

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ КИНМИКСОМ

Эмиль Касымович Рахматуллин, доктор ветеринарных наук

Жанна Равилевна Насыбуллина

Гузалия Рустамовна Ямалова, младший научный сотрудник

Николай Михайлович Василевский, доктор ветеринарных наук

Андрей Валериянович Маланьев, кандидат биологических наук

Кадрия Фагимовна Халикова, кандидат ветеринарных наук

Дамир Вазыхович Алеев, кандидат биологических наук

Наиля Наримановна Мишина, кандидат биологических наук

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,

г. Казань, Республика Татарстан, Россия

E-mail: amil59@yandex.ru

**Аннотация.** Неправильное применение пиретроидных пестицидов, несоблюдение правил хранения и транспортировки может привести к негативным последствиям (отравление, аллергическая реакция, хроническое нарушение функций систем организма, летальный исход). В последние десятилетия внимание ученых привлекает проблема токсического поражения печени пестицидами. Кинмикс – пиретроидный инсектицид, действующее вещество –  $\beta$ -циперметрин (50 г/л). Проведенные комплексные экспериментальные исследования показали, что Кинмикс при внутрижелудочном введении животным провоцирует развитие патологических реакций и оказывает токсическое действие на печень. Сделан вывод о том, что при комплексном лечении отравлений пестицидами, содержащими  $\beta$ -циперметрин, следует применять дипироксим и пиридоксина гидрохлорид. Для ранней диагностики отравления пестицидами в качестве маркеров можно использовать билирубин, альбумин, АЛТ, щелочную фосфатазу и отношение АЛТ к щелочной фосфатазе.

**Ключевые слова:** Кинмикс, синтетические пиретроиды, циперметрин, лабораторные животные, биохимические показатели, общий белок, глюкоза, билирубин, ферменты, аспартат- и аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HEPATOTOXICITY INDUCED BY KINMIKS

E.K. Rakhmatullin, *Grand PhD in Veterinary Sciences*

J.R. Nasybullina

G.R. Yamalova, *Junior Researcher*

N.M. Vasilevskiy, *Grand PhD in Veterinary Sciences*

A.V. Malanyev, *PhD in Biological Sciences*

K.F. Khalikova, *PhD in Veterinary Sciences*

D.V. Aleev, *PhD in Biological Sciences*

N.N. Mishina, *PhD in Biological Sciences*

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

E-mail: amil59@yandex.ru

**Abstract.** Improper usage of pyrethroid pesticides, non-compliance with the rules of storage and transportation can lead to negative consequences (poisoning, allergic reactions, chronic disorders of body systems, death). In recent decades, the attention of scientists has been attracted by the problem of toxic damage to the liver by pesticides. Kinmiks is a pyrethroid insecticide, the active ingredient is beta-cypermethrin (50 g/l). Conducted complex experimental studies have shown that Kinmiks, when administered intragastrically to animals, provokes the development of pathological reactions and has a toxic effect on the liver. It was concluded that in the complex treatment of poisoning with pesticides containing  $\beta$ -cypermethrin, the diproxime and pyridoxine hydrochloride should be used. For early diagnosis of pesticide poisoning the indicators of bilirubin, albumin, ALT, alkaline phosphatase and the ratio of ALT to alkaline phosphatase can be used as markers.

**Keywords:** Kinmiks, synthetic pyrethroids, cypermethrin, laboratory animals, biochemical parameters, total protein, glucose, bilirubin, enzymes, aspartate and alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase

Использование пиретроидных пестицидов в сельском хозяйстве способствует получению высоких урожаев, в то же время известно, что они относятся к группе биологически активных соединений и, воздействуя на организм животных и человека, нередко вызывают острые отравления, особенно при несоблюдении гигиенических нор-

мативов. Неправильное применение пестицидов, несоблюдение правил хранения и транспортировки может привести к негативным последствиям (отравление, аллергическая реакция, хроническое нарушение функций систем организма, летальный исход). Возможны и специфические эффекты, такие как канцерогенез и онкогенез. [4]

Цель работы – изучение динамики гепатотоксического действия пестицида Кинмикс и его фармакологическая коррекция.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Опыты проводили на 42 белых крысах (180...210 г), которые были разделены на семь групп по шесть голов в каждой по принципу аналогов с учетом возраста и живой массы. Кормили животных в соответствии с зоотехническими нормами.

Кинмикс – пиретроидный инсектицид кишечного контактного действия, действующее вещество – β-циперметрин (50 г/л). Производитель: Агро-Кем Кфт, Венгрия. [1] Кинмикс вводили животным внутрижелудочно в дозе 60 мг/кг. Схема эксперимента представлена в таблице 1.

Животным первой группы (контроль) внутрижелудочно вводили обычную воду, второй, третьей и четвертой – Кинмикс. Крысы пятой, шестой и седьмой групп получали пестицид и лечебные препараты с наступлением клинических признаков отравления.

В качестве лечебных средств использовали дипироксим (30 мг/кг живой массы) и раствор пиридоксина гидрохлорид (50 мг/кг). Препараты вводили внутримышечно при развитии характерных клинических признаков отравления (угнетение, бронхоспазм, судороги, тремор).

Для изучения биохимических показателей кровь брали у животных первой группы на десятые сутки эксперимента, второй и пятой – через сутки после введения Кинмикс, третьей, шестой – через пять дней, четвертой, седьмой – 10 дней.

Для изучения влияния Кинмикса на функцию печени были исследованы биохимические показатели крови: содержание общего белка, альбуминов, глюкозы, билирубина общего, активность аланиновой и аспаргатаминотрансфераз (АЛТ, КФ 2.6.1.2 и АСТ, ЕС 2.6.1.1), щелочная фосфатаза (ЩФ, КФ 3.1.3.1), коэффициент де Ритиса и R-индекс. Коэффициент де Ритиса определяют по соотношению АСТ к АЛТ, индекс R – по соотношению активности АЛТ и ЩФ, общий белок – по биуретовой реакции, количество альбумина – колориметрическим методом с бромкрезоловым пурпурным. [5, 6, 10–12] Концентрацию общего билирубина находили колориметрическим способом с 2,4-дихлоранилином, активность АЛТ и АСТ – унифицированным динитрофенилгидразивным методом. [6, 13, 14] Активность щелочной

фосфатазы (ЩФ, КФ 3.1.3.1.) изучали кинетическим колориметрическим методом. [1, 6]

Эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями, установленными Международным и Институциональным комитетами по этике работы с лабораторными животными и в соответствии с Директивой 2010/63/US от 22 сентября 2010 г. [9]

Данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью программы Statistica 13.3. [7] Статистическую значимость различий определяли по величине критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При изучении гепатотоксичности ксенобиотиков и пестицидов необходимо проводить клинико-лабораторные исследования для выявления характера токсического действия и оценки степени поражения. Проводя биохимический анализ крови, можно наиболее полно диагностировать функциональное состояние систем и органов организма, выявить воспалительные процессы, дисбаланс микроэлементов и нарушения водно-солевого обмена. [4]

После введения пестицида в дозе 60 мг/кг клинические признаки отравления у животных наступали через 10...15 мин. в виде слабости, малоподвижности, потирания глаз и носа. Через 30...35 мин. нарушалась координация движений, через 35...40 мин. начинался тремор, а также обильное слюноотделение и одышка, 40...45 мин. – судороги. Клинические признаки отравления исчезали через 20...25 мин. после введения лечебных средств. Животные начинали передвигаться по клетке, их дыхание восстанавливалось, через 60...90 мин. они принимали воду и пищу. Результаты биохимических исследований крови белых крыс при отравлении Кинмиксом на фоне применения лечебных средств представлены в таблице 2.

После внутрижелудочного введения Кинмикса животным опытных групп без лечебных препаратов отмечали достоверное увеличение количества общего белка, билирубина, глюкозы, активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и снижение количества альбумина, отношения АЛТ к ЩФ. У экспериментальных животных, которым вводили Кинмикс и лекарственные препараты (дипироксим и пиридоксина гидрохлорид), при появлении клинических признаков отравления содержание общего белка, альбумина, билирубина, глюкозы, активность ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, коэффициент де Ритиса и отношение АЛТ к ЩФ были на уровне животных контрольной группы.

В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что повышение активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) в 1,5...5 раз по сравнению с верхней границей нормы расценивается как минимальная активность процесса, в 4...10 раз – об умеренной, более чем в 10 раз – о высокой биохимической активности. Степень повышения активности аминотрансфераз отмечает выраженность цитолитического синдрома, но прямо не указывает на глубину нарушения функции печени. [8]

По данным научной литературы известно, что гепатоцеллюлярный тип поражения печени харак-

**Таблица 1.**

**Схема опыта**

Группа животных (n=6)	Алгоритм исследования		Взятие крови	
	затравка	лечение		
1 контрольная	Вода	–	Через 10 суток	
2 опытная	Кинмикс	–	Через сутки	
3 опытная		–	Через 5 суток	
4 опытная		–	Через 10 суток	
5 опытная		Дипироксим, пиридоксина гидрохлорид	–	Через сутки
6 опытная			–	Через 5 суток
7 опытная			–	Через 10 суток

Таблица 2.

Биохимические показатели крови белых крыс при отравлении Кинмиксом и на фоне применения лечебных средств

Показатель	Единицы измерения	Контроль	Сутки		
			первые	пятые	десятые
Общий белок		55,37±1,34	72,50±1,39*	78,68±1,24*	71,03±1,06*
			57,50±1,49	58,23±1,49	56,34±1,49
Альбумин	г/л	28,58±0,70	21,72±0,32*	22,32±1,00*	20,23±0,64*
			25,47±0,70	27,35±0,70	29,26±0,70
Общий билирубин	мкмоль/л	3,78±0,14	8,67±0,05*	9,16±0,09*	9,86±0,04*
			3,72±0,14	3,82±0,14	3,68±0,14
АСТ		179,6±1,03	264,5±1,8*	287,2±1,7*	278,4±1,6*
			248,1±1,5*	178,8±1,5	182,5±0,8
АЛТ		56,3±0,25	89,7±1,29*	86,1±0,82*	83,5±1,31*
			72,3±0,31*	61,2±0,47	57,3±0,32
Коэффициент де Ритиса	ед/л	3,2±0,12	2,95±0,21	3,34±0,31	3,33±0,21
			3,43±0,84	2,92±0,19	3,19±0,84
Щелочная фосфатаза		114,8±2,4	287,4±1,6*	223,8±1,5*	297,4±1,3*
			175,2±1,7*	121,4±1,3*	117,5±1,2
R (АлАТ/ЩФ)		0,49±0,02	0,31±0,02*	0,38±0,06*	0,28±0,05*
			0,41±0,03	0,50±0,04	0,49±0,03
Глюкоза	ммоль/л	4,51±0,06	6,43±0,05*	7,19±0,09*	7,07±0,08*
			5,71±0,08*	5,36±0,07	4,64±0,07

Примечание. \* — Достоверная разница между опытными группами и контрольной. В числителе — показатели после введения Кинмикса, в знаменателе — Кинмикса и лечебных препаратов.

теризуется повышением активности АЛТ более чем в два раза относительно верхней границы нормы или соотношением АЛТ/ЩФ  $\geq 5$ , холестатический тип — ростом активности щелочной фосфатазы более чем в два раза относительно верхней границы нормы (АЛТ/ЩФ  $\leq 2$ ), смешанный тип — увеличением активности АЛТ более чем в два раза относительно верхней границы нормы или соотношением АЛТ/ЩФ от двух до пяти раз. [2, 3]

При изучении показателей АЛТ, ЩФ и R после введения Кинмикса установлено, что пестицид влияет на эти показатели. Он оказывает гепатотоксическое действие при оральном попадании. Кинмикс провоцирует развитие патологических реакций печени.

При комплексном лечении отравлений пестицидами, содержащими  $\beta$ -циперметрин, необходимо применять дипироксим и пиридоксина гидрохлорид. Для ранней диагностики таких отравлений можно использовать в качестве маркеров билирубин, альбумин, АЛТ, ЩФ и отношение АЛТ к ЩФ.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 5 сентября 2018 г. С. 44.
2. Давыдова А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. Иркутск : ИГМУ, 2013. С. 7–9.
3. Дорофейков В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А. и др. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. Трансляционная медицина. 2017. № 4 (3). С. 35–44. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-3-35-44>.
4. Иванов А.В., Галютдинова Г.Г., Трмасов М.Я. Актуальные вопросы пиретроидных инсектицидов. Ветеринарный врач. 2005. № 4. С. 6–8.

5. Ивашкин, В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. № 29 (1). С. 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
6. Карпищенко А.И. и др. Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР Медиа, 2020. 464 с. ISBN 978-5-9704-5256-1. Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970452561.html> (дата обращения: 23.04.2021). Режим доступа: по подписке.
7. Солнцева О.В. Анализ статистических данных в пакете STATISTICA. Практическое руководство для пользователей. Ульяновск: ГСХА, 2004. 43 с.
8. Ярец Ю.И. Биохимические тесты в практической медицине: практическое пособие для врачей: в 2 частях. Гомель, 2016. Часть I. С. 12.
9. Directive 2010/63/EU of The European Parliament and of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, L 276/52.
10. DE Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. Clin Chim Acta. 1957 Feb. Vol. 2 (1). PP. 70–4. DOI: 10.1016/0009-8981(57)90027-x. PMID: 13447217.
11. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 9. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med. 2011. Vol. 49. PP. 1439–1446.
12. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 2000. 146 p.
13. The De Ritis Ratio: The Test of Time Mona Botros, Kenneth A Sikaris Clin Biochem Rev. 2013 Nov. Vol. 34 (3). PP. 117–130.
14. Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico, Comisión de Enzimas. Método recomendado para la

determinación en rutina de la concentración catalítica de la aspartato aminotransferasa en suero sanguíneo humano. *Quim Clin.* 1987. Vol. 6. PP. 235–239.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj katalog pesticidov i agroximikatov razreshennykh k primeneniyu na territorii Rossijskoj Federacii po sostoyaniyu na 5 sentyabrya 2018 g. S. 44.
2. Davydova A.V. Klinicheskaya interpretaciya bioximicheskogo analiza krovi pri zabolevaniyax pecheni uchebnoe posobie dlya studentov. GBOU VPO IGMU Minzdrava Rossii. Irkutsk IGMU 2013. S. 7–9.
3. Dorofejkov V.V. Borisova I.V. Tarasova M.A. i dr. Laboratornaya diagnostika lekarstvenno-inducirovannykh porazhenij pecheni pri beremennosti. *Translyacionnaya medicina.* 2017. 4 (3). S. 35–44. DOI: 10.187052311-4495-2017-4-3-35-44.
4. Ivanov A.V. Galyautdinova G.G. Tremasov M.Ya. Aktualnye voprosy piretroidnykh insekticidov. *Veterinarnyj vrach.* 2005. 4. S. 6–8.
5. Ivashkin V.T. Baranovskij A.Yu. Rajxelson K.L. i dr. Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendacii dlya vrachej). *Rossijskij zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii.* 2019. 29 (1). S. 101–131. DOI: 10.224161382-4376-2019-29-1-101-131.
6. Karpishhenko A.I. i dr. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika zabolevanij pecheni i zhelchevyvodyashhix putej rukovodstvo dlya vrachej. M. GE"OTAR Media 2020. 464 s. ISBN 978-5-9704-5256-1. Tekst elektronnyj E"BS Konsultant studenta sajt. URL <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970452561.html> (data obrashheniya 23.04.2021). Rezhim dostupa po podpiske.
7. Solnceva O.V. Analiz statisticheskix dannyx v pakete STATISTICA. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya polzovatelej.* Ulyanovsk GSXA 2004. 43 s.
8. Yarec Yu.I. Bioximicheskie testy v prakticheskoy medicine prakticheskoe posobie dlya vrachej v 2 chastyax. Gomel 2016. Chast I. S. 12.
9. Directive 201063EU of The European Parliament and of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes L 27652.
10. DE Ritis F Coltorti M Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta.* 1957 Feb. Vol. 2 (1). PP. 70–4. DOI: 10.10160009-8981(57)90027-x. PMID 13447217.
11. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 9. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med.* 2011. Vol. 49. PP. 1439–1446.
12. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva CIOMS 2000. 146 p.
13. The De Ritis Ratio The Test of Time Mona Botros Kenneth A Sikaris *Clin Biochem Rev.* 2013 Nov. Vol. 34 (3). PP. 117–130.
14. Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico, Comisión de Enzimas. Método recomendado para la determinación en rutina de la concentración catalítica de la aspartato aminotransferasa en suero sanguíneo humano. *Quim Clin.* 1987. Vol. 6. PP. 235–239.

*Поступила в редакцию 19.01.2023  
Принята к публикации 02.02.2023*