

**RATS BLOOD PROTEIN FACTIONS CONTENT UNDER DIFFERENT FORMS OF DISPERSE LEAD**

**Melnikova N. M., Lazarenko I. A., Mezentseva L. M.**

*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: nelia.melnikova@gmail.com*

*Our target was to determine the fractional composition of blood proteins under the macrodisperse and nanoparticle form of lead action. The biological model of rat toxicity was created based on lead acetate (macrodisperse form) and nanoaquacitrate lead (nanofarm) that has been obtained by using erosion-explosion nanotechnologies by reacting with nanoparticles of lead with citric acid. Content of albumin,  $\beta$ - and  $\gamma$ -globulins were studied by nephelometric method using phosphate buffers. The results show that level of total protein in the rats blood, poisoned by lead acetate and lead nanoparticles, decreasing by 28.2% and 24.7%, respectively, compared to intact animals. Serum protein fractions research of rats poisoned by lead acetate showed that percentage of albumin was significantly reduced by 6.9% compared to intact animals. A similar decrease in the percentage of  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2 - globulin 1.5 and 3.8%, respectively, has been noted in the rats blood poisoned by lead acetate compared with intact animals. The introduction of lead nanoparticles into rats caused similar changes in protein fractions percentage of experimental animals blood serum. Content of  $\beta$ -globulin significantly increased by 4.8%, whilst  $\gamma$ -globulin increased by 9.6% in animals poisoned by nanoparticles of lead, in comparison with intact animals. The results obtained show percentage change in blood serum protein fractions of rats which were administered by various dispersion lead forms.*

**Keywords:** rats, blood, macrodispersion, nanofarm, lead, albumins, globulins

**УДК: 619:619.995.1-085**

**ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРАТОГЕННОСТІ ПРЕПАРАТУ «БРОВЕРМЕКТИН 2%»**

**Нагорна Л. В.**

*Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна, e-mail: lvn\_10@mail.ru*

*У статті наведено дані щодо встановлення тератогенного впливу препарату «Бровермектин 2%» на організм лабораторних тварин (щурів). Внаслідок проведення серії експериментальних досліджень визначено відсутність прояву тератогенного ефекту у щурят, яких отримали від самок, після введення їм препарату «Бровермектин 2%» в критичні періоди ембріогенезу. Впродовж періоду спостережень не реєстрували загибелі як вагітних самок, так і отриманих від них щурят в експерименті, видимих змін показників фізіологічної норми у щурят не відмічено.*

**Ключові слова:** макроциклічні лактони, івермектин, інсектоакарицидні препарати, тератогенна дія, вагітні щури-самки.

Сучасний ринок препаратів, які рекомендовані до застосування продуктивним тваринам та птиці, щороку поповнюється новинками, які є відмінними не лише за комерційними назвами, але й за композиційним складом основних діючих речовин. Не виключенням є категорія протипаразитарних препаратів, широке застосування серед яких впродовж останнього часу набули засоби, що належать до групи макроциклічних лактонів, зокрема на основі івермектину [1–3]. Масовість використання даних препаратів у практиці ветеринарної медицини пов'язана із широким протипаразитарним спектром дії івермектинів, зокрема для івермектину притаманні акарицидні, інсектицидні, нематоцидні властивості, при відносно незначній токсичності для ссавців, оскільки він не проявляє впливу на ацетилхолін, що є основним медіатором нервової системи у ссавців [1–5]. У паразитичних членистоногих івермектин блокує передачу нервових імпульсів між нервовими закінченнями та клітинами м'язової тканини, що призводить до поступового паралічу та загибелі комах [2, 3]. Застосування івермектинів у комплексі з протипаразитарними засобами на основі інших діючих речовин, дозволяє попередити утворення резистентності до них у паразитичних членистоногих та гельмінтів [2, 5].

Серійному виробництву будь-якого засобу передують ретельні доклінічні токсикологічні дослідження не лише окремо взятих субстанцій розроблюваного препарату, але загалом кінцевого композиційного складу препарату [6–9].

У серіях попередніх експериментальних досліджень нами було визначено параметри гострої та хронічної токсичності препарату «Бровермектин 2 %».

На підставі отриманих нами даних, аналізу повідомлень вітчизняних та зарубіжних дослідників щодо токсикологічних характеристики івермектину й препаратів на його основі, продовжено доклінічне вивчення препарату «Бровермектин 2 %» [3, 10–12].

Тому, **метою** даної роботи було встановлення прояву у лабораторних тварин (вагітні самки-щури) тератогенного ефекту після застосування препарату «Бровермектин 2%», на основі діючої речовини івермектин, у різні періоди ембріогенезу.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили згідно методик проведення доклінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів [6–9]. Для проведення експерименту було сформовано три дослідних та одну контрольну групу тварин, загальна кількість вагітних самок-щурів, задіяних в експерименті, становила 24 особи. Маса щурів-самок, відібраних для експерименту, корелювала в межах 180–200 г.

Лабораторних тварин (щурів) утримували в умовах віварію Сумського національного аграрного університету в спеціально відведених для цього клітках згідно діючим «Санітарним правилам з будови, обладнання та утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)». Під час проведення досліджень, маніпуляції над тваринами здійснювали відповідно до існуючих документів, які регламентують організацію робіт із використання тварин в експериментах та при дотриманні принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях». Кількість тварин у групах була мінімальною. При утриманні дослідних тварин дотримувалися основних принципів біоетики, зокрема не допускали проявів спраги та голоду у тварин, дискомфорту при утриманні та стресових реакцій за проведення експериментальних досліджень. Тварини не піддавались вимушеній евтаназії.

Для визначення можливого тератогенного впливу препарату «Бровермектин 2%», його вводили вагітним самкам-щуркам в різні (критичні) періоди ембріогенезу, оскільки вплив івермектину відрізняється, залежно від періоду вагітності у самок, при надходженні препарату в організм. Впродовж всього періоду вагітності слідували за фізіологічністю перебігу естрального циклу у самок. Препарат вводили перорально в дозі 0,2 мг/кг (за ДР).

Схема визначення тератогенного ефекту у самок-щурів була наступною: перша група самок (n=6) – тварини з першої до шостої доби вагітності (період імплантації плодів); друга група (n=6) – тварини з сьомої по 14-ту добу вагітності (період органогенезу); третя група (n=6) – тварини з 15 по 19-ту добу вагітності (період фетогенезу); четверта (контрольна) група (n=6) – тваринам даної групи задавали ізотонічний розчин натрію хлориду орально, щодобово, протягом усього періоду вагітності в дозі 1 мл.

Впродовж всього періоду експерименту проводили ретельні спостереження за перебігом вагітності у самок всіх чотирьох груп, подальшими родами та лактацією. Протягом експерименту утримання самок було груповим, за декілька днів до передбачуваного настання родів кожну із самок поміщали в індивідуальну клітку. Годівля тварин була аналогічною.

Після родів проводили оцінювання стану фізіологічного розвитку отриманого потомства: підраховували їх кількість, реєстрували загибель приплоду в кожній із самок на 3, 5, 14 та 30 добу експерименту, відмічали період появи у щурят первинного шерстного покриву та відкриття очей, відмічали в динаміці зміну показників маси приплоду у кожній із самок. Ретельне щодобове спостереження за самками та приплодом, здійснювали впродовж 30 днів після родів. Отримані результати піддавались статистичній обробці за методом Ст'юдента-Фішера з використанням T-показника, з урахуванням середньоарифметичних величин та їх статистичних помилок (M±m).

**Результати досліджень.** Впродовж усього періоду експериментальних досліджень, після введення препарату у вагітних самок-щурів не реєстрували видимих ознак токсичних проявів, загибелі та відхилень при протіканні вагітності від показників фізіологічної норми. Спостерігаючи в динаміці за перебігом вагітності самок в дослідних групах та контрольній групі тварин, відмінностей не виявлено. Введення препарату «Бровермектин 2%» в критичні періоди ембріогенезу не провокувало змін поведінкових реакцій у вагітних самок. Безпосередньо після введення препарату, а також впродовж всього періоду спостереження, у вагітних самок щурів не реєстрували симптомокомплексу ознак, які б вказували на патологічний перебіг у них вагітності. У вагітних самок зростання масових показників тіла відбувалося згідно показників фізіологічної норми.

Введення препарату «Бровермектин 2%» вагітним самкам, в критичні періоди ембріогенезу, не впливало на постнатальний розвиток отриманих від них щурят (табл. 1).

**Таблиця 1** – Вплив перорального введення препарату «Бровермектин 2%» на постнатальний розвиток щурят (M±m, n=24)

Досліджувані показники	Доби введення препарату				
	1-6	7-14	15-19	контрольна група тварин	
Кількість самок, від яких отримано життєздатний приплід	6	6	6	6	
Середня кількість щурят на 1 самку	10,12±0,27	10,30±0,24	10,95±0,30	11,40±0,45	
Кількість мертвонароджених щурят	0	0	0	0	
Маса щурят, г при народженні	5,70±0,15	5,39±0,14	5,34±0,10	5,40±0,04	
	на 3 добу	5,98±0,02	6,00±0,05	5,98±0,05	6,08±0,06
	на 5 добу	7,94±0,05	7,79±0,05	7,66±0,06	7,79±0,07
	на 14 добу	15,30±0,30	14,80±0,40	15,09±0,34	15,49±0,20
	на 30 добу	103,03±4,40	89,03±6,35	94,01±4,17	102,49±5,25
Поява шерстного покриву, днів	7,89±0,60	8,01±0,41	7,87±0,20	7,87±0,12	
Відкриття очей, днів	17,01±0,60	17,10±0,41	17,04±0,59	16,55±0,85	

**Примітка:** \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001

Виходячи з даних, представлених в таблиці 1, слід вказати, що пероральне застосування препарату «Бровермектин 2%» не спричиняло до відхилень від показників фізіологічної норми тривалості вагітності у щурів та настання в них родів. Безпосередньо роди відбувалися без ускладнень. Плодючість самок становила в середньому 10 тварин приплоду на самку та була аналогічною у самок як контрольної, так і дослідних груп. В отриманому приплоді видимих аномалій розвитку – виродливостей, не спостерігалось. Щурята набирали масу впродовж спостереження за ними в динаміці впродовж 30 діб, що є показником збереження лактації у самок та наявного рефлексу ссання у щурят. Загальний фізичний розвиток щурят, отриманий від самок, яким задавали препарат в критичні періоди ембріогенезу, не відрізнявся від зазначених показників у щурят контрольної групи. Відмінностей при формуванні видових поведінкових реакцій у щурят контрольної та дослідних груп не відмічали.

Упродовж експерименту загибелі щурят дослідних груп не було встановлено. Видимих відхилень розвитку та росту отриманого приплоду впродовж всього періоду спостереження не відмічено.

Отже, препарату «Бровермектин 2%» не є токсичним для щурів в досліджуваній дозі та не проявляв тератогенних ознак.

**Висновки.** 1. Пероральне введення препарату «Бровермектин 2%» у дозі 0,2 мг/кг вагітним самкам-щуркам у різні періоди ембріогенезу, не призводило до виникнення у щурят в постнатальному розвитку видимих виродливостей та порушень фізіологічного розвитку. Загибель щурят не реєстрували. 2. Препарат «Бровермектин 2%» в досліджуваній дозі не призвів до появи тератогенних проявів.

**Перспективи подальших досліджень.** Полягають в подальшому вивченні фармако-токсикологічних характеристик препарату «Бровермектин 2%» на організм лабораторних тварин, кролів та продуктивної птиці.

#### *Список літератури*

1. Биопестициды как лекарственные средства и потенциальные токсиканты / Л. К. Герунова, В. И. Герунов, Е. В. Семеряк, Ю.В. Редькин. – Омск: Диалог, 2009. – 36 с.
2. Березовський А. В. Перспективи застосування івермектину в птахівництві: Аналітичний огляд / А. В. Березовський, М. В. Богач, Д. В. Янович // Ефективне птахівництво. – 2006. – № 8 (20). – С. 49-52.
3. Краснянчук І. В. Івермектин: революція чи диво? / І. В. Краснянчук // Тваринництво сьогодні. – 2014. – № 4. – С. 40-43.
4. Тертична О. В. Екологічні засади промислового птахівництва / О. В. Тертична, В. П. Бородай // Агроекологічний журнал. – Київ, 2015. – Вип. 2. – С. 6-12.
5. Гарантированное уничтожение экто- и эндопаразитов в присутствии птицы / Архипов И. А., Архипова Д. Р., Сафарова М. И. [и др.] / Птицеводство. – 2014. – № 12. – С. 45-48.
6. Косенко М. В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас. – Київ, 1997. – 33 с.
7. Высоцкий А. Э. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А. Э. Высоцкий, М. П. Кучинский, Б. Я. Бирман, Д. А. Гирис [и др.]. – Минск, 2001. – 153 с.
8. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006 – 360 с.
9. Коцюмбас І. Методика токсикологічного контролю нових ветеринарних препаратів / І. Коцюмбас, І. Патерега, Д. Чура [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 2. – С. 17-20.
10. Рабинович М. И. Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М. И. – Москва: Колос, 2006. – 248 с.
11. Куцан О. Т. Вивчення впливу лікувального засобу «Нурицид» на клінічний стан та гематологічні показники кролів за умови аплікації його на шкіру тварин / О. Т. Куцан, О. В. Пономаренко // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. / ІЕКВМ УААН. – Харків, 2003. – Вип. 82 – С. 343-349.
12. Екологічна оцінка стану довкілля в зонах виробництва продукції птахівництва / Бородай В. П., Тертична О. В., Кейван М. П. [та ін.] // Сучасне птахівництво. – 2014. – № 4 (137). – С. 22–25.

#### **DETERMINATION TERATOGENICITY OF THE PREPARATION «BROVERMEKTIN 2%»**

***Nagorna L. V.***

*Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine*

*The aim of this work was to determine the manifestations in laboratory animals (rat-pregnant females) teratogenic effects after using the drug «Brovermektin 2%», based on the active ingredient ivermectin, in different periods of embryogenesis.*

*Materials and methods. For the experiment were formed three experimental and one control group of animals, the total number of pregnant female rats involved in the experiment was 24 individuals. Teratogenicity determination circuit females rats was as follows: the first group of females (n=6) – animals from the first to the sixth day of pregnancy (implantation period fruits); the second group (n=6) – animals from the seventh to the 14-th day of pregnancy (the period of organogenesis), the third group (n=6) – animals from 15-th to 19-th day of gestation (period fetogeneza) fourth (control) group (n=6) – animals given group asked isotonic sodium chloride solution orally daily during all period of pregnancy at a dose of 1 ml. The careful monitoring of the pregnancy was carried out during the entire period of the experiment females of all four groups, followed by childbirth and lactation.*

*The results of research. Drug «Brovermektin 2%» did not result in deviation from the indicators of physiological norm of duration of pregnancy in rats and offensive in their delivery. Immediately generations passed without complications. The fecundity of females averaged 10 animals of off spring per female. Malformations were observed rats gained weight during follow them over time within 30 days, which is a measure of conservation of lactation in females and available reflex*

suckling rat pups general physical development of pups. Obtained from females, which asked the drug during critical periods of embryogenesis does not differ from the figures in the rats in the control group. The differences in the formation of species of behavioral reactions in rats control and experimental groups were observed.

**Conclusions.** 1. Oral administration of the drug «Brovermektin 2%» in a dose of 0,2 mg/kg to pregnant female rats at different periods of embryogenesis, did not lead to the emergence of young rats in postnatal development of visible deformities and physiological development disorders. 2. Preparation «Brovermektin 2%» in the investigated doses did not lead to the emergence of a teratogenic effect.

**Keywords:** macrocyclic lactones, ivermectin, insectoacaritsid drugs, teratogenic, pregnant female rats

УДК: 619: 615.285:595.42:615.9

## ДОСЛІДЖЕННЯ АКАРИЦИДНОЇ ТА ЗАЛИШКОВОЇ ДІЇ ЗАСОБУ «АКАРИНОЦИД-ЗЕОН» НА ЧЕРВОНОМУ КУРЯЧОМУ КЛІЩІ *DERMANYSSUS GALLINAE IN VITRO*

Сіренко О. С.

Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна, e-mail: elenasirenko88@gmail.com

У статті наведено дані дослідження акарицидної та залишкової дії засобу «Акариноцид-Зеон» на червоному курячому кліщі *Dermanyssus gallinae in vitro*. Внаслідок проведення досліджень визначено, що засіб «Акариноцид-Зеон» показав 100 % ефективність проти кліщів *D. gallinae* в концентраціях 0,02 % та 0,015 % на 24 годину дослідження. Інші концентрації не дали максимальний результат. Залишкова акарицидна дія засобу «Акариноцид-Зеон» з обробленою поверхнею фільтрувального паперу спостерігалася 15 діб, на скляній поверхні - 12 діб відповідно.

**Ключові слова:** червоний курячий кліщ (*Dermanyssus gallinae*), акарицидна дія, залишкова акарицидна дія, лямбда-цигалотрин, «Акариноцид-Зеон»

Важливим фактором благополуччя птахівничих господарств є профілактика та своєчасне лікування паразитарних хвороб птахів [1, 2]. Не дивлячись на постійне удосконалення схем лікувально-профілактичних заходів, невирішеною наразі залишається проблема паразитування на птиці ектопаразитів [3].

Серед існуючих засобів боротьби з ектопаразитами птахів провідним залишається хімічний, так як синтетичні інсектоакарициди володіють широким спектром дії, знищують одночасно ряд шкідників із різних систематичних груп і різних стадій їх розвитку [4].

Тому головною проблемою як для наукових, так і для практичних працівників ветеринарної медицини є визначення найбільш ефективних економічно обґрунтованих методів боротьби з арахноентомозами птиці [5–7]. Досягнути цього можна тільки при розробці та виробництві високоефективних дешевих вітчизняних лікарських засобів чи вдосконалення вже відомих ветеринарних препаратів [8].

Членистоногі досить швидко набувають стійкості до діючих речовин, що змушує виробників впроваджувати у виробництво нові розробки. У сформованій ситуації раціональним представляється розробка препаративних форм в яких за допомогою різних добавок досягається економія зі збереженням ефективності. На базі ННЦ «ІЕКВМ» розроблено новий засіб для боротьби з ектопаразитами птиці «Акариноцид-Зеон», на основі діючої речовини лямбда-цигалотрин. Наукову новизну даного засобу підтверджено патентом на корисну модель: засіб «Акариноцид-Зеон» № 92981 від 10.09.2014 [9].

При рекомендації препаратів у господарствах необхідно раціонально підвищувати концентрації препаратів і розраховувати терміни повторних обробок, щоб не сприяти виробленню резистентності у членистоногих.

Тому **метою нашої роботи** було випробувати акарицидну та залишкову дію засобу «Акариноцид-Зеон», у різних концентраціях на кліщах *D. gallinae*.

**Матеріали та методи.** Для вивчення акарицидної дії засобу «Акариноцид-Зеон» проти кліщів *D. gallinae* на дно чашок Петрі тонким шаром поміщали засіб «Акариноцид-Зеон» у концентраціях 0,02; 0,015; 0,01; 0,005; 0,0025 % з розрахунку діючої речовини (ДР). Контролем були чашки Петрі оброблені чистою водою та «чистий» контроль. У кожен чашку Петрі поміщали личинок, німф та імаго кліщів *D. gallinae* по 10 особин кожної стадії розвитку. Далі проводили спостереження за життєздатністю кліщів кожні 30 хвилин. Через 24 години після початку досліду визначали відсоток загинувших кліщів [10, 11].

Для вивчення залишкової акарицидної дії засобу «Акариноцид-Зеон» у лабораторних умовах використовували фільтрувальний папір і скло. Фільтрувальний папір і чисте дно чашки Петрі обробляли акарицидними препаратами. Кружки фільтрувального паперу та чашки Петрі, оброблених акарицидами зберігали у витяжній шафі протягом експерименту. На добу досліду на них