

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АНТИКОКЦИДИЙНОГО ПРЕПАРАТА ДЕКВИКОКС НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

КАШКОВСКАЯ Людмила Михайловна, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова

БАЛЫШЕВ Андрей Владимирович, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений

ОРОБЕЦ Владимир Александрович, Ставропольский государственный аграрный университет

ФЕДОРОВ Иван Александрович, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова

Общепринятой практикой при профилактике и лечении эймериозов у кур является применение антикокцидийных препаратов. Изучены параметры острой токсичности антикокцидийного препарата Деквикокс на лабораторных животных. Установлено, что LD_{50} препарата Деквикокс при пероральном введении мышам и крысам превышает дозы 6579 и 7222 мг/кг массы животного соответственно. Согласно общепринятой гигиенической классификации Деквикокс относится к 4-му классу опасности – вещества малоопасные.

Введение. Уникальные приспособленческие механизмы простейших из рода *Eimeria* провоцируют возникновение вспышек эймериозной инвазии. Причина этого – способность эймерий достаточно быстро формировать устойчивость к антикокцидийным препаратам и передавать ее по наследству [1–3, 6]. Сложившиеся условия диктуют необходимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий путем разработки новых высокоэффективных антикокцидийных препаратов.

Так, компанией НИТА-ФАРМ разработан и предложен для решения проблем эймериоза антикокцидийный препарат Деквикокс. Действующим веществом препарата является декоквинат, который активен в отношении спорозоитов эймерий: блокируя перенос электронов в митохондриях паразитов, препятствует их развитию. Препарат при пероральном применении оказывает действие в основном в пищеварительном канале, то есть непосредственно в очаге размножения эймерий.

Несмотря на низкую токсичность современных кокцидиостатиков, существует потенциальная опасность при их применении, особенно при длительном использовании. Поэтому знание фармакологических параметров лекарственного препарата имеет

большое значение для практикующего ветеринарного врача.

Цель исследования – оценка токсикологических свойств противэймериозного препарата Деквикокс на лабораторных животных.

Методика исследований. Исследования проводили на базе вивария ВНИИП им. К.И. Скрябина. Изучали параметры токсичности: на первом этапе острой, на втором этапе – субхронической.

Для изучения острой токсичности сформировали опытные и контрольные группы белых беспородных мышей-самцов массой 18–21 г; а также белых беспородных крыс-самцов массой 205–230 г. В каждой группе находилось по 10 особей мышей и 6 особей крыс. Животных распределяли по группам рандомизированно.

Выбор доз, кратности и методов введения препарата определяли в соответствии с существующими руководствами [4, 5]. На мышах и крысах опытных групп испытывали различные дозы препарата Деквикокс (табл. 1), который вводили животным однократно с помощью внутрижелудочного зонда. Животным контрольной группы вводили питьевую воду.

Хроническую токсичность препарата Деквикокс изучали на 40 крысах-самцах исходной массой 180–200 г, сформированных в



Дозы препарата Деквикокс в «остром» опыте

Группа	Доза, мг/кг	Доза, мл/10 г
Мыши		
1-я опытная	6579	0,25
2-я опытная	5263	0,20
Контрольная	Н ₂ О (питьевая)	0,25
Крысы		
1-я опытная	7222	2,5
2-я опытная	5778	2,0
Контрольная	Н ₂ О (питьевая)	2,5

3 опытные и 1 контрольную группы по 10 голов в каждой.

Испытуемый препарат вводили крысам опытных групп в дозах (табл. 2), кратных максимальной дозе, полученной в «остром» опыте, ежедневно в течение 90 суток с помощью внутрижелудочного зонда. Животные контрольной группы служили интактным контролем и препаратов не получали.

Для всех данных были подсчитаны средние значения и стандартная ошибка среднего (критерий Фишера, 0,05 пороговая вероятность, критерий Стьюдента, приближение Крамера-Уэлча, 0,05 пороговая вероятность).

Результаты исследований. В ходе исследований в «остром» опыте признаков интоксикации у мышей и крыс опытных групп после однократного введения Деквикокса выявлено не было. Результаты перорального введения препарата мышам обобщены в табл. 3.

Результаты взвешивания животных опытных групп в течение опыта статистически значимых изменений массы тела по сравнению с контрольными аналогами не показали (рис. 1, 2).

В ходе анализа данных динамики массы тела животных не выявлено достоверной разницы между показателями процента прироста живой массы у особей опытных групп по сравнению с контролем (табл. 4).

Следует отметить, что дозы 0,25 мл на 10 г массы тела мыши и 2,5 мл на 100 г массы тела крысы являются максимально возможными для однократного перорального введения [1]. Таким образом, LD₅₀ препарата Деквикокс для ветеринарного применения превышает испытанные дозы 6579 и 7222 мг/кг массы животного. Согласно общепринятой гигиенической классификации [1], препарат Деквикокс относится к 4-му классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007–76).

На втором этапе при изучении субхронической токсичности препарата Деквикокс признаков интоксикации у животных опытных групп выявлено не было. Однако на 30-е сутки взвешивания масса крыс 1-й опытной группы была статистически достоверно ниже контроля: 333,30 ± 7,98 г против 350,90 ± 4,93 г. Во все остальные периоды взвешивания крыс опытных групп статистически значимых

Таблица 2

Дозы препарата Деквикокс в «хроническом» опыте

Группа	Доза, мг/кг		Доза, мл/100 г
1-я опытная	722,2	1/10 от 7222	0,250
2-я опытная	361,1	1/20 от 7222	0,125
3-я опытная	144,4	1/50 от 7222	0,050
Контрольная	Интактный контроль		Интактный контроль



Результаты изучения острой токсичности препарата Деквикокс

Группа	Доза, мг/кг	Доза, мл/10г	Количество животных	
			пало	выжило
Мыши ($n = 10$)				
1-я опытная	6579	0,25	2	8
2-я опытная	5263	0,20	0	10
Контрольная	H ₂ O (питьевая)	0,25	0	10
Крысы ($n = 6$)				
1-я опытная	7222	2,5	1	5
2-я опытная	5778	2,0	0	6
Контрольная	H ₂ O (питьевая)	2,5	0	6



Рис. 2. Динамика массы тела крыс в «остром» опыте

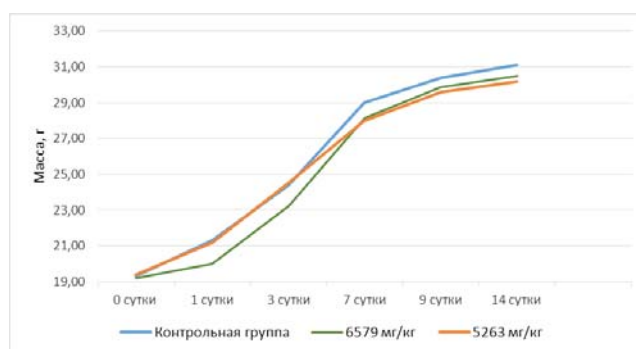


Рис. 1. Динамика массы тела мышей в «остром» опыте

Таблица 4

Прирост массы тела животных в «остром» опыте, % (среднее значение)

Показатель	Группа		
	контрольная	1-я опытная	2-я опытная
Мыши			
Хср ± Δ	61,64±7,54	61,11±9,75	56,06±6,36
Крысы			
Хср ± Δ	39,76±7,62	42,29±7,70	39,32±3,82

изменений массы тела в сравнении с контрольными животными не обнаруживали (рис. 3).

В результате анализа данных прироста живой массы не выявлено достоверной разницы этого показателя у крыс опытных групп по сравнению с контрольными животными (табл. 5).

Кроме массы тела животных относительная масса органов является простым, но очень наглядным показателем токсического действия препаратов при их длительном применении. Из табл. 6 видно, что

после длительного применения препарата массовые коэффициенты всех органов крыс опытных групп не претерпели достоверных изменений. По результатам макроскопического исследования органов не установлено аномалий развития и различий между группами.

Известно, что состав и свойства периферической крови более или менее постоянны. Даже незначительные изменения в функционировании органов и систем организма неизбежно приводят к сдвигу нормативных гематологических показателей. Чем сильнее



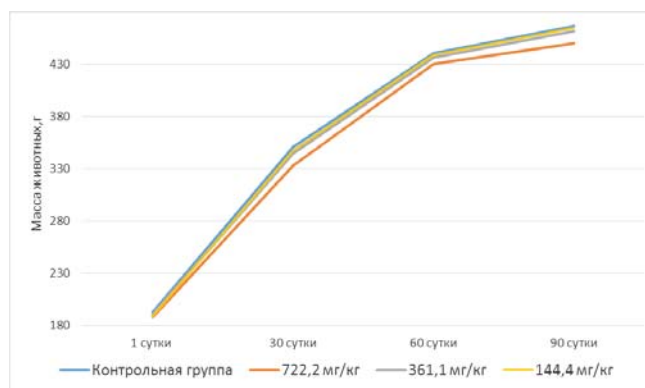


Рис. 3. Динамика массы тела крыс в «хроническом» опыте

будет нарушен обмен веществ в организме, тем ярче на картине крови будут отражены патологические изменения. В связи с этим результаты гематологических исследований позволили оценить состояние метаболизма животных, участвующих в эксперименте. По нашим данным, длительное введение препарата Деквикокс крысам не вызвало достоверных отличий опытных гематологических показателей в сравнении с контролем (табл. 7). Во все периоды показатели находились в пределах нормативных значений.

Для оценки функционального состоя-

Таблица 5

Прирост массы тела животных в «хроническом» опыте, % (среднее значение)

Показатель	Группа			
	контрольная	1-я опытная (722,2 мг/кг)	2-я опытная (361,1 мг/кг)	3-я опытная (144,4 мг/кг)
Хср ± Δ	141,80±5,25	139,57±4,41	142,26±6,35	146,99±6,28

Таблица 6

Коэффициенты массы органов крыс при 90-дневном пероральном введении препарата Деквикокс

Органы	Контроль	Доза, мг/кг		
		1-я опытная (722,2)	2-я опытная (361,1)	3-я опытная (144,4)
Через сутки после последнего применения препарата, %				
Печень	2,31±0,15	2,46±0,20	2,32±0,22	2,25±0,11
Почки	0,50±0,07	0,49±0,04	0,50±0,08	0,52±0,08
Селезенка	0,74±1,06	0,42±0,02	0,38±0,04	0,36±0,06
Легкие	0,42±0,07	0,42±0,13	0,42±0,07	0,42±0,06
Сердце	0,30±0,05	0,30±0,03	0,30±0,09	0,27±0,02
Через 10 суток после последнего применения препарата, %				
Печень	2,37±0,18	2,33±0,30	2,27±0,09	2,27±0,25
Почки	0,43±0,08	0,47±0,10	0,47±0,12	0,48±0,11
Селезенка	0,35±0,05	0,38±0,06	0,37±0,06	0,36±0,04
Легкие	0,39±0,07	0,39±0,10	0,41±0,05	0,39±0,10
Сердце	0,32±0,04	0,30±0,06	0,28±0,07	0,30±0,04

ния почек и печени определяли суточный диурез, концентрацию мочевины и белка в сыворотке крови. Анализ биохимических показателей крови и мочи животных опытных и контрольной групп при длительном введении Деквикокса не выявил статистически значимых отличий между ними (табл. 8). Эти данные косвенно свидетельс-

твуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени.

Суммируя результаты изучения субхронической токсичности препарата Деквикокс на крысах, дозу 722,2 мг/кг можно считать пороговой, а дозы 361,1 и 144,4 мг/кг – не действующими (безопасными).

Закключение. В результате проведенных

Таблица 7

Влияние препарата Деквикокс на гематологические показатели крыс после 90-дневного введения

Показатель	Контроль	Доза, мг/кг		
		1-я опытная (722,2)	2-я опытная (361,1)	3-я опытная (144,4)
Через сутки после последнего применения препарата				
Гематокрит, %	40,74±5,10	43,06± 3,18	40,86±4,41	46,66±7,43
Гемоглобин, г/л	148,20±11,59	146,60±19,93	149,40±12,18	150,40±15,44
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,55±1,66	7,96±2,14	8,00±1,33	7,94±1,86
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,82±1,98	9,42±1,35	7,10±2,11	8,90±2,24
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	534,20±169,79	552,40±159,18	488,80±203,86	526,60±84,06
Лейкограмма, %				
Палочкоядерные нейтрофилы	0,40±0,68	0,40± 0,68	0,20±0,56	0,60±0,68
Сегментоядерные нейтрофилы	36,80±17,72	44,40± 22,06	42,40±19,06	35,80±24,23
Эозинофилы	2,00±1,76	1,60±1,11	1,00±0,88	2,00±1,24
Моноциты	2,00±2,15	2,80±2,69	1,80±2,69	1,00±2,15
Лимфоциты	58,80±16,38	50,80±22,02	54,60±19,56	60,60±22,83
Через 10 суток после последнего применения препарата				
Гематокрит, %	41,00±3,54	45,08±4,57	41,66±6,10	43,44±4,99
Гемоглобин, г/л	143,60±12,68	137,60±13,87	147,20±14,16	148,40±14,09
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,14±0,85	7,63±2,02	8,96±1,25	6,86±2,00
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,10±2,21	9,22±1,60	7,66±1,78	7,30±2,16
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	482,80±182,29	436,20±152,75	532,00±239,39	431,80±189,10
Лейкограмма, %				
Палочкоядерные нейтрофилы	0,20± 0,56	0,60±0,68	0,20±0,56	0,40±0,68
Сегментоядерные нейтрофилы	46,40±18,19	44,20±22,71	45,40±22,13	37,40±22,08
Эозинофилы	0,80±0,56	1,60±1,42	0,80±1,36	1,40±1,88
Моноциты	3,00±2,63	3,20±2,22	2,80±2,39	1,60±2,25
Лимфоциты	49,60±17,52	50,40±23,07	50,80±22,23	59,20±21,47



**Влияние препарата Деквикокс на биохимические показатели сыворотки крови крыс
после 90-дневного введения**

Показатель	Контроль	Доза, мг/кг		
		1-я опытная (722,2)	2-я опытная (361,1)	3-я опытная (144,4)
Через сутки после последнего применения препарата				
Билирубин общий, мкмоль/л	3,44±0,61	3,52±0,16	3,12±0,24	3,26±0,44
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,84±0,44	0,66±0,64	1,04±0,48	1,02±0,39
АСТ, Ед/л	169,80±8,88	173,40±4,53	164,40±10,7	168,20±13,00
АЛТ, Ед/л	33,80±4,59	35,40±5,31	37,00±3,04	34,60±5,09
Мочевина, ммоль/л	4,72±0,39	4,48±0,36	4,48±0,51	4,42±0,52
Креатинин, мкмоль/л	55,20±4,59	59,20±5,37	53,80±3,87	55,60±7,11
Общий белок, г/л	54,60±7,78	55,80±7,42	57,80±7,36	58,00±8,14
ЩФ, Ед/л	248,80±69,22	222,60±67,84	189,00±52,16	238,20±71,69
α-амилаза (общая), Ед/л	469,40±95,11	502,40±93,53	510,00±95,74	521,80±113,56
Глюкоза, ммоль/л	4,94±1,27	4,58±0,97	5,52±1,31	5,44±0,75
ЛДГ, Ед/л	605,00±87,50	537,60±123	546,80±78,6	605,40±124,22
Через 10 суток после последнего применения препарата				
Билирубин общий, мкмоль/л	3,34±0,52	3,46±0,40	3,46±0,50	3,24±0,39
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,02±0,20	1,36±0,80	0,80±0,73	1,32±0,56
АСТ, Ед/л	166,40±11,66	161,00±11,10	162,40±11,09	169,60±7,05
АЛТ, Ед/л	33,40±5,09	36,20±4,15	32,60±2,57	33,00±4,96
Мочевина, ммоль/л	4,60±0,53	4,86±0,41	4,62±0,48	4,32±0,51
Креатинин, мкмоль/л	60,20±3,55	56,80±4,92	55,60±6,24	58,40±5,24
Общий белок, г/л	55,20±7,62	52,60±7,83	51,00±4,73	56,60±6,06
ЩФ, Ед/л	235,80±56,65	195,40±65,28	203,00±43,67	222,60±96,32
α-амилаза (общая), Ед/л	529,80±88,05	561,80±79,24	531,00±137,65	501,00±99,37
Глюкоза, ммоль/л	4,72±1,65	5,40±1,27	4,98±1,65	5,10±1,60
ЛДГ, Ед/л	516,20±89,21	525,40±93,42	568,20±118,87	605,40±77,48

исследований были изучены токсикологические свойства препарата Деквикокс на лабораторных животных. LD₅₀ препарата Деквикокс при пероральном введении мышам превышает дозу 6579 мг/кг массы животного. LD₅₀ препарата Деквикокс при пероральном введении крысам составляет более 7222 мг/кг массы животного.

Согласно общепринятой гигиенической классификации препарат относится к 4-му классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76) [1].

В «хроническом» опыте установлено, что доза 722,2 мг/кг является пороговой, а дозы 361,1 и 144,4 мг/кг – не действующими (безопасными).



1. Кириллов А.И. Кокцидиозы птиц. – М.: Россельхозакадемия, 2008. – 230 с.

2. Мишин В.С., Разбицкий В.М., Крылова Н.П. Адаптация кокцидий кур к антикокцидийным препаратам и методы ее предупреждения // Болезни птиц в промышленном птицеводстве: современное состояние проблемы и стратегия борьбы: материалы науч.-практ. конф., посвящ. памяти академика Россельхозакадемии Р.Н. Коровина. – СПб., 2007. – С. 276–282.

3. Ретроспективный анализ инфекционных и инвазионных болезней животных и птиц, регистрируемых на территории Саратовской области, и усовершенствование эпизоотологического и микробиологического надзора / В.А. Агольцов [и др.] // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2013. – № 6. – С. 7–10.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.

6. Титова Т.Г., Разбицкий В.М. Резистентность у полевых изолятов эймерий к антикокцидийным препаратам и пути ее преодоления // Эффективное животноводство. – 2016. – № 8 (129). –

Кашковская Людмила Михайловна, канд. вет. наук, доцент кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза», Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. Россия.

410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335.
Тел.: (8452) 69-25-32.

Балышев Андрей Владимирович, канд. вет. наук, старший научный сотрудник, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений. Россия.

117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28.
Тел.: (499) 124-56-55.

Оробец Владимир Александрович, д-р вет. наук, проф., зав. кафедрой «Терапия и фармакология», Ставропольский государственный аграрный университет. Россия.

355017, г. Ставрополь, Зоотехнический пер., 12.
Тел.: (8652) 35-20-20.

Федоров Иван Александрович, аспирант кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза», Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. Россия.

410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335.
Тел.: (8452) 69-25-32.

Ключевые слова: препарат Декоквинат; токсичность; лабораторные животные; LD₅₀.

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTICOCCIDIAL PREPARATION DECVYCOX ON LABORATORY ANIMALS

Kashkovskaya Lyudmila Mikhaylovna, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the chair "Animal Diseases and Veterinary-sanitarian Expertise", Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov. Russia.

Balyshev Andrey Vladimirovich, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher, All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Plants and Animals. Russia.

Orobets Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Veterinary Sciences, head of the chair "Therapy and Pharmacology", Stavropol State Agrarian University. Russia.

Fedorov Ivan Aleksandrovich, Post-graduate Student of the chair "Animal Diseases and Veterinary-sanitarian Expertise", Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov. Russia.

Keywords: decoquinat; toxicity; laboratory animals; LD₅₀.

The common practice in the prevention and treatment of eimeriosis in chickens is the application of anticoccidial preparations. The parameters of acute toxicity of the anticoccidial preparations Decvycox in laboratory animals were studied. It was found out that the LD₅₀ of Decvycox with oral administration to mice and rats exceeds doses of 6579 and 7222 mg/kg of animal weight, respectively. Thus, according to the generally accepted hygienic classification, Decvycox belongs to hazard class 4 - low-hazard substances.

