

# БІОЛОГІЯ

УДК 619:615.284:615.9:636.6

Ю.О. Приходько  
кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник  
ІЕКВМ УААН

## ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ АЛЬБЕНДАЗОЛУ НА БІЛИХ ЩУРАХ

Ресинтезований вітчизняний альбендазол відноситься до першого класу токсичної небезпеки. Показники його токсичності при застосуванні *per os* білим щурам дорівнюють:  $LD_{50} = 1105$  мг/кг,  $LD_{16} = 850$  мг/кг,  $LD_{84} = 1359$  мг/кг.

### Вступ

Попередніми дослідженнями нами встановлено високу нематоцидну активність ресинтезованого вітчизняного альбендазолу [3].

Наступним етапом доклінічних досліджень антгельмінтику було визначення параметрів його гострої токсичності на лабораторних тваринах з підрахунком основних показників  $LD_{50}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{84}$ .

### Методика проведення досліджень

Вивчення параметрів гострої токсичності альбендазолу проводили за методикою, викладеною у "Методических рекомендациях по установлению допустимых остаточных количеств пестицидов в кормах для сельскохозяйственных животных" [6]. Величину  $LD_{50}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{84}$  обчислювали за методом пробіт-аналізу, за В.Б.Прозоровським [8].

З цією метою в лабораторних умовах проведено три аналогічних досліди, в яких використано 340 білих щурів. В кожний дослід відбирали клінічно здорових лабораторних тварин, формували 11-12 груп по 10 щурів у кожній. Альбендазол задавали всередину на 1%-ному крохмальному клейстері за допомогою металевого зонду в дозі 100; 200; 400; 800; 1200; 1600; 2000; 2400; 2800; 3200; 3600; 4000 мг/кг ваги тіла. Спостереження за клінічним станом, облік загиблих тварин здійснювали на протязі першого часу після задавання препарату, потім через 4 та 6 годин, а далі кожної доби на протязі 14 діб. Ступінь токсичності оцінювали на основі клінічних симптомів інтоксикації та загибелі тварин. Звертали увагу на поведінку, рухливу активність, з'явлення саливації, блювоти, судомин, консистенцію фекалій. Ураховували швидкість розвитку інтоксикації, оборотність дії, строки загибелі тварин, обліковували загиблих та живих щурів.

З результатів, отриманих у трьох дослідах, визначали середню арифметичну величину показників летальності.

### Результати досліджень та їх обговорення

Дослід №1. Сформували 12 груп по 10 білих щурів у кожній. Дозу альбендазолу (100 мг/кг), яку задавали першій групі визначали з того розрахунку, щоб вона не викликала загибелі тварин в групі. Максимальна доза складала 4000 мг/кг. Розбіжність у дозах перших трьох груп складала 100 – 200 мг а в подальших – 400 мг/кг. Встановлено, що в дозі 100 та 200 мг/кг загибелі щурів не відбувалося. В дозі 400 мг/кг смерть щура наступала через 4 доби, після чого жодна тварина з цієї групи не загинула.

Перші випадки смерті білих щурів у дозах від 800 до 3200 мг/кг відмічали через 2 доби. До 14 доби в цих групах загинуло від 7 до 9 голів. Дев'ять тварин померло в 11 групі, де доза складала 3600 мг/кг. Максимальна летальна доза, від якої загинули всі 10 дослідних тварин складала 4000 мг/кг.

Клінічні симптоми отруєння щурів альбендазолом спостерігали через 1-2 доби після дачі препарату, тобто за 24 години до загибелі. Щури були пригнічені, в'яло рухались, відмовлялись від корму, але жадібно пили воду. Шерстний покрив настовбурчений, скуйовджений, під час руху реєстрували похитування, посилення виділення слини, яка стікала з ротового отвору. Фекалії ставали рідкими, в подальшому з кров'ю. За 1-2 години до смерті у щурів відмічали витікання крові з носових отворів, судоми та загибель. Ті тварини, які залишались живими перехворювали з вище приведеними клінічними ознаками, часто пили воду, видужували через 2-3 доби. При патолого-анатомічному розтині загиблих тварин, у легенях знаходили кров'яну з пухирцями рідину. В шлунку, кишечнику на всьому протязі крововиливи, які місцями зливались в одну велику кров'яну пляму.

Параметри значень для обчислювання LD<sub>50</sub> представлені у табл. 1.

Таблиця 1

## Перший дослід

Доза, мг/кг (Хє)	Летальність, % (Ує)	Місце Дози (Х)	Пробіги (У)	Валовий коефіцієнт (В)	ХВ	Х <sup>2</sup> В	УВ	ХУВ
200	0	1	3,04≈3	1	1	1	3,04	3,04
400	10	1,5	3,8	2,9	4,35	6,525	11,02	16,53
700	70	2	5,58≈5,6	4,3	8,6	17,2	23,99	47,98
1200	70	3	5,61≈5,6	4,3	12,9	38,7	24,12	72,36
1600	90	4	6,56≈6,6	1,8	7,2	28,8	11,81	47,24
2000	90	5	6,64≈6,6	1,8	9	45	11,95	59,75
2400	90	6	6,75≈6,8	1,4	8,4	50,4	9,45	56,7
2800	90	7	6,88≈6,9	1,2	8,4	58,8	8,26	57,82
3200	90	8	7,05≈7	1	8	64	7,05	56,4
3600	90	9	7,33≈7,3	0,4	3,6	32,4	2,93	26,37
4000	100	10	6,96≈7,0	1	10	100	6,96	69,6
				Σ=21,1	Σ=81,45	Σ=442,825	Σ=120,58	Σ=513,49

Розрахунок величини гострої токсичності здійснювали за формулами:

$$1) \frac{\sum XB}{\sum B} \cdot (\sum YB - (\sum XB) \cdot A_1) + (\sum X^2B) \cdot A_1 = \sum XYB$$

$$\frac{81,45}{21,1} \cdot (120,58 - 81,45 \cdot A_1) + 442,825 \cdot A_1 = 513,49;$$

$$2) LD_{50} = \frac{Y - A_0}{A_1} \cdot 100 \text{ мг} = \frac{5 - 0,694}{0,374} \cdot 100 \text{ мг} = 1151,3 \text{ мг/кг};$$

$$3) LD_{50} = \frac{Y - A_0}{A_1} \cdot 100 \text{ мг} = \frac{5 - 0,694}{0,374} \cdot 100 \text{ мг} = 1151,3 \text{ мг/кг};$$

$$4) \text{ Помилка } 4a) LD_{84} = \frac{5,99 - 0,694}{0,374} \cdot 100 \text{ мг} = 1416 \text{ мг/кг};$$

$$4b) LD_{16} = \frac{4,01 - 0,694}{0,374} \cdot 100 \text{ мг} = 887 \text{ мг/кг};$$

LD<sub>50</sub> за результатами першого дослідження складало 1151,3 мг/кг;

LD<sub>16</sub> 887 мг/кг; LD<sub>84</sub> 1416 мг/кг.

Дослід №2. Сформували 11 груп по 10 дослідних тварин в кожній, всього 110 щурів. У другому досліді дозу 100 мг/кг не задавали, з причини відсутності загибелі тварин за результатами першого дослідження. Клінічний догляд за дослідними тваринами починали через 6 годин після введення альбендазолу.

Параметри значень для обчислювання LD<sub>50</sub> представлені у табл. 2.

Таблиця 2

## Другий дослід

Доза, мг/кг(Хє)	Летальність, % (Ує)	Місце дози (Х)	Пробіги (У)	Валовий коефіцієнт (В)	ХВ	Х <sup>2</sup> В	УВ	ХУВ
200	0	1	3,04≈3	1	1	1	3,04	3,04
400	10	1,5	3,8	2,9	4,35	6,525	11,02	16,53
800	50	2	5,05≈5,0	5	10	20	25	50
1200	70	3	5,61≈5,6	4,3	12,9	38,7	24,12	72,36
1600	80	4	5,99≈6,0	3,5	14	56	21	84
2000	90	5	6,64≈6,6	1,8	9	45	11,95	59,75
2400	90	6	6,75≈6,8	1,4	8,4	50,4	9,45	56,7
2800	90	7	6,88≈6,9	1,2	8,4	58,8	8,26	57,82
3200	90	8	7,05≈7	1	8	64	7,05	56,4
3600	90	9	7,33≈7,3	0,4	3,6	32,4	2,93	26,37
4000	100	10	6,96≈7,0	1	10	100	6,96	69,6
				Σ=23,5	Σ=89,65	Σ=472,825	Σ=130,78	Σ=552,57

– LD<sub>50</sub> за результатами другого дослідження було 1044,4 мг/кг;

– LD<sub>16</sub> 803 мг/кг; LD<sub>84</sub> 1286 мг/кг.

Дослід №3. Поставлений аналогічно двом попереднім, використано 110 білих щурів, поділених на 11 груп по 10 тварин у кожній.

Параметри значень для обчислювання LD<sub>50</sub> представлені у табл. 3.

Таблиця 3

## Третій дослід

Доза, мг/кг (Хс)	Летальність, % (Ус)	Місце дози (Х)	Пробіти (У)	Валовий коефіцієнт (В)	ХВ	Х²В	УВ	ХУВ	
200	0	1	3,04≈3	1	1	1	3,04	3,04	
400	20	1,5	4,2	3,9	5,85	8,78	16,38	24,57	
800	50	2	5,05≈5,0	5	10	20	25	50	
1200	70	3	5,61≈5,6	4,3	12,9	38,7	24,12	72,36	
1600	80	4	5,99≈6,0	3,5	14	56	21	84	
2000	90	5	6,64≈6,6	1,8	9	45	11,95	57,75	
2400	90	6	6,75≈6,8	1,4	8,4	50,4	9,45	56,7	
2800	90	7	6,88≈6,9	1,2	8,4	58,8	8,26	57,82	
3200	90	8	7,05≈7	1	8	64	7,05	56,4	
3600	90	9	7,33≈7,3	0,4	3,6	32,4	2,93	26,37	
4000	100	10	6,96≈7,0	1	10	100	6,96	69,6	
					Σ=24,5	Σ=91,15	Σ=475,08	Σ=136,14	Σ=558,61

–LD<sub>50</sub> за результатами третього дослід було 1118,5 мг/кг.

–LD<sub>16</sub> 861 мг/кг; LD<sub>84</sub> 1376 мг/кг.

Для уточнення значень отриманих даних в трьох дослідях виводили середню арифметичну величину LD<sub>50</sub>, LD<sub>16</sub>, LD<sub>84</sub>:

–LD<sub>50</sub> середнє = (1151,3 + 1044,4 + 1118,5) : 3 = 1105 мг/кг;

–LD<sub>16</sub> середнє = (887 + 803 + 861) : 3 = 850 мг/кг;

–LD<sub>84</sub> середнє = (1416 + 1286 + 1376) : 3 = 1359 мг/кг.

Таким чином, головні показники токсичної дії альбендазолу при задаванні його в середину білим щурам складають: LD<sub>50</sub> = 1105 мг/кг, LD<sub>16</sub> = 850 мг/кг, LD<sub>84</sub> = 1359 мг/кг. За класифікацією протигельмінтозних препаратів [1] альбендазол можна віднести до препаратів першого класу токсичної небезпеки.

Еталоном оцінки токсичної дії препаратів є показник LD<sub>50</sub> – середньої смертельної дози, тобто дози, від якої настає загибель половини лабораторних тварин, використаних у досліді. Існує декілька методів обчислення дози LD<sub>50</sub> – метод Кербера [7], методи пробіт-аналізу Лічфільда і Вілкоксона [9], М.Л.Беленького [2]. Зазначені методи, не дивлячись на їх позитивні якості, не можуть бути признаними досконалими. Істотною вадою їх є присутність елементів суб'єктивізму при визначенні пробітів. Тому ми застосували у своїх дослідженнях метод пробіт-аналізу за В.Б.Прозоровським, який дозволяв розраховувати величину значень не тільки LD<sub>50</sub>, але і LD<sub>16</sub>, LD<sub>84</sub>.

За даними М.В.Демідова [4], альбендазол – малотоксичний препарат, його LD<sub>50</sub> при задаванні через рот щурам дорівнює 2400 мг/кг, що свідчить про більшу майже в два рази токсичність перевіряемого нами препарату. Хоча при використанні класифікації протигельмінтозних препаратів, антигельмінтики з показниками LD<sub>50</sub> 2400 мг/кг відносяться до другого класу токсичної безпеки. В Росії, повідомляють Н.І.Ликова та ін. [5], створено новий медичний протигельмінтозний препарат метіазол, ідентичний за хімічною структурою альбендазолу, але його LD<sub>50</sub> на білих щурах при внутрішньому введенні складала 7500 мг/кг.

Виходячи з положення про практичну відсутність доз, які б спричиняли летальність 0% і 100% [6], ми знаходили “виправлені” значення летальності, іншими словами вираховували LD<sub>16</sub> і LD<sub>84</sub>, що відповідало 16% або 84%-вій загибелі особин. Проміжні летальні дози альбендазолу складала LD<sub>16</sub> - 850 мг/кг і LD<sub>84</sub> - 1359 мг/кг.

**Висновок**

Ресинтезований вітчизняний альбендазол відноситься до першого класу токсичної небезпеки. Показники його токсичності при застосуванні per os дорівнюють: LD<sub>50</sub> = 1105 мг/кг, LD<sub>16</sub> = 850 мг/кг, LD<sub>84</sub> = 1359 мг/кг.

**Література:**

1. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине.- М.: Наука, 1989. -280 с.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, 1963. – 152 с.

3. Випробування антгельмінтної дії хімічних речовин на білих пацюках /Ю.О.Приходько, Л.І.Луценко, В.С.Шеховцов, В.А.Веселий // Вет. медицина: Міжвід. тематич. наук. зб.- К., 1994.- Вип.69.- С.32-34.
4. Демидов Н. В. Антгельминтики в ветеринарии. – М.: Колос, 1982. –338 с.
5. Изучение эффективности нового российского препарата «Метиазол» при экспериментальном аспикулурозе белых мышей / Н. И. Лыкова, Н. Л. Веретенникова, М. Н. Лебедева и др. // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 1993. – № 3. – С. 25–26.
6. Методические рекомендации по установлению допустимых остаточных количеств пестицидов в кормах для сельскохозяйственных животных / Г. А. Таланов, Т. Г. Аббасов, О. А. Малинин и др. – М.: ВАСХНИЛ, 1983. – 67 с.
7. Методические рекомендации по изучению препаратов и способов борьбы с вароозом пчел / О. Ф. Гробов, Ю. А. Иванов, В. В. Микитюк и др. – М.: ВАСХНИЛ, 1981. – С. 8.
8. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. – М.: Медгиз, 1962. – Т. XXV, № 1–3. – С. 115–120.
9. Litchfield J.T., Wilcoxon F.J. //Pharm.exp.Ther. - 1949, - vol.96. - P. 99.