:1. Смешивание адониса и сумиальфа проводили непосредственно перед применением.

Исследования проведены на 25 лабораторных белых мышах, 279 лабораторных беспородных крысах, 18 коровах породы англер в возрасте 3-х лет. Мышей и крыс содержали в специальном помещении кафедры, их кормление осуществляли согласно нормам рациона для лабораторных жи-

вотных (Г.Е. Батрак, А.М. Кудрин. 1979). Коровы получали стандартный рацион в условиях хозяйства.

За животными вели систематическое наблюдение, за две недели до начала каждого опыта проводили клиническое обследование по общепринятой методике. В опытах использовали только клинически здоровых животных.

В ходе эксперимента по установлению токсических и летальных доз суми-альфа, адониса и их смеси отмечали степень проявления клинических признаков интоксикации в зависимости от дозы, а также время наступления гибели или исчезновения симптомов отравления. ЛД<sub>50</sub> определяли методом наименьших квадратов (Л.К. Герунова, Л.З. Шрайбер, 2000).

Морфологические и биохимические исследования крови и сыворотки проводили до начала опытов, несколько раз в течение и в конце каждой опытной серии.

Лейкограмму устанавливали общепринятыми методами. Гемоглобин определяли с помощью набора реагентов Клини Тест-Гем К (научно-производственный центр Эко-сервис, Санкт-Петербург), общий белок - с помощью рефрактометра "РЛ-3", альбумины, альфа-, бета- и гамма-глобулины сыворотки крови - нефелометрическим методом. Глюкозу в крови определяли орто-толуидиновым методом с помощью набора реагентов Клини Тест-Гот (научно-производственный центр Эко-сервис, Санкт-Петербург), аспартат- и аланинаминотрансферазы - по методу Райтмана-Френкеля с помощью наборов реагентов Клини Тест - АЛТ и Клини Тест - АСТ (научно-производственный центр Эко-сервис, Санкт-Петербург). Кальций определяли комплексометрическим методом по Уилкинсону, неорганический фосфор - по В.Ф. Коромыслову и Л.А. Кудрявцевой, каротин - фотометрическим методом (Лабораторные исследования в ветеринарии, 1991).

Изучение закономерностей распределения, накопления и длительности выделения суми-альфа и адониса из организма животных с определением их остаточных количеств проводили с использованием модифицированного нами метода тонкослойной хроматографии.

Влияние изучаемых инсектицидов на потомство крыс оценивали на основании общей жизнеспособности (двигательная активность, наличие сосательного рефлекса, поведенческие реакции), показателей развития (открытие ушей, появление волосяного покрова, прорезывание зубов, открытие глаз), метрических показателей (пропорциональность роста и динамика массы тела). Пропорциональность роста определяли по отношению длины тела к длине хвоста.

Изучение патоморфологической картины органов и тканей у павших и убитых в ходе опыта животных проводили по общепринятым методикам

на кафедре патологической анатомии института ветеринарной медицины ОмГАУ при консультативной помощи профессора В.И.Герунова.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере IBM PC Celeron 333 с использованием табличного процессора Microsoft Excel (М. Додж и др., 1997).

## **2.2. Клиническая картина и патоморфологические изменения у животных при отравлении адонисом, суми-альфа и их смесью**

Установлено, что ЛД<sub>50</sub> эмульгирующего концентрата суми-альфа для лабораторных крыс составляет  $79,4 \pm 13,1$  мг/кг, а ЛД<sub>50</sub> эмульгирующего концентрата адониса для лабораторных крыс –  $144,8 \pm 8,2$  мг/кг. Доказано потенцирование токсического эффекта при смешивании адониса и суми-альфа – ЛД<sub>50</sub> смеси составляет  $36,6 \pm 4,4$  мг/кг. Клиническая картина острого отравления суми-альфа и смесью суми-альфа с адонисом характеризуется угнетением после введения препаратов, гиперсаливацией, повышением диуреза. С течением времени появляются дрожь, судороги с развитием хореоатетозных приступов. Гибель животных преимущественно наступала в течение первых суток. Клиническая картина острого отравления адонисом не имеет выраженных особенностей. Через несколько минут после введения препарата у всех животных развивается угнетение, заметна пилоэрекция. Гибель животных наступает на 2-4 сутки. У выживших крыс развивается агрессивность.

При вскрытии павших крыс обнаруживали застойную гиперемию паренхиматозных органов, отек и гиперемию головного мозга и легких. Для отравления смесью было характерно острое расширение желудка. При вскрытии животных, перенесших острую интоксикацию, отмечали отек и застойную гиперемию головного мозга, зернистую и зернисто-жировую дистрофию печени. В желудочно-кишечном тракте отмечены признаки катарального воспаления. При отравлении адонисом и смесью препаратов в легких наблюдали очаги гнойного воспаления.

Хроническую интоксикацию крыс вызывали ежедневным введением суми-альфа, адониса и их смеси в дозах, равных  $1/100$  ЛД<sub>50</sub>, в течение 4-х месяцев. У опытных животных отмечали выпадение волос, снижение привесов. У животных, получавших суми-альфа, отмечали повышение рефлекторной возбудимости, при отравлении адонисом – состояние депрессии. В группе крыс, получавших смесь, через 2 и 3,5 месяца после начала эксперимента погибли две крысы.

При патологоанатомическом исследовании специфических признаков хронического отравления не установлено. Отмечали кровоизлияния и дистрофические изменения в печени, гиперемию и отек головного мозга.



расширение сердца. У крыс, подвергавшихся хронической интоксикации адонисом, отмечена гиперемия слизистой оболочки желудка.

### **2.3. Влияние суми-альфа и адониса на жизнеспособность и развитие потомства крыс**

При однократном введении суми-альфа, адониса и их смеси беременным самкам крыс в дозе  $1/5$  ЛД<sub>50</sub> влияние пестицидов на потомство выражено как в первом, так и во втором поколениях.

Среди крысят первого поколения, родившихся от самок, которые получили суми-альфа и адонис в отдельности, случаев гибели не отмечено. В первом поколении крысят от самок, получивших смесь суми-альфа с адонисом, мы наблюдали случаи мертворождения и постнатальной гибели. У первого поколения от крыс, получивших суми-альфа и смесь суми-альфа с адонисом, отмечено наличие внешних аномалий развития в виде подкожных геморрагий. Помимо этого отмечены такие показатели отставания в развитии крысят первого поколения, как более позднее появление резцов у всех крысят (отставание на 3-4 дня), а у потомства крыс, получивших смесь, – задержка отлипания ушных раковин (1 день), появления волос (1 день) и открытия глаз (2 дня).

У крысят наблюдали неравномерность в темпах наращивания массы. Крысята от самок, получавших суми-альфа, при рождении имели массу ниже, чем крысята контрольной группы, но уже через неделю этот показатель в группе был достоверно выше, чем у контрольных крысят. Через месяц снова отмечено отставание опытных крысят, сохраняющееся до окончания эксперимента. Поколение же крыс, получавших адонис, при рождении имело массу выше контрольного показателя. Через месяц этот показатель в опытной группе был достоверно ниже массы интактных крысят. В дальнейшем отставание в росте у крысят этой группы наблюдали до конца эксперимента. Масса крысят от самок, получивших смесь суми-альфа и адониса, на протяжении всего периода наблюдения была ниже массы контрольных крысят.

Во втором поколении крысят от самок крыс, получавших адонис и смесь адониса с суми-альфа, отмечены случаи мертворождения. Индекс выживаемости был снижен только в группе крысят от самок, получивших смесь инсектицидов. Подкожные геморрагии наблюдали во всех опытных группах крысят второго поколения. Наибольший процент встречаемости данной аномалии развития отмечен у крысят от самок, затравленных смесью изучаемых инсектицидов. Также у крысят второго поколения зафиксированы задержка в отлипании ушных раковин и появлении волосяного покрова (крысята от самок, получавших смесь), прорезывании зубов (у всех опытных крысят) и открытии глаз (крысята от самок, получивших адонис и смесь адониса и суми-альфа).

Крысята второго поколения от крыс, получавших суми-альфа, при рождении

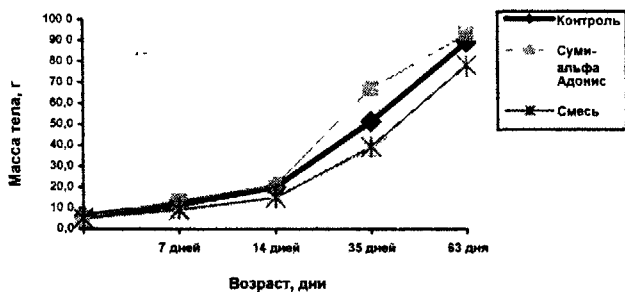


Рис 1 Масса тела крысят второго поколения при интоксикации самок на 18-20 сутки беременности

имели массу тела ниже массы контрольных крысят, но уже через неделю этот показатель был выше контрольного. И далее на протяжении всего периода наблюдения крысята этой группы имели более высокие показатели массы тела, чем крысята

из группы контроля. Масса же крысят второго поколения от крыс, получавших адонис и смесь адониса с суми-альфа, на протяжении всего опытного периода была ниже массы контрольных крыс. Следует отметить, что в группе крысят от самок, получавших адонис, отставание в массе было статистически достоверным в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

Во внутренних органах новорожденных крысят, подвергшихся однократному воздействию суми-альфа, адонисом и их смесью в период внутриутробного развития, обнаружены метаболиты с  $Rf=0,33 \pm 0,01$  и  $Rf = 0,36 \pm 0,01$ .

При хроническом отравлении самок малыми дозами препаратов было также выражено влияние на потомство. У крысят, подвергавшихся хронической внутриутробной интоксикации суми-альфа и адонисом, гибели в первые дни жизни не наблюдали. В группе крысят от самок, получавших смесь, на второй день жизни погибли 3 крысенка. При осмотре новорожденных у двух крысят, родившихся от самок, получавших суми-альфа, отмечены подкожные геморрагии. Такие же внешние аномалии развития отмечены и у двух крысят, подвергавшихся внутриутробному воздействию смеси инсектицидов. В группе крысят, подвергавшихся воздействию суми-альфа, один крысенок пал в возрасте 62-х суток.

При оценке специфических показателей развития крысят отмечено отставание опытных животных от контрольных. У крысят, подвергавшихся воздействию суми-альфа, такие показатели, как отлипание ушных раковин и появление волосяного покрова, не отличались от аналогичных показателей в контроле — 3-й и 6-й дни соответственно. Но при этом мы отмечали задержку появления резцов у опытных крысят (12-й — 13-й дни против 10-ого — 11-ого

дней в контроле). Глаза открывались на 17-й день, в то время как в контроле открытие глаз происходило на 15 - 16-й дни жизни. У крысят, подвергавшихся действию адониса, также отмечали задержку в появлении резцов и открытии глаз на один день. Крысята от самок, получавших смесь, отставали от контрольных животных по всем выше перечисленным показателям. Отлипание ушей у большинства крысят происходило на 3-й день, но у некоторых животных - на 4-й день; появление волосяного покрова у большинства крысят отмечали через 7 дней после рождения, появление резцов - через 14 дней и открытие глаз - через 17 дней.

В первый день после рождения во внутренних органах опытных крысят обнаружены следы препаратов и их метаболиты с  $Rf_1=0,08\pm 0,01$ ;  $Rf_4=0,33\pm 0,01$ ;  $Rf_5=0,36\pm 0,01$ ;  $Rf_7=0,85\pm 0,01$  и  $Rf_8=0,97\pm 0,01$ , что свидетельствует о прохождении данных инсектицидов и их метаболитов через плаценту. В содержимом желудка крысят-молочников обнаружены метаболиты, идентичные предыдущим.

#### 2.4. Картина крови у половозрелых крыс и потомства первого поколения при хронической интоксикации пестицидами

Биохимические показатели являются весьма чувствительным тестом для обнаружения различных патологических состояний организма.

Абсолютное содержание общего белка в сыворотке крови крыс при хронической интоксикации пестицидами во всех опытных группах было достоверно выше аналогичного контрольного показателя. При этом наибольшее увеличение количества общего белка – на 10,2 % - зафиксировано у

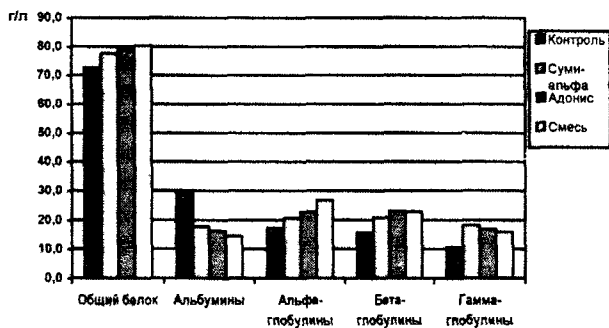


Рис. 2. Содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови крыс при хронической интоксикации

крыс, получавших смесь суми-альфа с адонисом.

У крыс, получавших суми-альфа, по сравнению с контролем отмечено повышение абсолютного содержания альфа-глобулинов на 19,9 %, бета-глобулинов и гамма-глобулинов на 33,4 % и 71,3 % соответственно,

содержание альбуминов при этом было ниже аналогичного контрольного

показателя на 38,9 %. У крыс, получавших адонис, отмечено снижение содержания альбуминов на 44,5 % в сравнении с контролем, а уровень альфа-, бета- и гамма-глобулинов повышался на 32,2; 47,3 и 58,9 % соответственно.

В сыворотке крови крыс, получавших смесь инсектицидов, наблюдали наиболее резкое снижение содержания альбуминов – до  $14,75 \pm 2,59$  г/л, что ниже контрольного показателя на 49,4 %. В этой же группе наблюдается и самое резкое среди всех опытных групп повышение количества альфа-глобулинов – на 54,9 % в сравнении с контролем. Концентрация бета-глобулинов в сыворотке крови данных животных повышалась на 45,6 % и была равна  $22,79 \pm 0,76$  г/л, а концентрация гамма-глобулинов повысилась до  $15,88 \pm 0,76$  г/л, то есть на 49,1 % (рис. 2).

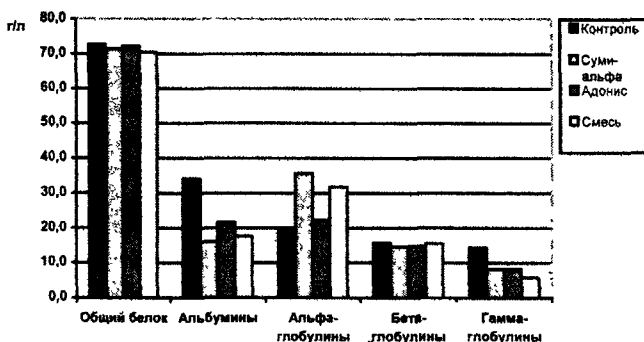


Рис. 3. Содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови крысят первого поколения при хронической интоксикации их родителей пестицидами

Уровень общего белка в сыворотке крови крысят первого поколения практически не отличался от такового у контрольных животных, но соотношение белковых фракций заметно изменилось (рис. 3).

Концентрация альбуминов в крови крысят от самок, получавших суми-альфа, снизилась на 61,8 %, в крови крысят от самок, получавших адонис, – на 37 % и на 48,4 % - в крови крысят от самок, получавших смесь суми-альфа с адонисом. Количество альфа-глобулинов при этом резко повысилось у крысят, подвергнутых внутриутробной интоксикации суми-альфа и смесью суми-альфа с адонисом, – на 85,2 и 64,8 % соответственно. У крысят от самок, получавших адонис, этот показатель возрос лишь на 15 %. У всех опытных животных отмечено незначительное повышение концентрации бета-глобулинов.

При этом содержание гамма-глобулинов в сыворотке крови всех опытных крысят резко снизилось в отличие от их родителей. Максимальное понижение концентрации гамма-глобулинов в крови – на 59,6 % - отмечено у крысят от самок, подвергавшихся хронической интоксикации смесью инсектицидов адониса и суми-альфа.

О нарушении углеводного обмена свидетельствует снижение концентрации глюкозы в крови половозрелых животных и у потомства от крыс.

получавших суми-альфа и адонис в отдельности, при увеличении этого показателя у крысят, подвергшихся хронической внутриутробной интоксикации смесью. Активность сывороточных трансаминаз возрастала во всех опытных группах. При этом у крыс, непосредственно подвергавшихся отравлению, отмечено более резкое повышение активности аланинаминотрансферазы. У крысят, в отличие от их родителей, отмечено более резкое повышение активности аспаратаминотрансферазы, особенно в группах, подвергшихся внутриутробной интоксикации адонисом и смесью суми-альфа с адонисом (табл. 1).

Таблица.1. Активность трансаминаз в сыворотке крови половозрелых крыс и их потомства при хронической интоксикации пестицидами (n= 4)

Группы Показатели	Контроль животные	Опытные животные:					
		половозрелые крысы:			потомство первого поколения:		
		суми-альфа	адонис	смесь	суми-альфа	адонис	смесь
Активность АЛТ, мкмоль/(ч·мл)	2,24 ± 0,42	3,87 ± 0,46*	2,88 ± 0,15	4,21 ± 0,38**	3,02 ± 0,24**	2,95 ± 0,21*	3,07 ± 0,32**
Активность АСТ, мкмоль/(ч·мл)	2,07 ± 0,31	3,11 ± 0,33*	2,67 ± 0,48	2,76 ± 0,43	3,05 ± 0,11*	3,11 ± 0,23*	3,77 ± 0,24*

Примечание: \* -  $P \leq 0,05$ ; \*\* -  $P \leq 0,01$

При исследовании мазков крови у крыс, непосредственно подвергавшихся затравке суми-альфа, адонисом и их смесью, отмечено увеличение количества крупноядерных лимфоцитов с широкой цитоплазмой. При этом количество малых лимфоцитов снижалось уже через месяц после начала опыта. В первую неделю эксперимента у опытных крыс отмечено увеличение количества эозинофилов в периферической крови, но через 2 месяца при ежедневной затравке количество эозинофильных клеток снизилось до фоновых показателей. Также у опытных животных отмечено преобладание в крови палочкоядерных форм нейтрофилов над сегментоядерными и практиче-

ски полное отсутствие юных нейтрофилов. Особенно четко данная тенденция прослеживается в группе крыс, получавших смесь инсектицидов. Следует отметить появление в крови опытных животных полисегментоядерных нейтрофилов и крупных недифференцируемых клеток с уродливыми ядрами.

## 2.5. Накопление суми-альфа, адониса и их метаболитов в органах и тканях животных

Методом тонкослойной хроматографии было исследовано свыше 350 проб органов и тканей коров, крыс, мышей, кормов растительного происхождения и прочих объектов окружающей среды. Нами отмечено, что многолетнее использование синтетических пиретроидов и интенсивное применение фипронила и его производных в течение нескольких последних лет, способность этих веществ к миграции по пищевым цепям, проникновению через плацентарный барьер – все это способствовало созданию устойчивого фона загрязнения объектов окружающей среды остаточными количествами этих пестицидов.

При произвольном отборе проб в большинстве из них выявляются следовые количества метаболитов адониса и суми-альфа. С неизменным постоянством обнаруживается метаболит с  $Rf = 0,33 \pm 0,01$ , часто встречается метаболит с  $Rf = 0,97 \pm 0,01$ .

Нами установлено, что при разложении *in vitro* и *in vivo* активных веществ адониса и суми-альфа образуются соединения, имеющие сходные хроматографические характеристики.

Всего в результате исследований в органах и тканях животных и объектах окружающей среды нами выделено 8 метаболитов:  $Rf_1 = 0,08 \pm 0,01$ ;  $Rf_2 = 0,15 \pm 0,01$ ;  $Rf_3 = 0,2 \pm 0,01$ ;  $Rf_4 = 0,33 \pm 0,01$ ;  $Rf_5 = 0,36 \pm 0,01$ ;  $Rf_6 = 0,72 \pm 0,01$ ;  $Rf_7 = 0,85 \pm 0,01$ ;  $Rf_8 = 0,97 \pm 0,01$ . Следует отметить, что при помощи тонкослойной хроматографии не представляется возможным идентифицировать метаболиты, характерные для адониса или суми-альфа. Установлено, что метаболит с  $Rf_5 = 0,36 \pm 0,01$  преобладает у суми-альфа, метаболит с  $Rf_8 = 0,97 \pm 0,01$  – у адониса, метаболит с  $Rf_4 = 0,33 \pm 0,01$  встречается во всех пробах.

При остром отравлении крыс максимальное накопление пестицидов происходит в печени и легких. При хронической интоксикации животных суми-альфа и адонис преимущественно депонируются в головном мозге и миокарде.

Среди качественных реакций на суми-альфа и адонис наибольшей информативностью обладает реакция с 0,5 %-ным раствором бромфенолового синего в ацетоне, дающим характерное стойкое окрашивание как с суми-альфа, так и с адонисом.

## 2.6. Применение зоокарба при хронической интоксикации коров адонисом и суми-альфа

Эксперимент проведен в хозяйстве, где предварительно был поставлен диагноз – хроническое отравление инсектицидами суми-альфа и адонисом. Для коррекции последствий хронической интоксикации дойным коровам опытной группы вводили зоокарб в течение 10-ти дней в дозе 0,2 г/кг дважды в день. Контролем служила группа коров, не подвергавшихся энтеросорбции.

Фоновые биохимические показатели свидетельствуют о том, что уровень каротина в сыворотке крови животных данного хозяйства был ниже нормативных показателей. Через 10 суток эксперимента концентрация каротина, кальция и фосфора в сыворотке крови опытных коров снизилась в сравнении с контрольным показателем, что, по-видимому, обусловлено неселективностью сорбента. Клинические признаки гиповитаминоза и нарушения минерального обмена у животных при этом мы не отмечали.

У опытных животных при снятии фоновых показателей отмечена диспротеинемия со снижением содержания гамма-глобулинов в сыворотке и повышением концентрации альбуминов (табл. 2). Это может быть свидетельством нарушения иммунологической реактивности у коров данного хозяйства вследствие их хронической интоксикации пестицидами.

Таблица 2. Содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови коров при использовании зоокарба (n = 4)

Показатели	Опытная группа		
	Фон	Через 5 суток	Через 10 суток
Общий белок, г/л	78,66±2,8	74,8±1,5	75,58±2,7
Альбумины, г/л	32,0±1,66	23,91±1,37*	23,91±1,15*
α-глобулины, г/л	11,63±0,71	14,88±1,39	14,07±0,68*
β-глобулины, г/л	24,46±0,61	18,76±1,36*	19,89±1,23*
γ-глобулины, г/л	11,44±0,65	17,17±0,64**	17,17±0,57**

Примечание: \* - P ≤ 0,05; \*\* - P ≤ 0,01.

Уже через 5 дней после применения зоокарба в сыворотке крови животных отмечено достоверное повышение содержания гамма-глобулинов, концентрация альбуминов при этом снизилась, что является благоприятным прогностическим признаком. Подобной тенденции в контрольной группе животных не отмечали.

Клинический статус коров опытной группы был удовлетворительным, у них активизировался жвачный период, повысилась поедаемость корма, нормализовалась консистенция кала.

По окончании опыта были проведены хроматографические исследования сыворотки крови и молока животных опытной и контрольной групп. Отмечено значительное снижение содержания остатков пестицидов в сыворотке и молоке коров после энтеросорбции.

Приведенные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии энтеросорбента зоокарба на организм коров, подвергшихся хронической интоксикации инсектицидами. Уменьшение остатков адониса и суми-альфа в сыворотке крови и молоке свидетельствует о целесообразности применения энтеросорбции как метода детоксикации.

### 3. ВЫВОДЫ

1. Суми-альфа ((S)- $\alpha$ -циано-3-феноксibenзил (S)-2-(4-хлорфенил)-3-метилбутират) и адонис (( $\pm$ )-5-амино-1-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-2,6-дихлор-п-толил)-4-трифторметилсульфенилпиразол-3-карбонитрил) по параметрам токсичности относятся к высокотоксичным соединениям. ЛД<sub>50</sub> суми-альфа по действующему веществу для беспородных лабораторных крыс составляет  $79,4 \pm 13,1$  мг/кг, ЛД<sub>50</sub> адониса –  $144,8 \pm 8,2$  мг/кг. Смесь суми-альфа и адониса в соотношении 1:1 по параметрам токсичности относится к сильнодействующим ядовитым соединениям, ЛД<sub>50</sub> для крыс составляет  $36,6 \pm 4,4$  мг/кг.
2. В клинической картине острого отравления животных суми-альфа и смесью суми-альфа с адонисом преобладают признаки возбуждения центральной нервной системы с развитием хореоатетозных приступов и тонических судорог. Острое отравление адонисом характеризуется угнетением центральной нервной системы с развитием летального исхода через 2-4 суток после отравления. У животных, перенесших интоксикацию, отмечаются повышенная возбудимость и агрессивность. При хронической интоксикации суми-альфа вызывает повышение рефлекторной возбудимости, адонис – состояние депрессии.
3. Патоморфологическая картина при интоксикации адонисом, суми-альфа и их смесью характеризуется преимущественно сосудистыми расстройствами и дистрофическими изменениями в паренхиматозных органах. Адонис при моно- и микст-интоксикации провоцирует развитие септических процессов.
4. Хроническое отравление инсектицидами сопровождается переходящей эозинофилией и сдвигом нейтрофильного ядра влево. В крови появляются крупные недифференцируемые клетки. На фоне нарушения углеводного и белкового обменов повышается активность сывороточных трансаминаз.
5. Хроническая интоксикация животных суми-альфа, адонисом и их смесью, а также однократное введение указанных инсектицидов беремен-



ным самкам крыс в дозе  $1/5$  ЛД<sub>50</sub> приводят к рождению ослабленного потомства и повышению мертворождаемости. У крысят отмечается отставание в развитии от контрольных животных, нарушается пропорциональность роста. Постнатальная смертность возрастает.

6. Однократное и хроническое внутриутробное воздействие инсектицидов приводит к снижению в крови крысят концентрации глюкозы и гемоглобина, в сыворотке крови снижается содержание общего белка, альбуминов и гамма-глобулинов, особенно при отравлении смесью пестицидов. Характерным является повышение активности аланинаминотрансферазы при однократном воздействии и аспартатаминотрансферазы – при хронической внутриутробной интоксикации.
7. При остром отравлении крыс максимальное накопление пестицидов происходит в печени и легких. При хронической интоксикации животных суми-альфа и адонис преимущественно депонируются в головном мозге и сердце. Проникая через плацентарный барьер, препараты и их метаболиты накапливаются в органах и тканях плода. Установлено выделение инсектицидов с молоком.
8. В органах и тканях животных, а также в объектах окружающей среды адонис и суми-альфа образуют 8 метаболитов, идентичных по хроматографическим характеристикам, однако метаболит с  $Rf=0,36\pm 0,01$  преобладает у суми-альфа, метаболит с  $Rf = 0,97 \pm 0,01$  – у адониса, метаболит с  $Rf = 0,33 \pm 0,01$  встречается во всех пробах. Среди качественных реакций на суми-альфа и адонис наибольшей информативностью обладает реакция с 0,5 %-ным раствором бромфенолового синего в ацетоне.
9. Применение энтеросорбента углеродного зоокарба при хроническом отравлении адонисом и суми-альфа и накоплении их остатков в органах и тканях животных способствует нормализации клинического статуса и биохимических показателей сыворотки крови, активизирует биотрансформацию и элиминацию пестицидов.

#### 4. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях профилактики отравлений животных адонисом и суми-альфа необходимо учитывать эффект потенцирования токсичности при совместном их применении.
2. Целесообразно оптимизировать регламенты применения синтетических пиретроидов и производных фенилпиразола в растениеводстве и животноводстве, учитывая их потенциальную опасность и способность к миграции по пищевым цепям.
3. Клинико-морфологические признаки отравлений, биохимические тесты и разработанные качественные реакции целесообразно использо-

вать в комплексной диагностике острых и хронических отравлений животных.

4. Результаты испытания терапевтической эффективности энтеросорбции при хронической интоксикации суми-альфа и адонисом включены во Временное наставление по применению энтеросорбента углеродного зоокарба № 13-4-03/0332, утвержденное 19.02.2002 Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации.

## СПИСОК

### опубликованных работ по теме диссертации

1. Герунова Л.К., Бойко Т.В., Довгань Н.Б. Случай отравления крупного рогатого скота при использовании пестицидов для борьбы с саранчовыми // Материалы Международной конференции ветеринарных фармакологов и токсикологов, посвященной 125-летию Сошестввенского Н.А. – Казань, 2001. – С. 32-34.
2. Довгань Н.Б., Игнатова А.Ю. Клинические и патоморфологические изменения у крыс при остром отравлении суми-альфа в условиях эксперимента // Новые фармакологические средства в ветеринарии: Материалы 14-ой Междунар. межвуз. науч.-практ. конф. – СПб., 2002. – С. 128-129.
3. Бойко Т.В., Довгань Н.Б. Накопление адониса и суми-альфа в растениях и организме животных при интенсивном использовании в сельском хозяйстве // Достижения ветеринарной медицины – XXI веку: Материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 40-летию ИВМ АГАУ. – Барнаул, 2002. – ч. 1. – С. 106-107.
4. Применение зоокарба при хронической интоксикации пестицидами / Герунова Л.К., Довгань Н.Б., Пьянова Л.Г., Малошевич В.Э. // Материалы Всероссийской научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. – Казань, 2002. – ч. 2. – С. 88-89.
5. Довгань Н.Б. Влияние острой интоксикации пестицидами в период беременности на потомство крыс // Новые фармакологические средства в ветеринарии: Материалы 15-ой Междунар. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 300-летию Санкт-Петербурга. – СПб., 2003. – С. 115-116.
6. Довгань Н.Б. Накопление инсектицидов адониса и суми-альфа в объектах окружающей среды и организме животных // Повышение качества жизни – основа устойчивого развития региона: Материалы регион. науч.-практ. конф. – Омск, 2003. – С. 316-317.
7. Довгань Н.Б. Изменение некоторых показателей крови у половозрелых крыс и их потомства при хронической интоксикации суми-альфа, адонисом и их смесью // Вестник ОмГАУ. – 2003. – № 2. – С. 52-54.

На правах рукописи

**ДОВГАНЬ  
Наталья Борисовна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИНСЕКТИЦИДОВ  
СУМИ-АЛЬФА, АДОНИСА И ИХ СМЕСИ**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата ветеринарных наук**

Троицк – 2003

Лицензия ЛР №020074

---

Сдано в набор 01.09.2003  
Подписано в печать 29.08.2003  
Формат 84 x 108 /16. Гарнитура Times New Roman.  
Усл.печ.л. 1,00. Бумага офсетная.  
Способ печати – оперативный.  
Тираж 100 экз.

Отпечатано с оригинал-макета  
в типографии ООО «Вариант-Сибирь»  
644007, г.Омск, ул.Яковлева,5. Тел./факс: 250-354

2003-A

14970

14970