

ОЦЕНКА ПРАЗИФЕНА НА ЭМБРИТОКСИЧЕСКОЕ И ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

И.Р. САЛГИРИЕВ

соискатель

М.Б. МУСАЕВ

доктор ветеринарных наук

Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии

им. К.И. Скрябина, 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28,

e-mail: vigis@ncport.ru

В опытах на самках белых крыс паста празифена в дозе по ДВ 1,0/10,0 и 3,0/30,0 мг/кг соответственно по празиквантелу и фенбендазолу при введении в желудок в различные периоды эмбриогенеза не проявила эмбриотоксического и тератогенного действия.

Ключевые слова: паста, празифен, эмбриотоксичность, белые крысы.

Антигельминтная паста празифен состоит из действующих веществ (фенбендазола и празиквантела) и вспомогательных компонентов образующих пасту. Установлена терапевтическая доза празифена против цестод и нематод лошадей, равная 1,0/10,0 мг/кг соответственно по ДВ празиквантелу и фенбендазолу. Празифен в терапевтической дозе проявил высокую эффективность при основных гельминтозах лошадей [7–10].

Препарат не оказывает отрицательного воздействия на организм, а также на гематологические и биохимические показатели крови лошадей [11].

Празифен относится к 4 классу малоопасных веществ со слабовыраженной кумуляцией. При изучении субхронической токсичности препарат не оказывал влияния на общее состояние и поведение животных, прием корма и воды, динамику прироста массы тела, гематологические и биохимические показатели белых крыс. Дозы празифена 1/100 и 1/1000 от ЛД₅₀ являются не токсичными [2–5, 12, 13].

Цель нашей работы – оценка празифена на эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Материалы и методы

Оценку празифена на эмбриотоксическое и тератогенное действие проводили согласно Методическим рекомендациям по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, одобренным фармакологическим комитетом Минздрава России (протокол № 8 от 3 июля 1997 г.) и утвержденные Минздравом России 18 декабря 1997 [6] на 48 беременных самках белых крыс, из которых 42 были подопытными и 6 контрольными, а также 10 самцах крыс, содержащихся отдельно. Самцов подсаживали в клетки с самками, находящимися в стадии эструса и проэструса, в соотношении 1 : 4. Первым днем беременности самок считали день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке.

Празифен вводили беременным самкам в форме пасты в терапевтической дозе по ДВ (1,0/10,0 мг/кг соответственно по празиквантелу и фенбендазолу) в желудок с помощью желудочного зонда в периоды с 1 по 7; 8–14 и 15–19-е сутки беременности. Также препарат вводили самкам крыс в терапевтической и 3 раза повышенной дозе с 1 по 19-е сутки беременности. Крысы контрольной группы получали воду в соответствующем объеме, равном объему вво-

димого препарата. В течение беременности проводили наблюдение за общим состоянием самок.

На 20-е сутки беременности крыс убивали декапитацией. По отношению числа желтых тел беременности, мест имплантации, живых и резорбированных эмбрионов определяли пред- и постимплантационную гибель, общую эмбриональную смертность (%). Плоды извлекали из матки, тщательно осматривали, определяли краниокаудальные размеры. Измеряли массу и размер плаценты.

Оценку эмбриотоксического действия празифена проводили с учётом критериев Дыбана и др. (1970) [1].

Тератогенное действие препарата оценивали по методу Wilson (1965) в модификации Дыбана и др. (1970) [14, 15]. Для изучения состояния внутренних органов плоды фиксировали в жидкости Буэна и выдерживали в течение 14 сут. Состояние внутренних органов плодов изучали под стереомикроскопом МБС-2 на 9 сиггитальных срезах, сделанных лезвием. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения возможного эмбриотропного действия празифена при введении крысам-самкам в различные периоды беременности приведены в таблицах 1–4.

1. Результаты изучения эмбрионального материала после введения празифена в дозе по ДВ 1,0/10,0 мг/кг на 1–19-е сутки беременности (сводные данные)

Показатель	Группа животных	
	подопытная	контрольная
Количество желтых тел беременности	12,2±0,41	12,4±0,48
Количество мест имплантации	11,2±0,70	11,3±0,66
Количество резорбций	0,5±0,03	0,5±0,03
Количество живых плодов	10,4±0,60	10,6±0,54
Общая эмбриональная смертность, %	16,8±1,24	17,1±1,20
Предимплантационная смертность, %	11,9±1,0430	12,2±1,28
Постимплантационная смертность, %	5,0±0,60	4,8±0,54
Масса плода, г	2,3±0,02	2,3±0,03
Размер плода, см	3,0±0,02	3,0±0,02
Масса плаценты, г	0,5±0,03	0,5±0,02
Размер плаценты, см	1,4±0,03	1,3±0,02
Количество самок, %	50,3	48,9
Количество самцов, %	49,7	51,1

Примечание. $P \geq 0,05$.

2. Средние размеры зачатков костной системы у плодов (мм)
после введения празифена в дозе по ДВ 1,0/10,0 мг/кг
с 1 по 19-е сутки беременности (сводные данные)

Название кости		Группа животных	
		подопытная	контрольная
Лопаточная	правая	2,33±0,03	2,34±0,04
	левая	2,33±0,03	2,34±0,04
Плечевая	правая	2,44±0,04	2,47±0,04
	левая	2,44±0,04	2,47±0,04
Локтевая	правая	2,47±0,03	2,47±0,03
	левая	2,47±0,04	2,47±0,03
Лучевая	правая	1,85±0,04	1,86±0,04
	левая	1,85±0,03	1,86±0,04
Бедренная	правая	1,66±0,04	1,68±0,03
	левая	1,66±0,04	1,68±0,03
Большеберцовая	правая	1,94±0,05	1,95±0,04
	левая	1,94±0,05	1,95±0,04
Малоберцовая	правая	1,76±0,03	1,78±0,03
	левая	1,76±0,03	1,78±0,03

Примечание. $P \geq 0,05$.

3. Результаты изучения эмбрионального материала после введения
празифена в дозе по ДВ 3,0/30,0 мг/кг с 1 по 19-е сутки беременности

Показатель	Группа животных	
	подопытная	контрольная
Количество желтых тел беременности	12,1±0,40	12,4±0,42
Количество мест имплантации	11,0±0,52	11,3±0,60
Количество резорбций	0,5±0,03	0,5±0,03
Количество живых плодов	10,2±0,56	10,6±0,54
Общая эмбриональная смертность, %	16,6±1,06	17,0±0,94
Предимплантационная смертность, %	11,7±1,24	12,1±1,12
Постимплантационная смертность, %	5,1±0,52	4,8±0,50
Масса плода, г	2,2±0,03	2,3±0,03
Размер плода, см	3,0±0,02	3,0±0,02
Масса плаценты, г	0,5±0,03	0,5±0,03
Размер плаценты, см	1,3±0,03	1,3±0,04
Количество самок, %	51,5	48,2
Количество самцов, %	48,5	58,8

Примечание. $P \geq 0,05$.

4. Средние размеры зачатков костной системы у плодов (мм) после введения празифена в дозе по ДВ 3,0/30,0 мг/кг (в три раза увеличенной) с 1 по 19-е сутки беременности (сводные данные)

Название кости		Группа животных	
		подопытная	контрольная
Лопаточная	правая	2,32±0,03	2,34±0,04
	левая	2,32±0,03	2,34±0,04
Плечевая	правая	2,43±0,03	2,47±0,04
	левая	2,43±0,03	2,47±0,04
Локтевая	правая	2,45±0,04	2,48±0,03
	левая	2,45±0,04	2,48±0,04
Лучевая	правая	1,84±0,03	1,86±0,04
	левая	1,84±0,03	1,86±0,04
Бедренная	правая	1,65±0,04	1,68±0,03
	левая	1,65±0,04	1,68±0,04
Большеберцовая	правая	1,93±0,05	1,95±0,04
	левая	1,93±0,05	1,95±0,04
Малоберцовая	правая	1,75±0,04	1,78±0,03
	левая	1,75±0,04	1,78±0,03

Примечание. $P \geq 0,05$.

Празифен не оказывает отрицательного влияния на развитие плода. Так, при введении празифена с 1 по 7; 8–14 и с 15 по 19-е сутки беременности общая эмбриональная смертность (%) составила соответственно 17,8±1,06; 16,3±1,32 и 16,5±1,40 против контрольных значений 17,5±1,22; 17,2±1,30 и 16,7±1,32 ($P \geq 0,05$). Об отсутствии эмбриотоксического эффекта препарата свидетельствуют значение массы и размер плодов. При введении празифена на 1–7 и 15–17-е сутки беременности масса плодов (г) составила соответственно 2,3±0,02 и 2,3±0,02 ($P \geq 0,05$). Не изменялась масса плодов и при введении препарата с 8 по 14-е сутки беременности. При исследовании плодов во всех группах не выявлено наличия внешних аномалий развития черепа, глаз, ушных раковин, брюшной стенки, конечностей, хвоста.

Нами не обнаружено нарушений топографии крупных сосудов (артерий и вен), сердца, лёгких, органов брюшной полости. На уровне лицевого и мозгового черепа отмечали симметричность расположения анатомических структур нижней челюсти, переднего отдела твердого нёба, носовой полости, глазных яблок и обонятельных луковиц, больших полушарий головного мозга, мозжечка и продолговатого мозга.

На срезах у подопытных и контрольных объектов отмечена идентичность топографии: гортани, пищевода, слюнных желёз, трахеи, спинного мозга, крупных сосудов сердца, лёгких, бронхов, печени, желудка, всех отделов тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, почек, органов малого таза, а также не обнаружено дефектов скелета.

Размеры зачатков лопаточной, плечевой, локтевой, лучевой, а также бедренной, большой и малой берцовой костей у подопытных и контрольных плодов находились в близких пределах ($P \geq 0,05$).

Не отмечено существенного влияния празифена в 3 раза увеличенной терапевтической дозе на течение беременности и эмбриональную смертность плодов во все периоды эмбриогенеза, а также на развитие костной системы плодов.

Таким образом, в опытах на самках белых крыс при внутрижелудочном введении в различные периоды эмбриогенеза, а также на всём протяжении

беременности паста празифен в дозе по ДВ 1,0/10,0 и 3,0/30,0 мг/кг (празиквантелу и фенбендазолу) не проявила эмбриотоксической и тератогенной активности.

Литература

1. *Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М.* Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ // Архив анат., гистол. и эмбриол. – 1970. – № 10, С. 89–100.
2. *Загородников М.В.* Справочная книга по ветеринарной токсикологии пестицидов. – М.: Колос, 1976. – 21 с.
3. *Каган Ю.С., Станкевич В.В.* Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. – Уфа, 1984. – С. 48–49.
4. *Люблина Е.И.* Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований. – М.: Ин-т гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, 1986. – 12 с.
5. *Медведь Л.И., Каган Ю.С., Сынгу Е.И.* Пестициды и проблемы здравоохранения // Вестн. Всес. хим. о-ва им. Менделеева. – 1968. – Т. 13, № 3. – С. 263–271.
6. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, одобренные фармакологическим комитетом Минздрава России (протокол № 8 от 3 июля 1997) и утвержденные Минздравом России 18 декабря 1997.
7. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Испытание празифена при основных гельминтозах лошадей // Рос. паразитол. журнал. – 2009. – № 2. – С. 105–108.
8. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Эффективность празифена при основных гельминтозах лошадей // Матер. докл. научн. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» – М., 2010. – Вып. 11. – С. 299–302.
9. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Эффективность празифена при гельминтозах овец и коз // Рос. паразитол. журнал. – 2010. – № 4. – С. 93–97.
10. *Мусаев М.Б., Берсанова Х.И., Джамалова А.З.* и др. Комиссионное испытание празифена при основных гельминтозах лошадей // Матер. докл. научн. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2011. – Вып. 12. – С. 343–345.
11. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Влияние празифена на организм лошадей // Рос. паразитол. журнал. – 2011. – № 3. – С. 74–101.
12. *Саноцкий И.В., Уланова И.П.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии по оценке химических соединений. – М.: Медицина, 1975. – 37 с.
13. *Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К.* Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии (Справочник). – М.: Медицина, 1977. – 235 с.
14. *Dawson A.B.* A not the staining of the Sceletion of cleared Specimens with alizarin red s. // Stain techn. – 1926. V. 1. – P. 123–124.
15. *Wilson J.G.* Methods for administering and detecting maiformations in experimental animals. In Teratology; Principles and Techniques; J.G. Wilson and J. Warkany. Eds. University of Chicago Press, Chicago, 1965. – P. 262–277.

Assessment of prazifen on embryotoxic and teratogenic action

I.R. Salgiriyev, M.B. Musaev

Prazifen in a dose of 1,0/10,0 and 3,0/30,0 mg/kg DV respectively on prazi-quantel and fenbendazole at introduction in stomach during the various periods of embryogenesis didn't show embryotoxic and teratogenic action.

Keywords: paste, prazifen, embriotoxicity, white rats.