

МАЦИНОВИЧ А.А., канд. вет. наук

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» (УО ВГАВМ), Республика Беларусь (maa75@tut.by)

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПЛЕКСОНАТОВ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОПЫТАХ НА ОВЦАХ

В статье изложены материалы исследований по изучению острой и хронической токсичности комплексонатов микроэлементов в опытах на овцах. В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что препараты Кобальвет, Купровет, Цинковет и Феровет по классификации химических веществ ГОСТ 12.1.007 относятся к четвертому классу опасности (малоопасные). Установленные параметры острой токсичности исследованных препаратов позволяют рекомендовать их к использованию для лечения и профилактики микроэлементозов у овец. LD50 натрийэтилендиаминтетраацетатов микроэлементов для овец составила по CoNaЭДТА – 140,2 мг/кг массы тела; ZnNaЭДТА – 256,7; CuNaЭДТА – 115,8 та FeNaЭДТА – 528,1 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: овцы, микроэлементы, комплексонаты микроэлементов, острая и субхроническая токсичность.

Постановка проблемы. В настоящее время в связи с программой развития овцеводства в Республике Беларусь возникла необходимость разработки и внедрения в практику ветеринарии эффективных препаратов для профилактики массовых заболеваний, в том числе и микроэлементозов [1]. Ранее сотрудниками кафедр клинической диагностики и внутренних *незаразных* болезней животных УО ВГАВМ, совместно с сотрудниками НИУ «Институт прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко» Белорусского государственного университета в 2003–2006 гг. разработаны ветеринарные препараты для лечения и профилактики болезней, связанных с нарушением обмена микроэлементов на основе хелатных соединений микроэлементов с натрийэтилендиаминоацетатом (NaЭДТА): Кобальвет (CoNaЭДТА); Купровет (CuNaЭДТА); Цинковет (ZnNaЭДТА) и Феравет (FeNaЭДТА). Данные препараты зарегистрированы Ветбиофармсоветом РБ разрешены для применения свиньям и крупному рогатому скоту. Для применения последних в овцеводстве необходимо проведение токсикологических исследований на овцах. Таким образом, изучение токсикологических свойств комплексонатов микроэлементов на основе этилендиаминтетраацетатов является актуальным.

Анализ последних исследований и публикаций. Комплексонаты микроэлементов или хелатные соединения, образуемые микроэлементом и лигандом, имеющим в молекуле кислотные и основные центры, находят все более широкое использование в ветеринарии и животноводстве [2, 3, 4]. Одно из направлений их применения – использование в качестве лечебно-профилактических препаратов при микроэлементозах [1]. Широко используемые сейчас неорганические соединения микроэлементов обладают рядом недостатков [5, 6]. Хелатные соединения менее токсичны, чем неорганические соли микроэлементов и более полно усваиваются [7, 8, 9]. Этилен-диаминтетраацетат (ЭДТА) и его производные способны образовывать комплексонаты с микро-элементами [2, 10]. Некоторые из них уже используются в ветеринарии и животноводстве. Однако токсичность хелатных соединений является индивидуальной характеристикой для каждого из производных ЭДТА [11, 12]. Токсичность разрабатываемых препаратов для овец ранее не изучалась и сведений о ней в доступной нам литературе не имеется [12, 13].

Цель исследований – изучение острой, субхронической и хронической токсичности препаратов Кобальвет (CoNaЭДТА); Купровет (CuNaЭДТА); Цинковет (ZnNaЭДТА) и Феравет (FeNaЭДТА) у овец.

Материал и методы исследования. Изучение острой и субхронической токсичности натрийэтилендиаминтетраацетатов микроэлементов проводили согласно действующему положению о порядке проведения и регистрации ветеринарных препаратов в Республике Беларусь в соответствии с методическими указаниями по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных [12, 13].

Основанием для проведения исследования послужили данные о токсичности исследуемых натрийэтилендиаминтетраацетатов микроэлементов для лабораторных животных, полученные нами ранее (табл. 1).

Таблица 1 – **Параметры токсичности натрийэтилендиаминтетраацетатов**

Показатель	CoNaЭДТА	ZnNaЭДТА	CuNaЭДТА	FeNaЭДТА
LD ₀ (для белых мышей), мг/кг	73,3	209,4	37,9	202,8
LD ₅₀ (для белых мышей), мг/кг	185,7	419,1	76,9	406,1
LD ₀ (для лабораторных крыс), мг/кг	53,0	184,3	40,4	189,3
LD ₅₀ (для лабораторных крыс), мг/кг	122,1	354,6	88,7	322,1
Коэффициент аккумуляции по Л.Н. Медведю	3,55	3,75	3,15	4,23
Максимально переносимая доза, задаваемая ежедневно в течение 120 дней и не вызывающая токсического эффекта, мг/кг /уровень микроэлемента в рационе, мг/кг сухого вещества рациона	1,0/0,325	5,0/34,7	0,5/5,67	5,0/125

Примечание: дозы препаратов даны по элементу металла (здесь и по тексту статьи далее).

Острую токсичность определяли методом скользящих доз. В группу опытных животных подбирали по 3 ягнят в возрасте 4 мес. средней массой около 20 кг для каждого испытываемого препарата и дополнительно формировали контрольную группу. Интервал между дачей следующей удвоенной дозы составлял 7 дней. Начальной дозой для определения острой токсичности была (по элементу металла): для CoNaЭДТА – 25 мг/кг массы, ZnNaЭДТА – 50 мг/кг; CuNaЭДТА – 12,5 мг/кг; FeNaЭДТА – 50 мг/кг. Так же 4 группы аналогичных ягнят было создано для изучения кумуляции по Медведю Т.Н.

Субхроническую токсичность изучали в серии опытов. В первом в КФХ «Сеньково» Витебского района Витебской области были созданы 4 группы ягнят – по 5 голов в каждой. Препараты задавали ягнятам с 2-мес. возраста энтерально, индивидуально, ежедневно, в течение 90 дней. Доза рассчитывалась в зависимости от недостатка соответствующего микроэлемента в рационе [14]. Таким образом, ЭДТА кобальта компенсировалось 73 % требуемого кобальта; ЭДТА меди – 64 % меди; ЭДТА цинка – 28 % микроэлементов. ЭДТА железа задавали в дозе 400 мг на 100 кг массы дополнительно к содержащемуся в рационе (130 % от нормы). Последнее было обусловлено тем, что в хозяйстве у 32 % молодняка овец до 4-месячного возраста отмечалась латентная железодефицитная анемия.

Во втором опыте, в условиях клиники кафедры внутренних незаразных болезней УО ВГАВМ, пяти клинически здоровым овцам 4-месячного возраста скармливали вместе с кормом ежедневно в течение месяца (по элементу металла): CoNaЭДТА – 5 мг/100 кг; CuNaЭДТА – 115 мг/100 кг; ZnNaЭДТА – 50 мг/кг; FeNaЭДТА – 30 мг/кг. Суммарно, с учетом задаваемого и наличия в рационе обеспеченность микроэлементами составляла: по кобальту – 172 %; меди – 139; цинку – 150 и железу – 192 %. Исследуемые дозы являются планируемыми терапевтическими дозами для лечения овец при соответствующих гипомикроэлементозах.

Токсический эффект от действия препаратов выявляли по клиническим (общее состояние, поедаемость корма, состояние видимых слизистых оболочек, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и нервной систем) и лабораторным тестам: содержание креатинина, общего билирубина, активности АсАТ, АлАТ и ЛДГ в сыворотке крови и динамике содержания в крови и тканях микроэлементов.

По окончании дачи препаратов животных подвергали диагностическому убою. В мышечной ткани, печени и почках определяли концентрацию микроэлементов. В крови микроэлементы определяли в первом опыте по изучению субхронической токсичности: до дачи препаратов, на 30-й, 60- и 90-й дни; а во втором по истечении 30 дней после дачи препаратов.

Определение микроэлементов в цельной крови и органах проводили атомно-абсорбционным методом с использованием атомно-абсорбционного спектрофотометра МГА-915 (Россия). Кровь до значений линейных аналитических концентраций, по соответствующему микроэлементу, проводили посредством прямого разбавления деионизированной водой. Железо определяли в сыворотке крови с ференом без депротенинизации на автоматическом биохимическом анализаторе «CormeyLumens» – наборами производства «Cormey» (Польша). Биохимические показатели: содержание креатинина, билирубина, активность АсАТ, АлАТ и ЛДГ в сыворотке крови и тканях проводили на автоматических анализаторах «CormeyLumens» и «EuroLiser» (Австрия) с использованием диагностических наборов производства «Cormey» (Польша) и «Randox» (Великобритания).

В динамике изучения острой и субхронической токсичностей контролировалась свертываемость крови по Бюркнеру.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что у овец первым признаком острого отравления препаратами Феравет, Кобальвет, Цинковет и Купровет является расстройство рубцового

пищеварения с последующим развитием угнетения животного и диарейного синдрома, что было принято нами за пороговую дозу (LDo). Патологический процесс развивался в течение 2-3 часов после дачи соответствующего препарата. В последующем у ягнят, так же как и у лабораторных животных, отмечали появление лабораторных симптомов отравления: повышение активности аминотрансфераз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, гипер-уремию, гипоальбуминемия, свидетельствующих о токсическом поражении печени и почек. Параметры острой токсичности натрийэтилендиамин-тетраацетатов микроэлементов для овец представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Параметры острой токсичности натрийэтилендиаминтетраацетатов для овец

Показатель	CoNaЭДТА	ZnNaЭДТА	CuNaЭДТА	FeNaЭДТА
LD0 (нарушение рубцового пищеварения), мг/кг	50,4	203,7	22,9	105,1
LD0 (лабораторный синдром), мг/кг	80,9	212,2	82,1	230,4
LD50, мг/кг	140,2	256,7	115,8	528,1
Коэффициент аккумуляции по Л.Н. Медведю	3,23	3,90	3,05	4,56

Как видно из данной таблицы, нарушение рубцового пищеварения наступает при значительно меньших дозах, чем появление лабораторных признаков токсикоза.

Нарушений свертываемости крови в процессе ее взятия не отмечали у животных всех опытных групп на протяжении эксперимента. После извлечения иглы, кровотечения из места пункции не наблюдалось. Время свертывания крови по Бюркнеру колебалось от 3 до 4 мин, что является физиологическим интервалом для овец.

В динамике развития клинических и лабораторных признаков токсикоза этилендиаминтетраацетатами микроэлементов обнаруживали коррелятивно связанный рост концентрации соответствующих микроэлементов в крови (табл. 3).

Таблица 3 – Содержание микроэлементов в крови в динамике опыта по изучению острой токсичности (исследование проведено через 7 дней после дачи соответствующей дозы)

Препарат	Заданная доза, мг/кг (содержание в крови, мкг/л; кобальт в нг/л)			
	Феравет	Кобальвет	Цинковет	Купровет
Феравет	до (16,91 ± 1,32)	50 (18,4 ± 1,22)	100 (18,7 ± 1,55)	200 (22,4 ± 1,53)*
Кобальвет	до (511 ± 52,3)	50 (702 ± 59,7)**	100 (824 ± 69,3)**	
Цинковет	до (3,09 ± 0,271)	50 (3,12 ± 0,198)	100 (3,88 ± 0,299)*	200 (4,15 ± 0,65)**
Купровет	до (765 ± 32,2)	25 (834 ± 43,1)*	50 (819 ± 32,9)**	100 (965 ± 36,8)**

Примечание: * P < 0,05; ** – P < 0,01 по сравнению с днем до дачи препарата.

Аналогичная представленной в таблице тенденция к накоплению микроэлементов в органах была так же выявлена у опытных животных. Так, содержание железа при даче животным феравета составило к окончанию эксперимента по изучению острой токсичности в почках – 45,1 ± 1,89 мкг/г, мышцах – 124 ± 23,3 и печени – 501 ± 25,1 мкг/г (влажной ткани); содержание цинка при даче цинковета в почках составило 43,0 ± 3,12, мышцах – 22,9 ± 1,03 и печени – 90,2 ± 5,04 мкг/г (в 3 пробах значение превышало ПДУ по Сан Пин 11-63 РБ 98); содержание меди при даче купровета в почках составило 3,9 ± 0,255 (в 2 пробах значение превышало ПДУ по Сан Пин 11-63 РБ 98), мышцах – 2,05 ± 0,190 и печени – 16,3 ± 1,09 мкг/г (во всех 5 пробах значение превышало ПДУ по Сан Пин 11-63 РБ 98); содержание кобальта при даче кобальвета в почках составляло 90,31 ± 2,18, мышцах – 14,3 ± 0,24 и печени – 129,1 ± 8,44 нг/г. У овец контрольной группы содержание микроэлементов было следующим: железа в почках – 39,8 ± 2,54, мышцах – 79,4 ± 5,29, печени – 405 ± 43,2 мкг/г; цинка в почках – 3,1 ± 0,28, мышцах – 12,7 ± 0,29, печени – 18,6 ± 1,07 мкг/г; меди в почках – 0,49 ± 0,029, мышцах – 1,17 ± 0,067, печени – 2,13 ± 0,120 мкг/г; кобальта в почках составляло 8,10 ± 0,562, мышцах – 6,20 ± 0,395; печени – 14,5 ± 1,12 нг/г.

Таким образом, представленная выше динамика накопления соответствующих микроэлементов в крови при даче этилендиаминтетраацетатов микроэлементов ягням свидетельствует о том, что токсический эффект от применения данных препаратов обусловлен накоплением микроэлементов в жизненно важных органах, особенно в печени и почках, что свидетельствует об интенсивной экскреции метаболитов препаратов. Факт превышения ПДК, по действующим нормативным документам, указывает на необходимость в случае возможных передозировок испытуемых препаратов проводить определение микроэлементов в органах и тканях животных для решения вопроса об их дальнейшем использовании или утилизации.

В обеих группах по изучению субхронической токсичности не было выявлено клинических и лабораторных симптомов токсикоза комплексонатами микроэлементов. Динамика микроэлементов в крови характеризовалась тенденцией к росту и достоверно отличалась от таковой у животных контрольной группы. Однако содержание соответствующих микроэлементов в крови находилось в физиологических пределах для овец, а содержание микроэлементов в печени, почках и мышечной ткани не превышало ПДК по действующему в Республике Сан ПиН.

Выводы. 1. В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что препараты Кобальвет, Купровет, Цинковет и Феровет по классификации химических веществ ГОСТ 12.1.007 относятся к четвертому классу опасности (малоопасные).

2. Установленные параметры острой токсичности исследованных препаратов позволяют рекомендовать их к использованию для лечения и профилактики микроэлементозов у овец, а также использованию их в качестве кормовых добавок, так как пороговые дозы препаратов превышают физиологические потребности овец в десятки раз, при умеренной их кумуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кучинский М.П. Биоэлементы в сохранении здоровья и продуктивности животных/ М.П. Кучинский. – Минск, 2006. – 264 с.
2. Васильев В.П. Комплексоны и комплексоны / В.П. Васильев// Соросовский образовательный журнал: Химия. – 1996. – Т. 32. – В.С. 145–153.
3. Мацинович А.А. Показатели токсичности комплексонов микроэлементов в опытах на телятах/ А.А. Мацинович // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2008. – Т. 44, вып. 1. – С. 146–149.
4. Коваленок Ю.К. Влияние хелатов кобальта, цинка, железа и меди на организм лабораторных животных и крупного рогатого скота/ Ю.К. Коваленок // Известия ТСХА. – 2011. – Вып. 1. – С. 139–149.
5. Ершова Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений/ Ю.А. Ершова, Т.В. Плетнева – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
6. Пономаренко Ю.А. Питательные и антипитательные вещества в кормах: монография / Ю. А. Пономаренко. – Мн: Техноперспектива, 2007. – 948 с.
7. Самохин В.Т. Хронический комплексный гипомикроэлементоз и здоровье животных / В.Т. Самохин // Ветеринария, 2005. – №12. – С. 3–5.
8. Абрамов С.С. Экологические проблемы ветеринарной медицины: Монография / С.С. Абрамов, А.А. Мацинович, А.И. Ятусевич [и др.]. – Витебск: УО ВГАВМ, 2009. – 418 с.
9. Токсикологическая химия/ Под редакцией Т. В. Плетневой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 512 с.
10. Авцин А.П. Микроэлементы человека/А.П. Авцин, А.А. Жаворонков [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
11. Курдеко А.П. Изучение острой и подострой токсичности новых препаратов комплексонов металлов для поросят/ А.П. Курдеко [и др.] // Ученые записки УО «Витебская ордена «Знак Почета» гос. акад. ВЕТ. медицины». – 2005. – Т. 41, вып. 2, ч. 2. – С. 47–49.
12. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных/ Под ред. В.Т. Самохина // Воронеж, 1987. – 22 с.
13. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии // А.Э. Высоцкий, М.П. Кучинский, А.П. Лысенко. – Мн., 2007. – 106 с.
14. Пестис В.К. Кормление сельскохозяйственных животных/ В.К. Пестис [и др.] – Мн.: ИВЦ Минфина, 2009. – 540 с.

Токсикологічна характеристика комплексонов мікроелементів у досліді на вівцях

А.О. Мацинович

У статті викладені матеріали досліджень з вивчення гострої і хронічної токсичності комплексонов мікроелементів в досліді на вівцях. В результаті експериментальних досліджень було встановлено, що препарати Кобальвет, Купровет, Цинковет і Феровет за класифікацією хімічних речовин ГОСТ 12.1.007 належать до четвертого класу небезпеки.

Установлені параметри гострої токсичності досліджуваних препаратів дозволяють рекомендувати їх для лікування і профілактики мікроелементозів у овець. LD50 натрійетилендіамінтетраацетатів мікроелементів для овець складала за CoNaEDTA – 140,2 мг/кг маси тіла, ZnNaEDTA – 256,7; CuNaEDTA – 115,8 та FeNaEDTA – 528,1 мг/кг маси тіла.

Ключові слова: вівці, мікроелементи, комплексоны мікроелементів, гостра і хронічна токсичність.

Toxicological complexonate microelements in tests on sheep

A. Matsinovich

The paper presents results of research concerning the study of acute and chronic toxicity of trace elements in Complexones experiments on sheep. As a result of experimental studies have shown that the drugs «Kobalvet», «Kuprovet», «Tsinkovet» and «Ferovet» for the classification of chemicals GOST 12.1.007 belong to the fourth class of hazard (low hazard). Established parameters of acute toxicity of such specimens can recommend them for use in the treatment and prevention microelementoses in sheep. LD50 sodiumetylenediaminetetraacetate microelements for sheep was on CoNaEDTA – 140.2 mg/kg body weight for ZnNaEDTA – 256.7 mg/kg body weight for SuNaEDTA – 115.8 mg / kg body weight for FeNaEDTA – 528.1 mg/kg of body weight.

Key words: sheep, microelementoses, toxicological complexonate microelements, acute and chronic toxicity.