

обработаны с помощью программы Bio-statistic Primer for Windows Компании McGraw-Hill.

Как видно из приведенных данных уровень активности СОД по сравнению с нормой после комплексного лечения приходит в норму, активность каталазы повышается в среднем на 18 ед.акт/мг гемоглобина, активность пероксидазы повышается в среднем на 4 мкмоль пероксида водорода/лхмин $\times 10^3$, глутатионредуктазы – на 91 мкмоль окисленного глутатиона/лх5 мин, концентрация глутатиона восстановленного – на 0,6 ммоль/л, что соответствует динамике восстановления антиоксидантного статуса организма в целом.

Из таблицы 2 можно заключить, что разница значений показателей антиоксидантной активности крови после комп-

лексного лечения и после внутриветеринарного лечения соответственно составляет: уровень активности СОД меньше на 0,32 ед. акт/мг гемоглобина, уровень активности каталазы больше на 5,82 мкмоль пероксида водорода/лхмин $\times 10^3$, уровень активности пероксидазы больше на 3,23 ед.опт.пл/лхс, глутатионредуктазы больше на 43,6 ммоль окисленного глутатиона/лх5 мин, концентрация глутатиона восстановленного больше на 0,383 ммоль/л, следовательно, комплексное лечение более эффективно по сравнению с внутриветеринарным.

Применение синтетических антиоксидантов позволяет восстановить антиоксидантную активность крови животного, при этом увеличивается эффективность терапии хронических заболеваний легких.

SUMMARY

On receiving information by the help modern equipment one can narrow the borders of standart indicators of the antioxidative system of horses' blood, to cleus the fact, that existing some "crucial moment" in the disease pathogenesis – when antioxidative system of an organism doesn't manage with metabolits appearing during the disease – and indicators of the antioxidative activity are sharply reducing. The value of those increasing indicators of the antioxidative blood system such as: catalase, peroxidase, glutathione reductase and glutation redused after the course of emicidine for animals.

УДК 619:615.9

С.В. Енгашев, М.В. Арисов

«НВЦ Агроветзащита», Нижегородская ГСХА

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ НОВОГО ИНСЕКТОАКАРИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА ДЕЛЬЦИД

Введение

Дельцид, содержащий в качестве действующего вещества 4% синтетического пиретроида дельтаметрина: { 1R- (1 - альфа (S), 3-альфа)-циан (3-феноксифенил)-метил-3-(2,2-дибром-этинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат)}, а также неонол, нефрас и другие вспомогательные компоненты.

По внешнему виду препарат представляет собой маслянистую прозрачную жидкость желтовато-коричневого цвета, со слабым специфическим запахом; хорошо эмульгирует с водой, образуя стойкую белую эмульсию.

Дельцид является инсектоакарицидным средством кишечного-контактного действия, активен в отношении саркопто-

видных, иксодовых, куриных клещей, постельных клопов, пухопероедов, вшей, блох, мух, слепней, комаров и других эктопаразитов животных.

При разработке и изучении ветеринарного препарата необходимо в первую очередь исследовать реакции, возникающие в организме животных под влиянием изучаемого лекарственного средства. Целесообразность передачи нового препарата в практику, а также возможные области его применения могут быть полностью выяснены только в результате количественной и качественной оценки разных сторон его фармакотоксикологических эффектов. Одним из основных вопросов, возникающих при изучении фармакотоксикологических характеристик любого препарата – это па-

аметры острой токсичности, его потенциальная опасность. Параметры острой токсичности необходимы для установления степени опасности лекарственного средства, а также для дальнейших исследований, где требуются значения максимально переносимых доз.

Материалы и методы исследований

Изучение фармакотоксикологических свойств препарата дельцид проводилось в условиях однократных и повторных экспериментов с привлечением ряда токсикологических показателей. Использовались 3 вида лабораторных животных: белые крысы-самцы, белые мыши и кролики. Исходный вес животных колебался в пределах: - для мышей 19-23 г, крыс – 210 – 230 г, кроликов 2,0 – 2,3 кг. В опыт брали клинически здоровых животных, которые предварительно находились на 15- дневном карантине. На протяжении всего опыта животные содержались в виварии института. Статистические группы состояли из 6-10 животных.

Изучение острой токсичности при введении в желудок проводилось на белых беспородных крысах-самцах и на мышьях-самцах методом Кербера в модификации Прозоровского. Препарат вводился в желудок с помощью металлического зонда с оливой на конце. Действующие дозы рассчитывали на 1 кг массы тела (Беленький М.Л., 1963).

Исследование кумулятивных свойств дельцида проводилось по методу Лима (Lim et al, 1961) на крысах и мышях. Первоначально вводимая доза составляла 0,1 от однократной LD_{50} . Через каждые 4 дня эта доза увеличивалась в 1,5 раза. Коэффициент кумуляции вычислялся по отношению средних летальных доз острого и подострого экспериментов, т.е. LD_{50n} / LD_{50i} . Оценка указанного эффекта проводилась с учетом общепринятого представления о том, что коэффициент меньше 1, свидетельствует о наличии кумулятивных свойств, а больше 1 – о развитии повышенной резистентности к изучаемым соединениям.

Исследования по острой ингаляционной токсичности дельцида выполнены на 30 белых крысах-самцах (160-180 г) и 20 белых мышьях-самцах (20-22 г) (Van des Waerden, 1940, 1950).

В исследованиях использовали 4% концентрат эмульсии дельцида, который разводили из расчета: 10000, 8000 и 6000 мг/м³. Концентрация 10000 мг/м³ в данных условиях эксперимента являлась максимально достижимой.

Ингаляционному динамическому воздействию животные подвергались в аэрозольно-паровых камерах. Каждое животное помещалось в специальный дюралюминевый домик для предотвращения попадания препарата на шерстный покров. Для обеспечения стабильности концентрации аэрозоля в ингаляционных камерах использовали дозирующее устройство, которое обеспечивало плавную подачу вещества на форсунку в строго заданных количествах. Основными функциональными узлами устройства являлись перистальтический насос НП-01, а также два совмещенных сосуда, один из которых заполнялся водой, выполняя роль барьера между сосудом с изучаемым веществом и перистальтической трубкой насоса. Величину аэрозольных частиц препарата определяли путем отбора их на предметное стекло, покрытое вазелиновым маслом, с последующим анализом с помощью окуляр микрометра. Контроль за содержанием вещества в воздухе камеры осуществлялся путем отбора проб с помощью аспиратора на поглощающие фильтры АФА-ВП-10. Скорость аспирации воздуха 5 мл/мин, объем – 20-25 л. Концентрацию препарата в отобранных пробах определяли фотоколориметрическим методом с орциновым реактивом. Метод основан на изменении оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра. Чувствительность метода 0,0001 мг в 1 мл.

При исследовании острой ингаляционной токсичности дельцида для крыс и мышей экспозиция составляла 4 часа. В камере осуществлялся 6-ти кратный обмен воздуха при температуре воздуха камеры 18-20 °С, относительной влажности – 78-82%. Дисперсный состав аэрозольных частиц в камере – от 5 до 10 микрон составлял от 76 до 80% в зависимости от концентрации вещества.

Изучение местного и кожно-резорбтивного действия дельцида проводилось в 2-х сериях опыта. 1-ая серия предусматривала острое однократное воздействие препарата на крысах, а 2-ая серия – экспозиция воздействия препарата 5 раз с интервалом 5 суток.

В 1 серии определение параметров острой кожной токсичности дельцида проводили на 42 белых беспородных крысах массой 200 г. За сутки до постановки эксперимента выстригали участок кожи площадью 5х6 см² в области спины.

Дельцид наносили в форме эмульсии в диапазоне доз от 1800 до 8400 мг/кг. На

каждую дозу препарата использовали по 6 крыс. Препарат наносили на выстриженный участок кожи однократно в соответствующих дозах. После нанесения препарата, животных помещали в индивидуальные камеры на 4 часа во избежание потерь дельцида. В дальнейшем животные содержались в обычных клетках.

В течение 7 суток после начала опыта вели наблюдение за внешним видом, состоянием и поведением крыс. Отмечали время, степень проявления признаков токсикоза, а также падеж животных.

Параметры острой кожной токсичности определяли по Керберу. Вычисляли кожно-оральный коэффициент (K_k/o) по формуле: $LD_{50cut}/LD_{50cater}$ характеризующий опасность кожно-резорбтивного действия препарата. Принято, что чем меньше величина K_k/o , тем выше опасность проникновения препарата через кожу и наоборот.

Во 2 серии опыта на кроликах проводились исследования по подострой накожной токсичности дельцида.

За сутки до начала опыта на участках кожи в боковой области (справа), предназначенной для аппликации и составляющей около 5% от общей поверхности кожи ($6 \times 6 \text{ см}^2$), ножницами выстригали волосяной покров. Дельцид наносили в виде 4% эмульсии. Препарат применяли в дозе 600 мг/кг 5 раз с интервалом 5 суток.

В течение всего опыта (более 1 месяца) вели наблюдение за общим состоянием, поведением животных, приростом массы тела, проявлением аллергических реакций.

Оценку состояния кожи после однократного и повторных нанесений эмульсии дельцида проводили визуально по выраженности эритемы и отека по балльной системе.

Кожно-резорбтивное действие дельцида оценивали по ряду специфических и интегральных показателей на стадии первичных реакций (1-3 суток после применения) и в более дальние сроки.

Кровь для исследований брали из ушной вены, мочу собирали в метаболитных камерах после водной нагрузки. Для определения гематологических показателей

использовали цельную кровь (с гепарином), для биохимических - готовили сыворотку крови.

Влияние эмульсии дельцида на периферическую кровь кроликов исследовали по определению количества эритроцитов, лейкоцитов, лейкограмме, уровню гемоглобина, цветного показателя через сутки после первого и последнего нанесения по общепринятым методам.

Функцию печени и состояние белкового, жирового и углеводного обмена оценивали по ряду биохимических показателей в сыворотке крови. Определение проводили спустя сутки после первой обработки и после окончания опыта.

Для изучения влияния дельцида на слизистые оболочки глаза препарат в дозе 50 мг вносили в конъюнктивальный мешок глаза кроликам. Было исследовано 6 животных. Наблюдение за их состоянием проводилось в течение 2-х недель.

Результаты исследований

Острая токсичность препарата дельцид при введении в желудок

В опыте использовались белые беспородные крысы самцы (42 гол.) и белые мыши (42 гол.). Крысам препарат вводился в чистом виде в дозах от 600 до 1800 мг/кг, мышам – в виде рабочего раствора в диапазоне доз 50 – 1000 мг/кг.

Обозначения:

Z – среднее арифметическое из числа животных, у которых отмечен учитываемый эффект под влиянием 2-х смежных доз; d – интервал между двумя смежными дозами. Определение $LD_{50} = LD_{100} - \sum Zd : n = 1800 - 3600 : 6 = 1200,0 \text{ мг/кг}$.

Методом пробит-анализа определяли LD_{16} и LD_{84} :

$LD_{16} = 1050 \text{ мг/кг}$; $LD_{84} = 1600 \text{ мг/кг}$.

Стандартную ошибку устанавливали по формуле:

$$S = \sqrt{\frac{K \times S \times d}{n}}$$

где K = 0,564; d – средний интервал между дозами;

$$S = (LD_{84} - LD_{16}) : 2 = (1600 - 1050) : 2 = 275$$

$$S = \sqrt{\frac{0,564 \times 275 \times 200}{6}} = 71,9$$

Таблица 1

Параметры острого токсического действия дельцида для крыс при введении в желудок

Доза, мг/кг	600	800	1000	1200	1400	1600	1800
гибель	0/6	2/6	2/6	3/6	3/6	5/6	6/6
Z	1,0	2,0	2,5	3,0	4,0	5,5	
d	200	200	200	200	200	200	200
Zd	200	400	500	600	800	1100	

Таблица 2
Параметры острого токсического действия дельцида для мышей при введении в желудок

Доза, мг/кг	50	300	550	800	900	950	1000
Гибель	0/6	1/6	2/6	3/6	4/6	4/6	6/6
Z d Zd	0,5	1,5	2,5	3,5	4	5,0	
	250	250	250	100	50	50	
	125	375	625	350	200	250	

Таблица 3

Вид животных	ЛД ₁₆ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₈₄ , мг/кг	S	K
крысы	1050	1200±72	1600	1,22	0,001
мыши	350	679±79	1200	1,85	0,001

Таким образом, ЛД₅₀ дельцида для крыс с учетом стандартной ошибки составила 1200±71,9 мг/кг, что дает основание отнести данный препарат к III классу токсичности – умеренно опасные по ГОСТ 12.1.007-76.

Расчет параметров острой токсичности для мышей проводился аналогично. В связи с чем, среднесмертельная доза препарата составила:

$$ЛД_{50} = 1000 - 1925 : 6 = 679,2 \text{ мг/кг}$$

ЛД₁₆ и ЛД₈₄, определенные методом пробит-анализа составили 350 и 1200 мг/кг, соответственно.

ЛД₅₀ дельцида с учетом стандартной ошибки – 679,2 ± 79,9 мг/кг, что относит данный препарат к III классу умеренно-токсичных соединений.

Для оценки опасности развития смертельного отравления дельцида помимо величины ЛД₅₀, указывающей на степень токсичности, были использованы различные показатели вариабельности смертельных доз: ЛД₈₄ / ЛД₁₆; величина S – функция угла наклона прямой смертельных доз к оси абсцесс:

$$S = \frac{(ЛД_{84} : ЛД_{50}) + (ЛД_{50} : ЛД_{16})}{2}$$

Коэффициент:

$$K = \frac{1}{ЛД_{50} \times S},$$

Которые являются наиболее объективными критериями опасности препарата (И.П. Уланова и соавт., 1967). Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, как следует из сводной таблицы дельцид при введении в желудок относится к умеренно токсичным соединениям как для крыс, так и для мышей. Малая величина коэффициента «K» и функция угла наклона «S» свидетельствуют о незначительной опасности острого смертельного отравления дельцида при введении в желудок (И.П. Уланов, 1970).

Кумулятивные свойства дельцида

Опыт проводили на 60 белых мышасамках живой массой 19-20 г, которые по

принципу аналогов были разделены на 2 группы по 30 мышей в каждой. Животные первой группы получали испытуемый препарат, животные второй группы служили контролем. Препарат вводили животным ежедневно, индивидуально, при помощи шприца с оливой, алиментарным путем в виде водной эмульсии. Все животные содержались на стандартном корме, одинаковом для обеих групп. В течение 25 дней за всеми животными вели наблюдения. В течение первых четырех дней животные опытной группы получали препарат в дозе равной 0,1 ЛД₅₀. Через каждые четыре дня, на пятый дозу увеличивали в 1,5 раза.

В течение опыта вели наблюдение за животными, отмечали их смертность. Результаты опыта приведены в таблице 4.

Расчет параметров токсического действия при многократном введении в желудок представлен в таблице 5.

Определение ЛД₅₀= ЛД₁₀₀ – Σ Zd : n
ЛД₅₀ = 4644 – 71408,4 : 30 = 2263,7 мг/кг
Методом пробит-анализа определяли ЛД₁₆ и ЛД₈₄:

$$ЛД_{16} = 780 \text{ мг/кг}; ЛД_{84} = 3200 \text{ мг/кг}.$$

ЛД₅₀ дельцида с учетом стандартной ошибки – 2263,7 ± 119,2 мг/кг

Используя формулу Кагана-Станкевича определили коэффициент кумуляции:

$$K = \frac{ЛД_{50} \text{ многократно}}{ЛД_{50} \text{ однократно}} = \frac{2263,7}{679,2} = 3,33$$

Суммарная доза (ЛД₅₀ – многократная), вызвавшая 50% гибель мышей равнялась 2263,7 мг/кг. Разделив эту величину на ЛД₅₀ при однократном введении, получили, что коэффициент кумуляции равен 3,33. По классификации веществ по кумулятивным свойствам эмульсия дельцида относится к группе веществ со слабо выраженной кумуляцией.

Острая токсичность дельцида при ингаляционном воздействии

Учитывая то, что животные обрабатываются дельцидом методом купания и оп-

Таблица 4

Изучение кумулятивных свойств препарата дельцид

Периоды введения (сут)	Ежедневно вводимая доза мг/кг	Суммарная доза препарата мг/кг	Было/пало	%
1-4	679	271,6	30/0	0
5-8	102	408	30/2	6,1
9-12	153	612	30/5	16,6
13-16	229,5	918	30/9	30
17-20	344	1376	30/10	33,33
21-24	516	2064	30/15	50
25-28	774	3096	30/19	63,33
29-32	1161	4644	30/30	100

Таблица 5

Суммарная доза, мг/кг	271,6	408	612	920	1376	2064	3096	4644
Гибель	30/0	30/2	30/5	30/9	30/10	30/15	30/19	30/30
Z d Zd	1	3,5	7	9,5	12,5	17	24,5	
	136,4	204	308	456	688	1032	1548	
	136,4	714	2156	4332	8600	17544	37926	

Таблица 6

Концентрация по ДВ, мг/м³	Летальность, %	
	Крысы	Мыши
10000	80	100
8000	20	*_
6000	0	0

*-не испытывали

Таблица 7

Параметры токсического действия дельцида для крыс при ингаляционном воздействии

Концентрации, мг/м³	6000	8000	10000
Гибель	10/0	10/2	10/8
Z d Zd	1,0	5,0	
	2000	2000	
	2000	10000	

рыскивания, мы посчитали необходимым провести данный эксперимент.

В условиях ингаляционного пути поступления в опытах на белых крысах и мышах испытывали 3 концентрации: 6000, 8000 и 10000 мг/м³, где последняя концентрация является максимальной в данных условиях опыта.

Данные по летальности крыс и мышей при остром ингаляционном воздействии дельцида представлены в таблице 6.

Из представленных данных следует, что концентрация 10000 мг/м³ являлась высокотоксичной для крыс и мышей, и летальность в данном случае составила 80 и 100%, соответственно. Клиническая картина интоксикации была однотипной для обоих видов животных и характеризовалась следующими симптомами: заторможенность, адинамия, слабое реагирование на внешние раздражители, боковое поло-

жение, учащенное дыхание. Отмечали незначительные серозные выделения из носа и глаз, что свидетельствует о раздражающем действии препарата. Гибель животных наступала в течение суток. При воздействии дельцида на организм крыс в концентрации 8000 мг/м³ гибель составила 20%. Аналогичные клинические признаки интоксикации были выражены в меньшей степени.

Для крыс параметры острой токсичности были определены методом Кербера в модификации Прозоровского (метод пробит-анализа) (таблица 7). Для мышей использовался метод «одной точки» (Van des Waerden, 1940), который предусматривает графическое определение ориентировочного уровня на прямой, параллельной графику, полученному на крысах, при этом ЛК₅₀ для мышей составила 6800 мг/м³ (таблица 8).

Таблица 8

Острая ингаляционная токсичность дельцида

Вид животных	Параметры острой токсичности в мг/м ³		
	ЛК ₁₆	ЛК ₅₀	ЛК ₈₄
Крысы	7800	8070	10020
Мыши	5800	6800	7300

Таблица 9

Параметры острого токсического действия дельцида для крыс при накожном применении

Доза, мг/кг	1800	2000	2800	4200	5600	7000	8400
пало/было	0/6	1/6	2/6	3/6	3/6	4/6	6/6
Z d Zd	0,5	1,5	2,5	3,0	3,5	5,0	
	200	800	1400	1400	1400	1400	
	100	1200	3500	4200	4900	7000	

Таблица 10

Гематологические показатели периферической крови кроликов при накожном пятикратном нанесении дельцида

Гематологические показатели	После первого нанесения		После последнего нанесения	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,60±0,50	3,80±0,30	4,10±0,40	3,65±0,21
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,00±0,60	3,80±0,40	7,55±0,45	7,36±1,43
Гемограмма, %				
Нейтрофилы палочкоядерные	0	0	0	0
Нейтрофилы сегментоядерные	9,00±2,00	10,50±0,50	12,50±5,51	12,50±6,06
Эозинофилы	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,25±2,48
Лимфоциты	85,50±5,50	86,50±1,50	71,50±6,51	78,75±8,28
Моноциты	4,5±2,50	4,0±0,76	3,0±1,00	5,0±1,22
Гемоглобин, г/л	118,0±2,38	99,5±11,50	113,0±8,05	94,0±4,98
СОЭ, мм/г	1,50±0,50	1,50±0,50	1,50±0,50	1,75±0,47
Цветовой показатель	0,95±0,05	0,80±0,10	0,84±0,04	0,77±0,08

Определение ЛК₅₀= ЛК₁₀₀ - Σ Zd : n

ЛК₅₀ = 10070 - 20000 : 10 = 8070 мг/м³.

Методом пробит-анализа определяли ЛК₁₆ и ЛК₈₄:

ЛК₁₆ = 7800 мг/м³; ЛК₈₄ = 10020 мг/м³.

Стандартная ошибка составила 353,8 мг/м³

Таким образом, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76 дельцид по острой ингаляционной токсичности для крыс и мышей относится к 3 классу опасности.

Местное и кожно-резорбтивное действие дельцида

Настоящее исследование проводилось в опытах на крысах в условиях однократного воздействия и на кроликах при нанесении препарата 5 раз с интервалом 5 суток, что в 2,5 раза превышает дозу практического применения. Кроме того, в опытах на кроликах проводилось изучение действия дельцида на слизистые оболочки глаз.

Определение параметров острой токсичности дельцида при однократном нанесении на кожу белых крыс

В однократном опыте дельцид наносился на выстриженный участок кожи белых крыс в диапазоне доз от 1800 до 8400

мг/кг. На протяжении 2-х недель после введения за животными вели наблюдение. Отмечали время, степень проявления интоксикации, а также гибель животных. В результате получены следующие данные.

Через 4 часа после нанесения эмульсии дельцида препарат практически отсутствовал на коже. Отмечали незначительное покраснение кожи, которое проходило в течение первых суток после нанесения.

При аппликации токсических доз дельцида в первые 2 суток после воздействия у опытных животных не отмечали изменений внешнего вида и видимых нарушений физиологических функций. Однако в последующие сроки появились признаки интоксикации, характерные для острого отравления препаратом: взъерошенность шерстного покрова, тремор, судороги, кровастые истечения из носа и гибель животных в течение 7 суток, что позволило определить среднесмертельную дозу препарата при накожном нанесении. Результаты представлены в таблице 9.

ЛД₅₀ = 8400 - 20900 / 6 = 4916,7 ± 293 мг/кг
ЛД₀ = 1800 мг/кг; ЛД₁₆ = 2000 мг/кг; ЛД₈₄ = 7000 мг/кг; ЛД₁₀₀ = 8400 мг/кг

По данным изучения острой токсич-

Таблица 11

**Показатели функциональной активности печени и состояния
белкового, жирового и углеводного обменов кроликов
при накожном пятикратном нанесении дельцида**

Биохимические показатели	После первого нанесения		После последнего нанесения	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Билирубин общий, мкмоль/л	11,66±0,80	12,13±0,85	9,95±0,01	9,10±0,67
Альбумин, г/дл	3,36±0,08	3,70±0,20	3,90±0,00	3,50±0,10
Холестерин, мг/дл	90,33±4,26	106,30±10,4	125,50±4,51	135,50±21,3
Креатин, мг/дл	1,33±0,35	1,13±0,07	1,90±0,00	1,32±0,27
Глюкоза, мг/дл	152,33±7,84	165,33±8,97	164,00±10,1	147,26±9,6
АЛТ, ед/л	46,00±1,16	49,00±1,08	48,00±2,00	54,00±1,7
АСТ, ед/л	12,33±1,88	22,50±1,50	15,50±1,52	16,50±1,42
Триглицериды, мг/дл	126,33±3,18	101,00±3,87	122,00±2,2	109,75±12,0

Таблица 12

Влияние дельцида на функциональное состояние почек

Показатели	После первого нанесения		После последнего нанесения	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Суточный диурез, мл/сут.	85±1,2	87,5±1,7	82,5±1,4	86,4±1,25
Общий белок, г/л	64,66±2,14	62,70±3,26	62,20±5,71	64,85±1,76
Мочевина, мг/дл	30,33±4,84	33,66±2,01	46,00±2,1	43,50±2,88
Мочевая кислота, мг/дл	2,10±0,25	2,68±0,20	2,10±0,16	2,95±0,23

ности при введении в желудок ($ЛД_{50}^{gastr}$) и при нанесении на кожу ($ЛД_{50}^{cut}$) рассчитывали кожно-оральный коэффициент.

$$K_{к/о} = \frac{ЛД_{50}^{cut} 4916,7}{ЛД_{50}^{gastr} 1200} = 4,1$$

Таким образом, дельцид по величине $ЛД_{50}^{cut}$ ($4916,7 \pm 293$ мг/кг) и по значению кожно-орального коэффициента ($K_{к/о} = 4,1$) относится в соответствии с ГОСТ 12.1.007 к 3 классу опасности – веществам малоопасным при контакте с кожей.

**Местное и кожно-резорбтивное
действие дельцида в подостром
эксперименте на кроликах**

Опыт с многократным нанесением дельцида на кожу проводился на 3-х кроликах, массой 2,0–2,3 кг, 3 кролика служили контролем. Дельцид наносился в виде 4% эмульсии в дозе 600 мг/кг, составляющей 1/8 от однократной $ЛД_{50}$ при накожном нанесении 5 раз с интервалом 5 суток.

В течение всего опытного периода внешних признаков токсикоза и гибели кроликов не отмечали. Опытные кролики по своему поведению, внешнему виду ничем не отличались от контрольных животных.

Различий в динамике прироста массы тела у опытных и контрольных кроликов не отмечали (опыт $2,5 \pm 0,3$ кг; контроль $2,43 \pm 0,25$ кг $P > 0,05$).

Результаты оценки влияния препарата на показатели периферической крови кроликов представлены в таблице 10.

Анализ полученных данных по уровню гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, количеству эритроцитов, лейкоцитов в лейкограмме показал, что достоверных различий между опытными и контрольными кроликами не было.

Результаты влияния дельцида на функциональную активность печени и некоторых показателей белкового, жирового и углеводного обмена представлены в таблице 11.

Как следует из таблицы, все показатели, характеризующие функциональное состояние печени у животных опытной и контрольной групп находятся примерно на одном уровне и статистически не достоверны ($P > 0,05$).

Изменения показателей белкового, жирового и углеводного обменов у кроликов опытной группы также недостоверны по сравнению с контролем ($P > 0,05$).

Функциональное состояние почек после продолжительного введения дельцида оценивали по показателям суточного диуреза, содержанию белка, мочевины и мочевой кислоты. Мочу собирали в течение 24 часов в метаболические камеры при нормальной водной нагрузке. Определение мочевины и белка проводили общепринятыми методами.

Дельцид не оказывал отрицательного влияния на функциональное состояние почек (таблица 12).

При убое у кроликов взвешивали внут-

Таблица 13

Массовые коэффициенты внутренних органов кроликов после пятикратного нанесения дельцида

Вариант опыта	Органы					
	мозг	почки	легкие	селезенка	сердце	печень
Дельцид	0,47±0,06*	0,63±0,04	0,46±0,05	0,053±0,005	0,28±0,03	4,65±0,56
Контроль	0,44±0,05	0,57±0,07	0,49±0,08	0,057±0,03	0,31±0,035	4,89±0,39

* - во всех случаях различие между опытной и контрольной группой недостоверно ($P > 0,05$).

Таблица 14

Результаты изучения местного раздражающего действия препарата дельцид на кроликах

№ животного	Кратность обработки	Оценка местно-раздражающего действия в баллах по размеру эритемы, через (в часах)			
		1	12	24	48
1	5	1,5	1	0	0
2	5	0	0	0	0
3	5	0	0	0	0

Таблица 15

10-балльная система оценки раздражающего действия на слизистые оболочки глаз

Интенсивность реакции	Общая оценка в баллах	Раздражающий эффект
Отсутствие реакции	0	отсутствует
Слабая гиперемия	2	слабый
Выраженная гиперемия	4	слабовыраженный
Наличие лакримации	6	умеренный
Наличие выделений	8	выраженный
Длительная, ярко выраженная гиперемия, лакримация, отек век	10	сильно выраженный

ренные органы и определяли массовые коэффициенты. Результаты представлены в таблице 13.

Как следует из таблицы, пятикратное наложение применения дельцида не привело к достоверному изменению массовых коэффициентов мозга, почек, легких, селезенки, сердца и печени по сравнению с контрольными животными ($P > 0,05$). Имелась тенденция к увеличению относительной массы почек, но изменения носили недостоверный характер.

При анализе *местно-раздражающего действия* эмульсии дельцида в настоящем опыте получены следующие результаты.

При нанесении эмульсии дельцида у одного (более светлой масти) из трех кроликов регистрировали наличие функциональных изменений кожи в виде гиперемии розового тона (1-2 балла, средний балл - 1,5) и незначительного быстро проходящего отека кожи (1 балл). Общая сумма баллов составила 2,5, что позволяет классифицировать местно-раздражающее действие препарата как слабое (4 класс опасности) (таблица 14).

Восстановление функционального состояния кожи протекало без постороннего вмешательства в течение 2 суток после

прекращения нанесения препарата.

Таким образом, при пятикратном нанесении дельцида в виде 4%-ой эмульсии в дозе 600 мг/кг гибели, видимых нарушений физиологических функций, проявления клинических признаков интоксикации, изменений гематологических, биохимических показателей в сыворотке крови и в моче не установлено.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что при данной схеме и форме применения дельцид в опытах на кроликах не обладает кожно-резорбтивным действием.

Действие дельцида на слизистые оболочки глаз в опытах на кроликах

С целью изучения влияния дельцида на слизистые оболочки глаза препарат вводили в конъюнктивальный мешок правого глаза кроликов в виде 0,125% эмульсии полученной путем разведения водой исходного 4%-го концентрата эмульсии. Слизистая оболочка левого глаза служила контролем. В опыте использовали 10 кроликов массой 2-3 кг.

В опыт брали клинически здоровых животных, содержащихся на стандартном рационе и прошедших до начала эксперимента 7-ми дневный карантин. Кроликов

**Оценка раздражающего действия дельцида
при воздействии на конъюнктиву глаза кролика**

Препарат	№ гр.	Оценка в баллах через (в часах)				Раздражающий эффект
		2	3	4	24	
0,125% эмульсия дельцида	1	4	2	0	0	слабый
	2	6	4	2	0	слабовыраженный
	3	6	4	4	2	слабовыраженный

разделили на 3 группы, по 3 головы в каждой. Кроликам первой группы в конъюнктивальный мешок вносили по одной капле дельцида, второй по две капли, третьей – по три капли. Визуальную оценку раздражающего действия проводили через 1, 2, 3, 4 и 24 часа по изменению кровенаполнения конъюнктивы, наличию лакримаций и состояние роговицы глаза по 10-ти балльной системе согласно таблице 15.

При нанесении препарата у кроликов всех групп отмечали гиперемию и слезотечение. У кроликов, которым наносили одну каплю препарата, реакция была слабой, и исчезла через 3 часа. У кроликов 2 и 3 групп эти явления исчезли через 24 часа.

Таким образом, дельцид обладает слабовыраженным действием на слизистую оболочку глаза с восстановлением слизистой оболочки до нормы в течение суток.

Выводы

1. ЛД₅₀ дельцида для крыс с учетом стандартной ошибки составила $1200 \pm 71,9$ мг/кг, для мышей - $679,2 \pm 79,9$ мг/кг, что дает основание отнести данный препарат к III классу токсичности – умеренно опасные по ГОСТ 12.1.007-76. Препарат относится к группе веществ со слабо выражен-

ной кумуляцией. Коэффициент кумуляции равен 3,33.

2. Для крыс параметры острой токсичности при ингаляционном воздействии (ЛК₅₀) составили 8070 мг/м³, ЛК₅₀ для мышей - 6800 мг/м³, что позволяет отнести дельцид к 3 классу опасности.

3. При изучении местного и кожно-резорбтивного действия дельцида получены следующие результаты: - при однократной аппликации препарата на кожу в диапазоне доз 1800 – 8400 мг/кг, дельцид по величине ЛД₅₀^{cut} = 4916,7 мг/кг и по значению кожно-орального коэффициента ($K_{к/о}=4,1$) относится к 3 классу умеренно-опасных соединений при контакте с кожей.

При многократном нанесении (5 раз) дельцид оказывал как слабое раздражающее действие (4 класс), так и слабое кожно-резорбтивное, т.к. судя по ряду показателей он способен проникать через неповрежденную кожу в количествах, не представляющих большой опасности для жизнедеятельности организма животных.

4. Дельцид обладает слабовыраженным действием на слизистую оболочку глаза с восстановлением слизистой до нормы в течение суток.

РЕЗЮМЕ

Изучены фармакотоксикологические свойства нового инсектоакарицидного препарата дельцид. Установлено, что по степени токсического действия на организм животных препарат относится к малоопасным веществам.

SUMMARY

Pharmaco-toxicological properties new insectoacaricid delcid. It is shown that on a degree of toxic action on an organism of animals the drug concerns to small dangerous substances.

Литература

- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Л., Гомедиздат. 1963. с.152.
- Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии // М., 1985. с. 134-136.
- ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда: Вредные вещества: Классификация и общие требования безопасности. М, 1984.
- Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования // Ред. М. 1975.
- Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G. Arch. Internat. Pharmacodyn, 1961, V.130, 3-4, 336-353.
- Van des Waerden. Arch. Exp., Path. U Pharmac., 1940, 1950, 389-412.