

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ Е-СЕЛЕНУ, НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ КЛОЗАВЕРМ А, ЗА ВИВЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

О. Л. Тішин

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок

У статті на основі морфологічних показників крові показаний вплив Е-селену, при застосуванні Е-селену разом з клозавермом А, на кровотворну функцію, а також відновлювальні властивості організму білих щурів при вивченні хронічної токсичності. Встановлено, що застосування Е-селену на тлі тривалого введення препарату клозаверм А суттєвіше впливало на кровотворну функцію кісткового мозку, яке характеризувалося підвищенням захисних сил організму. Виявлено, що за 28-добовий період відновлення після 14-добового введення клозаверму А найвищі компенсаторні процеси у кістковому мозку пройшли у тварин, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, а при застосуванні Е-селену, на тлі введення препарату, компенсаторні процеси відбувалися, але на фоні децю ослаблених захисних сил організму.

Для профілактики та лікування екто- і ендопаразитів великої рогатої худоби, овець і кіз «Укрзооветпромстачем» розроблений комбінований препарат клозаверм А, що складається з діючих речовин — аверсектину С і клозантелу.

Селен — важливий для організму ультрамікроелемент, який забезпечує функціональний стан клітинних мембран та проявляє сильну антиоксидантну дію. Вітаміни — це сполуки з високою біологічною активністю, які включаються у метаболічні процеси після трансформації в коферменти та мають тісний фармакологічний зв'язок з мікроелементами, зокрема вітаміном Е і селеном. У свою чергу, токоферол проявляє сильну антиоксидантну дію [1]. Кров виконує в організмі функцію транспортування хімічних речовин, у тому числі кисню, завдяки чому відбувається інтеграція біохімічних процесів у різних клітинах і міжклітинному просторі в єдину систему. При порушенні розвитку місцевих або загальних патологічних процесів змінюється не тільки біохімічний, але й морфологічний склад крові, який нормалізується при одужанні [2, 3].

Важливим етапом у розробці нового препарату є токсикологічні дослідження. Вивчення хронічної токсичності дає змогу виявити ступінь шкідливої дії препарату, за його тривалого введення у різних дозах, та встановити найчутливіші органи і системи організму лабораторних тварин за дії лікарського засобу, а також вивчити ступінь зворотного відновлення функцій у тварин [4].

Ми зробили спробу з'ясувати вплив препарату Е-селен, виробництва ЗАТ «НІТА-ФАРМ» (м. Саратов, Росія), на кровотворну функцію, на тлі введення клозаверму А, а також встановити ступінь зворотного відновлення цієї функції у тварин.

Метою роботи було визначення впливу Е-селену, на тлі введення клозаверму А, на кровотворну функцію білих щурів при вивченні хронічної токсичності.

Матеріали і методи. Хронічну токсичність вивчали на 36 білих щурах-самцях, 2–3-місячного віку, масою 170–185 г. Із них було сформовано 3 аналогічні групи по 12 щурів у кожній. Перша група тварин була контрольною. Їм вводили суміш дистильованої води та пропіленгліколю у співвідношенні 1:1. Щурам II групи вводили клозаверм А у терапевтичній дозі — 0,05 мл/кг, або 1/50 DL₅₀; III групи — терапевтичну дозу та Е-селен у дозі 0,10 мл/кг. У хронічному досліді клозаверм А вводили лабораторним тваринам протягом 14 діб щодобово, натще, підшкірно, а Е-селен — на початку досліду та на 8 добу введення препарату. У половини щурів з кожної групи, що залишилися живими, визначали реабілітаційні властивості організму. Для визначення впливу Е-селену і препарату клозаверм А та відновлювальних властивостей організму при вивченні хронічного досліду на 14 добу після введення та на 28 добу періоду реабілітації тварин декапітували, за умов

легкого ефірного наркозу, і за визнаними методиками відбирали кров та проводили гематологічні дослідження [5]. Отримані результати порівнювали з показниками контрольних груп щурів.

Результати та обговорення. При аналізі гематологічних показників дослідних тварин за 14-добового введення, встановлено, що клозаверм А за терапевтичної (II група щурів) дози мав лише тенденцію до змін у гематологічних показниках, порівняно з контролем. Введення Е-селену, на тлі препарату (III група тварин), більш виражено впливало на кровотворну функцію, що характеризувалося вірогідним збільшенням до контролю гематокритної величину на 8,8 % ($p < 0,05$) та збільшенням середнього об'єму еритроцита на 16,4 % ($p < 0,05$). Загалом у всіх дослідних групах виявлена загальна тенденція до збільшення рівня гемоглобіну, порівняно з контролем, а також у III групі щурів встановлена значніша тенденція до збільшення кількості лейкоцитів, у той час, як у II групі спостерігалось їх зменшення (табл. 1).

Таблиця 1

Гематологічні показники білих щурів на 14 добу введення клозаверму А, окремо та з Е-селеном, за вивчення токсичних властивостей ($M \pm m$, $n=3-6$)

Показники	Групи тварин		
	I	II	III
Гемоглобін, г/л	113,60±6,015	116,02±6,912	119,62±2,677
Еритроцити, Т/л	6,02±0,153	5,83±0,279	5,57±0,275
Гематокрит, л/л	0,34±0,007	0,35±0,011	0,37±0,007*
Кольоровий показник	0,60±0,045	0,60±0,026	0,65±0,043
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	19,22±1,233	19,88±0,830	21,75±1,225
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, %	33,70±1,546	33,38±1,417	32,22±0,856
Середній об'єм еритроцита, мкм ³	57,94±1,692	59,88±2,534	67,42±2,884*
Лейкоцити, Г/л	6,53±1,091	5,00±0,792	7,43±0,779

Примітка: ступінь вірогідності до контролю * — $p < 0,05$

У лейкограмі дослідних щурів на 14 добу введення препарату, виявлено вірогідне збільшення до контролю кількості паличкоядерних нейтрофілів у II групі тварин на 77,1 % ($p < 0,05$) та встановлено тенденцію до збільшення кількості базофілів і зменшення моноцитів (табл. 2).

Таблиця 2

Показники лейкограми крові білих щурів на 14 добу введення клозаверму А окремо та з Е-селеном, за вивчення токсичних властивостей, % ($M \pm m$, $n=3-6$)

Групи тварин	Базофіли	Еозинофіли	Нейтрофіли		Лімфоцити	Моноцити
			паличкоядерні	сегментоядерні		
I	1,00±0,577	1,67±0,333	4,33±0,667	29,67±2,028	62,33±3,71	1,00±0,577
II	1,67±0,333	1,66±0,577	7,67±1,764*	27,67±1,856	61,00±4,509	0,33±0,333
III	0,67±0,333	2,33±0,333	3,00±0,577 ⁺	35,33±1,856 ⁺	58,00±1,155	0,67±0,333

Примітка: ступінь вірогідності до контролю * — $p < 0,05$; до II групи ⁺ — $p < 0,05$

У той же час, у III групі щурів встановлено вірогідне зменшення, порівняно з II групою тварин, кількості паличкоядерних нейтрофілів у 2,5 раза ($p < 0,05$) та збільшення сегментоядерних нейтрофілів на 27,7 % ($p < 0,05$). Після 14-добового введення препарату не виявлено виражених змін у гематологічних показниках, однак, характерними були зсуви у морфологічному складі крові.

Так, встановлено вірогідне ядерне зрушення нейтрофілів уліво з тенденцією збільшення кількості базофілів, і зменшення кількості моноцитів на тлі незначної лейкопенії у II групі тварин, що вказувало на омолодження клітин нейтрофільної групи. У той же час, введення Е-селену, на тлі клозаверму А, спровокувало вираженіші гіперхромемію і гіперхромію та макроцитоз [2, 3]. Однак, ці зміни можна характеризувати як захисну реакцію, оскільки за цих умов введення, зміни у лейкограмі тварин III групи суттєво не відрізнялися від контрольних показників, а протилежні зсуви нейтрофілів,

порівняно з II групою щурів, тобто зсув нейтрофілів вправо при незначному лейкоцитозі вказує на благоприємний перебіг захворювання. Крім того, дещо збільшена кількість еозинофілів вказує на більш виражену захисну реакцію організму.

На 28 добу періоду відновлення у II групі тварин встановлено вірогідне збільшення, до контрольних показників, рівня гемоглобіну на 26,5 % ($p < 0,01$) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті на 21,1 % ($p < 0,05$) та виявлена тенденція до збільшення кількості еритроцитів і лейкоцитів. Одночасно, у III групі щурів, крім рівня гемоглобіну, який мав тенденцію до збільшення та кількості лейкоцитів, яка мала тенденцію до зменшення, всі інші показники не відрізнялися від контрольних. Встановлено, у III групі тварин, порівняно з II групою щурів, вірогідне зменшення показника середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті на 16,1 % ($p < 0,05$) та тенденцію до зменшення кількості лейкоцитів і еритроцитів, яка не відрізнялася від контролю, та рівня гемоглобіну, який, в свою чергу, був незначно збільшений від контрольного показника (табл. 3).

Таблиця 3

Гематологічні показники білих щурів на 28 добу відновлення, за вивчення токсичних властивостей клозаверму А окремо та з Е-селеном ($M \pm m$, $n=3-6$)

Показники	Групи тварин		
	I	II	III
Гемоглобін, г/л	95,97±4,319	121,43±6,178**	109,82±7,664
Еритроцити, Т/л	6,25±0,706	7,23±0,650	6,48±0,704
Гематокрит, л/л	0,36±0,016	0,37±0,012	0,40±0,014
Кольоровий показник	0,48±0,060	0,52±0,079	0,50±0,052
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	16,38±1,970	17,80±2,458	17,65±1,711
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, %	26,97±0,888	32,65±1,815*	27,40±1,434 ⁺
Середній об'єм еритроцита, мкм ³	60,30±6,395	54,10±6,017	64,55±5,697
Лейкоцити, Г/л	5,68±1,412	5,98±1,908	3,52±0,429

Примітка: ступінь вірогідності до контролю * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; до II групи ⁺ — $p < 0,05$

У лейкограмі крові на 28 добу періоду відновлення, загалом у всіх дослідних тварин виявлена загальна тенденція до збільшення, порівняно з контролем, кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів і зменшення кількості лімфоцитів. Крім того, у щурів II групи відзначена тенденція до збільшення кількості базофілів і зменшення кількості еозинофілів, а у тварин III групи — до незначного збільшення кількості еозинофілів (табл. 4).

Збільшення, порівняно до контролю, рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, а також збільшення кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів у лейкограмі дослідних щурів вказували на виражені компенсаторні процеси. Відзначені вище показники, а також незначна базофілія, вказують, що в II групі щурів проходило одужання тварин, а у III групі тварин нейтрофілія при незначному зсуві вліво зі збільшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів свідчить про легкий перебіг інтоксикації, тобто в організмі компенсаторні процеси відбувалися, але на тлі ослабленої реактивності організму, внаслідок встановленої лейкопенії.

Таблиця 4

Показники лейкограми крові білих щурів на 28 добу відновлення, за вивчення токсичних властивостей клозаверму А окремо та з Е-селеном, % ($M \pm m$, $n=3-6$)

Групи тварин	Базофіли	Еозинофіли	Нейтрофіли		Лімфоцити	Моноцити
			паличкоядерні	сегментоядерні		
I	1,33±0,333	3,33±0,667	5,33±0,667	23,01±1,732	65,67±3,480	1,33±0,333
II	1,67±0,333	2,67±0,667	7,33±0,667	27,33±1,764	59,67±2,404	1,33±0,333
III	1,33±0,333	3,67±0,333	6,00±1,155	27,00±2,082	60,67±2,728	1,33±0,333

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що застосування Е-селену, на тлі введення клозаверму А, змінювало вплив на кровотворну систему організму, який мав неоднозначний характер. Так, підвищувались захисні сили організму, а за період реабілітації встановлене зменшення лейкоцитів вказує на незначне виснаження лейкопоетичної функції.

В И С Н О В К И

1. Застосування Е-селену, на тлі тривалого введення препарату клозаверм А, суттєвіше впливало на кровотворну функцію кісткового мозку, яке характеризувалося підвищенням захисних сил організму.

2. За 28-добовий період відновлення після 14-добового введення клозаверму А найвищі компенсаторні процеси у кістковому мозку пройшли у тварин, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, а при застосуванні Е-селену — на тлі введення препарату, компенсаторні процеси відбувалися, але на фоні ослаблених захисних сил організму.

Перспективи подальших досліджень. Для повнішого визначення впливу на організм Е-селену, на тлі тривалого введення препарату клозаверм А, доцільно на лабораторних тваринах провести біохімічні дослідження крові, а також патоморфологічні дослідження внутрішніх органів.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ Е-СЕЛЕНА, НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЛОЗАВЕРМ А, ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А. Л. Тишин

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье, на основании морфологических показателей крови, показано влияние применения Е-селена вместе с клозавермом А на кровотворную функцию, а также восстановительные свойства организма белых крыс при изучении хронической токсичности. Установлено, что применение Е-селена, на фоне длительного введения препарата клозаверм А, более существенно влияло на кровообразующую функцию костного мозга, которое характеризировалось повышением защитных сил организма. Установлено, что за 28-суточный период восстановления после 14-суточного введения клозаверма А наиболее высокие компенсаторные процессы в костном мозге произошли у животных, которым вводили препарат в терапевтической дозе, а при применении Е-селена, на фоне введения препарата, компенсаторные процессы происходили, но на фоне несколько ослабленных защитных сил организма.

HEMATOLOGIC INDICATORS OF WHITE RATS AT APPLICATION OF E-SELENIUM, ON THE BACKGROUND OF PREPARATION CLOSAVERM A ENTERING, AT STUDYING CHRONIC TOXICITY

O. L. Tishin

S U M M A R Y

The influence on blood-producing function, and also regenerative properties of an organism of white rats on the basis of morphological indicators of blood, at E-selenium application together with closaverm A, at studying of chronic toxicity is shown in this article. It was established that E-selenium application, on the background of long usage of closaverm A preparation, influenced on blood-producing function of bone marrow, which was characterized with increase of protective forces of an organism more essentially. It was established, that for 28-days regeneration period after the 14-days of closaverm A entering the highest compensatory processes in a bone marrow of animals whom the preparation in a therapeutic dose was entered

occurred, and at E-selenium application, on the background of preparation entering, the compensatory processes occurred on the background of some weakened protective forces of the organism.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічна ветеринарна фармакологія: Навчальний посібник / О. І. Канюка, В. Р. Файтельберг-Бланк, Ю. П. Лизогуб та ін.; за ред. О. І. Канюки. — Одеса : Астропринт, 2006. — 296 с.
2. *Карпуть И. М.* Гематологический атлас сельскохозяйственных животных / И. М. Карпуть. — Минск : Ураджай, 1986. — 183 с.
3. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; за ред. В. І. Левченка. — Біла Церква, 2004. — 608 с.
4. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за ред. І. Я. Коцюмбаса. — Львів : Тріада плюс, 2006. — 360 с.
5. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочное издание / И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, А. Г. Малахов и др. — М. : Агропромиздат, 1985. — 287 с.

Рецензент — доктор ветеринарних наук, професор, членкор УААН І. Я. Коцюмбас, директор ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.