

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБНУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ,
РАДИАЦИОННОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ»

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»

_____ А.И. Никитин
" ____ " _____ 2017 г.

ОТЧЕТ
о научно-исследовательской работе

**«Исследование токсикологических свойств препарата
«Бисфенол-5» на животных»**

Казань 2017

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

зав. лабораторией, канд. биол. наук	подпись, дата	В.И. Егоров
зав. сектором, канд. биол. наук	подпись, дата	Л.Р. Валиуллин
вед. науч. сотр., докт. мед. наук	подпись, дата	И.С. Рагинов
вед. науч. сотр., канд. биол. наук	подпись, дата	В.В. Бирюля
ст. науч. сотр., канд. вет. наук	подпись, дата	К.Ф. Халикова
ст. науч. сотр., канд. биол. наук	подпись, дата	Д.В. Алеев
ст. науч. сотр., канд. биол. наук	подпись, дата	И.И. Идиятов
ст. науч. сотр., канд. биол. наук	подпись, дата	Г.Г. Галяутдинова

РЕФЕРАТ

Отчет: 66 страницы, 9 таблиц, 56 рисунков, 14 источников.

БИСФЕНОЛ-5, КРОЛИКИ, КРЫСЫ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Объектом исследования являлся препарат бисфенол-5.

Цель работы:

- исследование острой токсичности - определение переносимых, токсических и летальных доз препарата бисфенол-5;
- исследование хронической токсичности – характеристика повреждающего действия препарата бисфенол-5 при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма;
- исследование репродуктивной токсичности – выявление возможного отрицательного действия фармакологического вещества на репродуктивную функцию.

Методы исследования. Острая токсичность – токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или лекарственного препарата, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток. Расчет токсических доз ЛД₁₀, ЛД₁₆, ЛД₅₀ и ЛД₈₄ производился с использованием пробит-анализа.

Хроническую токсичность на кроликах исследовали при внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5 в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг живой массы в течение 90 дней с кратностью введения 1 раз в сутки. Токсикометрическая характеристика включала в себя оценку изменения интегральных, гематологических, биохимических, иммунологических, патоморфологических показателей животных.

Репродуктивную токсичность препарата бисфенол-5 исследовали на крысах. Критериями оценки эмбриотоксического действия исследуемого препарата служили показатели предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов, общей эмбриональной смертности,

нарушения формирования скелетной системы (Dawson, 1926) и внутренних органов (Wilson, 1965). Другую половину животных оставляли до родов, чтобы проследить развитие потомства, так как внешне здоровый плод может проявить свою пониженную (или повышенную) жизнеспособность только в процессе постнатального развития.

В ходе экспериментов определена среднесмертельная доза препарата бисфенол-5 для кроликов (выше 2000 мг/кг), патологоанатомическое исследование органов подопытных животных не выявило выраженных изменений.

Клиническое состояние животных, получавших препарат бисфенол-5 в исследуемых дозах, не отличалось от контрольной группы. Внешнее состояние животных контрольной и опытных групп, в первые минуты после внутрижелудочного введения растворов, характеризовалось небольшим угнетением, вызванное механическим воздействием на животных. Затем через 5-10 минут после введения наблюдалось восстановление общего состояния кроликов.

Длительное внутрижелудочное введение препарата бисфенол-5 в испытываемых дозах не оказывало негативного влияния, в сравнении с контролем, на гематологические, биохимические и иммунологические показатели.

Вскрытие животных, получавших бисфенол-5 в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг, не выявило выраженных изменений во внутренних органах и тканях. На основании морфологических исследований показано, что препарат обладает низкой токсичностью.

При изучении репродуктивной токсичности препарата бисфенол-5, по показателям эмбриотоксичности, достоверных отличий между опытной и контрольной группами не выявлено. Внешний осмотр извлечённых из матки плодов всех групп видимых морфологических изменений не выявил. В ходе исследования состояния внутренних органов плодов, аномалий развития, а также нарушений их топографии не установлено. При изучении состояния

скелета плодов аномалий и нарушений в опытной и контрольной группах не обнаружено.

Изучение постнатального развития потомства крыс, получавших препарат бисфенол-5, и контрольной группы по числу живых и мертвых новорожденных, общему физическому развитию достоверных отличий не выявило. Динамика массы тела крысят опытной и контрольной групп была положительной и также не имела достоверных отличий.

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	7
1	Материалы и методы.....	9
2	Результаты исследований.....	15
2.1	Исследование острой токсичности препарата бисфенол-5 на кроликах.....	15
2.2	Исследование хронической токсичности препарата бисфенол-5 на кроликах.....	18
2.2.1	Интегральные исследования при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5 кроликам	18
2.2.2	Гематологические, биохимические и иммунологические исследования крови при длительном внутрижелудочном введении кроликам препарата бисфенол-5	20
2.2.3	Сравнительный анализ морфологии органов кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5.....	28
2.3	Исследование репродуктивной токсичности препарата бисфенол-5 на крысах.....	55
2.3.1	Оценка эмбриотоксического действия препарата бисфенол-5 на крысах.....	55
2.3.2	Исследование развития потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5.....	60
3	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	64
4	ЛИТЕРАТУРА.....	65

ВВЕДЕНИЕ

Основная проблема ветеринарии и сельского хозяйства – обеспечение животных сбалансированными кормами. Полноценное кормление различных видов сельскохозяйственных животных и птицы обеспечивает сохранение их здоровья, плодовитости и высокую продуктивность. Содержание витаминов и микроэлементов в полнорационных и сбалансированных комбикормах обеспечивается обязательным включением в рецепты соответствующих добавок.

Специалисты постоянно вносят коррективы в программы кормления сельскохозяйственных животных и птицы с целью улучшения качества продукции и экономических показателей.

Антиоксиданты (антиокислители, ингибиторы окисления) – химические соединения, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом многих веществ (жиры, витамины и др.), входящих в состав природных кормов, повышая их сохранность.

Бисфенол-5 обладает ярко выраженной антиокислительной активностью и превосходит другие аналоги пространственно затрудненных фенолов. Бисфенол-5 используется в качестве антиоксиданта для стабилизации каучуков, пластмасс, минеральных, синтетических и пищевых масел, а также в качестве исходного компонента для получения 4,4'-бифенилдиола. Бисфенол-5, как и его аналог ионол, относится к классу малотоксичных соединений, не обладает тератогенным и мутагенным свойствами, не влияет на размножение животных. Он исследуется в различных отраслях медицины для предотвращения нарушений, вызванных развитием окислительного стресса, в терапевтических целях. После длительного приема бисфенола-5 не обнаруживается нарушений гемопоэза и морфологических изменений в органах животных. М. Şentürk и др. установили, что бисфенол-5 ингибирует карбоангидразу II человека – цитозольный фермент эритроцитов, участвующий в гидратации диоксида

углерода (кислотно-щелочном балансе, транспорте диоксида углерода, дыхании). Бисфенол-5 подобно 5-метилendisалициловой кислоте способен блокировать ДНК-связывающую активность белка регулятора транскрипции MgrA у бактерии *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка). Он ингибирует экспрессию α -токсина, стимулируемого MgrA, и активирует транскрипцию гена белка A, который в норме подавляется MgrA. На модели инфекции мышей установлено, что бисфенол-5 подавляет болезнетворные свойства бактерии. По данным Гарвардской Медицинской Школы, благодаря своей антибиотической активности, бисфенол-5 может активировать γ -глутамилтранс-пептидазу.

Целью настоящих исследований являлось определение переносимых, токсических и летальных доз препарата бисфенол-5 и причин наступления гибели кроликов с анализом клинической картины интоксикации. Определение хронической токсичности – характеристика повреждающего действия препарата бисфенол-5 при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма. Определение репродуктивной токсичности – выявление возможного отрицательного действия фармакологического вещества на репродуктивную функцию.

1 Материалы и методы

Работа осуществлялась в соответствии с требованиями следующих регламентирующих нормативных документов:

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики»;
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

Группы животных формировали по принципу аналогов с учетом возраста, живой массы и пола. Кроликов содержали в индивидуальных клетках с сетчатым дном. На передней стенке клетки установлены кормушка и поилка. Кормление животных проводили в соответствии с зоотехническими нормами. Корма хранили в специально отведенном для этой цели помещении (складе). Снабжение питьевой водой производилось из водопровода, качество воды соответствует ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая». Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды 15-18 °С и относительной влажности 50-65%. Чистку клеток осуществляли ежедневно. Время адаптации перед началом эксперимента составляло: кролики – не менее 21 дня, крысы – не менее 14 дней.

Определение острой токсичности препарата бисфенол-5 проводили на 12 кроликах породы «Советская шиншилла» в возрасте 4-5 месяцев, разделенных на две группы по 6 животных (3 самца, 3 самки) в каждой, живой массой 2,0-2,5 кг. Доза исследуемого препарата составила 2000 мг/кг живой массы тела. Раствор готовили непосредственно перед введением животным. Исследуемый препарат растворяли в масляном растворе и вводили перорально (< 30 мл/кг) с помощью внутрижелудочного зонда для кроликов.

В ходе экспериментов изучали клиническое состояние животных, потребление корма и воды. На 14 сутки от начала эксперимента всех животных подвергали эвтаназии методом ингаляции углекислым газом, проводили патологоанатомическое исследование внутренних органов.

Определение хронической токсичности препарата бисфенол-5 проводили на 24 кроликах породы «Советская шиншилла» в возрасте 2-3 месяцев, разделенных на четыре группы по 6 голов (3 самца, 3 самки) в каждой, живой массой 1,4-1,5 кг. Препарат вводили в трех дозах: максимальной дозе (МД), соответствующей 1/10 от ЛД₅₀ (200 мг/кг живой массы), дозе, близкой к терапевтической дозе (ТД), выявленной в ходе предварительных исследований (0,5 мг/кг), а также в промежуточной между МД и ТД дозе (ПД) (5 мг/кг). Кратность введения препарата в масляном растворе составляла 1 раз в сутки на протяжении 90 дней. Объем введения рассчитывали индивидуально для каждого животного, основываясь на массе тела. Доступ к корму возобновляли через час после введения. Группа контроля получала растворитель в эквивалентном объеме.

Следующие показатели измеряли до начала введения вещества (фон), на 15, 30, 45, 60, 75 и 90 дни после начала введения:

- Динамика живой массы
- Гематологический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Иммунологический анализ крови

В конце опыта (90 сут) проводили:

- Патоморфологические исследования
- Гистологические исследования

Для гематологического исследования забор крови у кроликов проводили из ушной вены в микропробирки с добавлением антикоагулянта 1,5% ЭДТА в соотношении 1/20 (1 часть антикоагулянта на 20 частей крови). Анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Mythic 18 (Франция) по следующим параметрам: содержание эритроцитов,

гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, гематокрит. Скорость оседания эритроцитов определяли по методу Вестергрена.

Для биохимического исследования кровь отбирали у кроликов из ушной вены в микропробирки без добавления антикоагулянта. Затем, после 40 минут инкубации при комнатной температуре пробирки с кровью центрифугировали на микроцентрифуге с охлаждением MIKRO 220 R (Hettich) при 1500 оборотах в минуту в течение 5 минут для получения сыворотки. Определение активности ферментов, концентрации продуктов белкового и липидного обменов, углеводов проводили на биохимическом анализаторе STATFAX 3300 (США), белковых фракций - методом Олла и Маккарда в модификации Карпюка С.А.

Для иммунологического исследования забор крови у кроликов проводили из ушной вены в микропробирки с добавлением антикоагулянта гепарин. Иммунный статус животных оценивали по количественным и функциональным показателям. Уровень Т-лимфоцитов в периферической крови определяли методом спонтанного розеткообразования с гетерогенными эритроцитами (Е-РОК), В-лимфоцитов - методом ЕАС-розеток по Фримелю. Фагоцитарную активность нейтрофилов устанавливали по Кост С.А. и Стенко М.И.. Функциональную способность нейтрофилов определяли по показателям фагоцитоза: фагоцитарной активности – проценту активных (фагоцитирующих) нейтрофилов; фагоцитарному индексу – среднему числу микробных тел, приходящихся на один сосчитанный нейтрофил; фагоцитарному числу – среднему количеству микробов в одном активном нейтрофиле; фагоцитарной емкости, характеризующей общую фагоцитарную активность.

Животных после окончания эксперимента подвергали некропсии, макроскопическому исследованию, взвешиванию и гистологическому исследованию внутренних органов.

Перечень органов, подлежащих взвешиванию, макроскопическому и гистологическому исследованиям: сердце, легкие, печень, желудок, селезенка, почки, надпочечники, семенники (у самцов), яичники (у самок), головной мозг. Парные органы взвешивали вместе.

Гистологическое исследование проводили по следующей схеме:

1. Иммерсионная фиксация.
2. Проводка.
3. Микротомирование.
4. Окрашивание.
5. Морфологическая оценка.

Определение репродуктивной токсичности проводили на 24 самках белых крыс половозрелого возраста, разделенных на две группы по 12 в каждой, живой массы 180-220 г. Первая группа служила контролем. Вторая группа получала исследуемый препарат в дозе 5 мг/кг живой массы тела. Животным препарат задавали с 1 по 19 сутки беременности. Во всех подопытных группах следили за общим состоянием животных и их активностью. Предварительно у крыс определяли стадию полового цикла, а именно стадию проэструс или эструс. Затем к самкам подсаживали самцов из расчета 2 самки на одного самца. На следующий день вновь брали мазок и при обнаружении в нем спермия считают первым днем беременности.

На 20-й день беременности посредством декапитации умерщвляли по 6 крыс из каждой группы для исследований и проводили регистрацию последствий действия препарата: подсчитывали в яичниках число желтых тел, а в матке – число живых и мёртвых плодов, а также мест бывшей имплантации. У всех плодов измеряли краниокаудальные размеры, выявляли все аномалии развития.

Критериями оценки эмбриотоксического действия исследуемого препарата служили показатели предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов, общей эмбриональной смертности,

нарушения формирования скелетной системы (Dawson, 1926) и внутренних органов (Wilson, 1965).

Показатели предимплантационной, постимплантационной гибели эмбрионов и общей эмбриональной смертности (%) вычисляли по формулам:

$$\text{ПРЕДИМП} = (\text{ЖТ} - \text{МИ}) / \text{ЖТ} \times 100\%,$$

где ПРЕДИМП – предимплантационная гибель эмбрионов;

ЖТ – количество жёлтых тел в яичниках;

МИ – количество мест имплантаций

$$\text{ПОСТИМП} = (\text{МИ} - \text{ЖП}) / \text{МИ} \times 100\%,$$

где ПОСТИМП – постимплантационная гибель эмбрионов;

МИ – количество мест имплантаций;

ЖП – количество живых плодов

$$\text{ЭМБ} = (\text{ЖТ} - \text{ЖП}) / \text{ЖТ} \times 100\%,$$

где ЭМБ – общая эмбриональная смертность

ЖТ – количество жёлтых тел в яичниках

ЖП – количество живых плодов

Другую половину животных оставляют до родов, чтобы проследить развитие потомства, так как внешне здоровый плод может проявить свою пониженную (или повышенную) жизнеспособность только в процессе постнатального развития. Постнатальное развитие потомства оценивали в течение первого месяца жизни по числу живых и мертвых новорожденных, динамике массы тела, общему физическому развитию (срокам отлипания ушей, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз). Массу тела крысят измеряли на 3-е, 5-е, 13-е, 21-е и 28-е сутки. Кроме того определяли среднюю величину помета, вычисляли выживаемость с 0 по 28-ой дни жизни.

Обработку цифрового материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программ Excel.

2 Результаты исследований

2.1 Исследование острой токсичности препарата бисфенол-5 на кроликах

Клиническое состояние кроликов, получавших внутривенно препарат бисфенол-5, не отличалось от контрольной группы. Внешнее состояние животных контрольной и опытных групп, в первые минуты после внутривенного введения растворов, характеризовалось небольшим угнетением вызванное механическим воздействием на животных. Затем через 5-10 минут после введения наблюдалось восстановление внешнего состояния кроликов.

В течение всего эксперимента падежа животных в контрольной и опытной группах не отмечалось.

Изменения массы тела кроликов в ходе эксперимента, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика массы тела кроликов, получавших препарат бисфенол-5

Группа	Живая масса, кг		
	исходные данные	на 7 сутки	на 14 сутки
Контрольная	2,30±0,04	2,34±0,05	2,37±0,04
Бисфенол-5	2,32±0,04	2,35±0,04	2,39±0,04

Из таблицы 1 видно, что динамика массы тела кроликов, получавших препарат бисфенол-5, достоверно не отличалась от контрольной группы. Прирост живой массы кроликов опытной и контрольной групп на 14 сутки эксперимента составил 3,0 %.

Результаты исследования острой токсичности препарата бисфенол-5 на кроликах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Острая токсичность препарата бисфенол-5 на кроликах

Группа	Доза, мг/кг	Число животных в группе/ число погибших животных	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ с доверительным интервалом	ЛД ₈₄
Бисфенол-5	2000	6/0	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000

По данным таблицы 2, среднесмертельная доза препарата бисфенол-5 составила более 2000 мг/кг живой массы тела. Согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9], если из-за низкой токсичности фармакологического вещества нельзя определить ЛД₅₀, следует указывать максимальную дозу, которая была введена животным, но не менее 2 г/кг.

Через 14 суток провели эвтаназию и вскрытие животных контрольной группы и получавших бисфенол-5. При вскрытии наблюдали следующую картину: трупы животных правильного телосложения, средней упитанности. Естественные отверстия: рот – закрыт, язык находится в ротовой полости, слизистая оболочка губ, десен бледно-розовые гладкие, блестящие. Носовые отверстия – слизистая бледно-розовая, сухая, истечений нет, проходимость хорошая. Ушные раковины без изменений, наружный слуховой проход чистый. Анус – закрыт, слизистая оболочка бледно-розовая. Шерсть удерживается хорошо, шерстный покров блестящий. Кожа эластичная, подкожная клетчатка хорошо выражена, упругая. Мышцы красноватого цвета, хорошо развиты, волокнистость на разрезе выражена, сухожилия и связки белого цвета, эластичные, прочные. Конфигурация костей и суставов не нарушена. Кости твердые, ножом режутся с трудом, поверхность гладкая, блестящая. Целостность костей не нарушена. Надкостница серовато-белого цвета, влажная, блестящая. Целостность зубов не нарушена. Слизистая оболочка щек, десен, твердого и мягкого неба бледно-розовая, влажная, гладкая, блестящая. Положение органов грудной и брюшной полостей анатомически правильное. Жидкости в грудной и брюшной полостях нет.

Пройодимостъ глотки и пищевода не нарушена, слизистая оболочка серо-розовая, влажная, гладкая, блестящая. Сердце в объеме не изменено. В полостях сердца содержится незначительное количество несвернувшейся крови, эндокард гладкий, блестящий. Миокард упругий, красного цвета. Легкие от бледно-розового до бледного цвета, равномерно окрашенные, без признаков отечности, дольчатость выражена хорошо, упругой консистенции. Селезенка среднего размера, продолговатой формы, упругой консистенции, красно-коричневого цвета, края острые. Печень в размере не увеличена, форма не изменена, консистенция упругая, цвет темно-коричневый, края острые. Желчь густая, темно-зеленого цвета, слизистая оболочка желчного пузыря гладкая, блестящая. Желудок содержит кормовую массу темно-зеленого цвета, однородной консистенции. Слизистая оболочка желудка бледно-розового цвета. Слизистая оболочка тонкого и толстого отделов кишечника сероватого оттенка. Почки бобовидной формы, темно-коричневого цвета, в околопочечной клетчатке содержится умеренное количество жира, капсула отделяется легко, граница между корковой и мозговой зонами выражена. Мочевой пузырь пустой или содержит мочу светло-желтого цвета, слизистая оболочка бледно-розового цвета. Половые органы без изменений. У самцов семенники упругой консистенции, находятся в полости мошонки, имеют эллиптическую форму. У самок яичники и матка в норме. Головной мозг не отечен, дольчатость выражена хорошо, мозговое вещество упругой консистенции, без кровоизлияний.

Таким образом, в опыте по исследованию острой токсичности бисфенола–5 на кроликах среднесмертельная доза препарата составила выше 2000 мг/кг. Патологоанатомическое исследование органов животных опытной и контрольной групп не выявило выраженных изменений.

2.2 Исследование хронической токсичности препарата бисфенол-5 на кроликах

2.2.1 Интегральные исследования при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5 кроликам

Клиническое состояние кроликов, получавших бисфенол-5 в исследуемых дозах, не отличалось от животных контрольной группы. Внешнее состояние животных обеих групп, в первые минуты после внутрижелудочного введения растворов, характеризовалось небольшим угнетением вызванным механическим воздействием в ходе процедуры. Спустя 5-10 минут после введения наблюдалось восстановление общего состояния кроликов.

В течение опыта была проанализирована динамика массы тела кроликов, результаты представлены в таблице 3 и рисунке 1.

Таблица 3 – Динамика массы тела кроликов, получавших препарат бисфенол-5

Препарат	Доза	Исходн. данные	15 сутки	30 сутки	45 сутки	60 сутки	75 сутки	90 сутки
Контроль		1,45 ±0,04	1,65 ±0,06	1,88 ±0,07	2,17 ±0,07	2,32 ±0,08	2,62 ±0,08	2,90 ±0,13
Бисфенол-5	0,5 мг/кг	1,47 ±0,03	1,66 ±0,05	1,91 ±0,09	2,19 ±0,08	2,30 ±0,08	2,65 ±0,11	2,93 ±0,13
	5 мг/кг	1,47 ±0,03	1,69 ±0,06	2,00 ±0,1	2,31 ±0,1	2,70 ±0,12*	2,90 ±0,13	3,25 ±0,16
	200 мг/кг	1,50 ±0,04	1,58 ±0,04	1,76 ±0,06	1,99 ±0,09	2,21 ±0,13	2,47 ±0,14	2,62 ±0,16

Примечание:* - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

В ходе эксперимента у кроликов, получавших препарат бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг, на 90 сутки живая масса была выше контроля на 1,0%. В группе кроликов, получавших бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг, на 90 сутки живая масса была выше контроля на 12,1%. У кроликов, получавших препарат бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг, на 90 сутки живая масса была ниже контрольных данных на 9,7%.

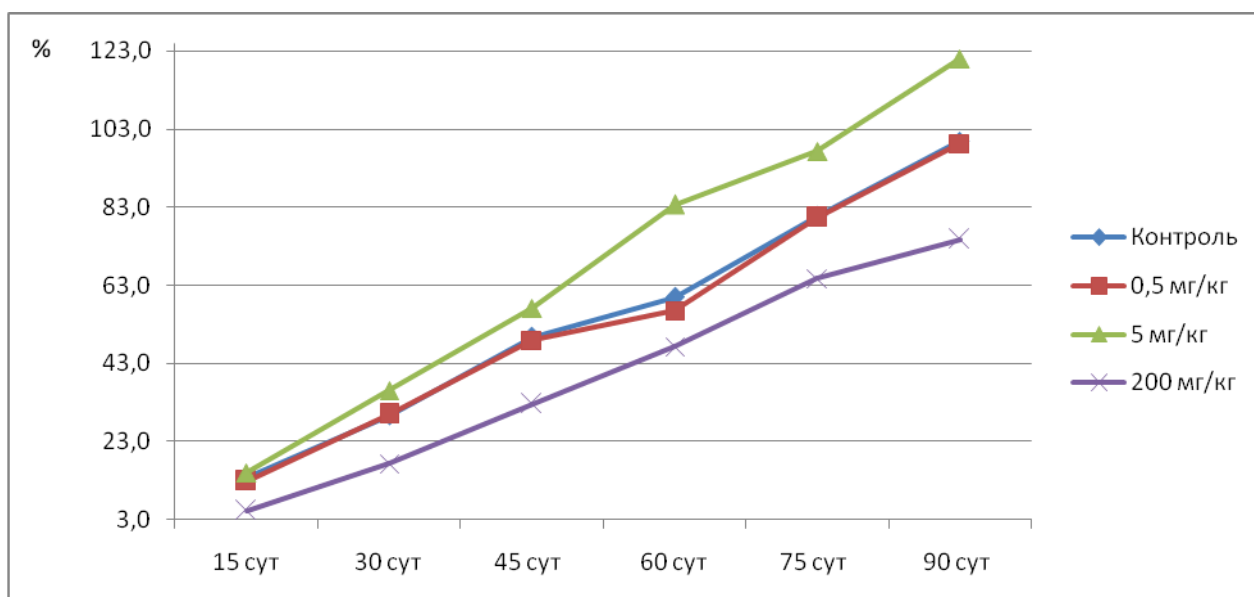


Рисунок 1 – Динамика живой массы кроликов, получавших препарат бисфенол-5

Таким образом, клиническое состояние животных, получавших препарат не отличалось от контрольной группы. Наилучшие показатели динамики живой массы отмечались в группе кроликов, получавших препарат бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг.

2.2.2 Гематологические, биохимические и иммунологические исследования крови при длительном внутрижелудочном введении кроликам препарата бисфенол-5

Одним из показателей клинического статуса организма является морфофункциональная характеристика крови. Кровь выполняет очень важные и многообразные функции в организме. Изменение ее состава служит диагностическим признаком патологии органов и систем. Согласно данным, приведенным в таблице 4 значения изучаемых показателей крови кроликов опытных и контрольной групп на начало постановки эксперимента не имели достоверных отличий.

Таблица 4 – Гематологические показатели кроликов при длительном внутрижелудочном введении бисфенола-5

Группа	фон	15 сут	30 сут	45 сут	60 сут	75 сут	90 сут
Эритроциты, $10^{12}/л$							
контроль	5,10 ±0,11	5,56 ±0,11	5,99 ±0,12	6,14 ±0,09	6,28 ±0,11	6,48 ±0,09	6,64 ±0,07
0,5 мг/кг	5,11 ±0,12	5,59 ±0,14	6,04 ±0,12	6,17 ±0,09	6,31 ±0,14	6,54 ±0,10	6,68 ±0,11
5 мг/кг	5,12 ±0,12	5,73 ±0,11	6,35 ±0,10*	6,57 ±0,10*	6,82 ±0,11*	7,12 ±0,10*	7,30 ±0,10*
200 мг/кг	5,08 ±0,07	5,32 ±0,05	5,65 ±0,03*	5,94 ±0,07	5,70 ±0,09*	6,09 ±0,05*	6,06 ±0,08*
Гемоглобин, г/л							
контроль	111,83±2 ,11	116,50 ±1,97	120,50 ±1,35	122,33 ±1,22	124,00 ±1,13	124,50 ±1,16	124,67 ±1,32
0,5 мг/кг	113,67±2 ,85	117,00 ±3,16	121,67 ±2,07	123,33 ±1,80	124,33 ±1,54	125,67 ±1,43	125,33 ±1,51
5 мг/кг	112,00±2 ,68	121,67 ±2,69	126,83 ±3,76*	130,67 ±1,46*	133,67 ±1,62*	135,17 ±1,00*	135,00 ±0,80*
200 мг/кг	112,17±1 ,68	113,50 ±1,81	118,83 ±0,77	119,67 ±0,97	119,50 ±1,16*	120,33 ±1,15*	120,17 ±1,15*
Гематокрит, %							
контроль	32,78 ±1,15	35,37 ±1,00	37,33 ±0,95	37,98 ±0,84	38,92 ±0,81	39,73 ±0,82	40,68 ±0,81
0,5 мг/кг	33,27 ±1,86	35,47 ±1,40	37,45 ±1,42	38,10 ±1,35	39,08 ±1,23	40,03 ±1,25	40,85 ±1,21
5 мг/кг	32,82 ±1,03	36,70 ±0,78	39,38 ±0,71	40,37 ±0,68	42,30 ±0,69*	43,73 ±0,62*	44,70 ±0,62*
200 мг/кг	32,12	33,75	35,12	36,30	35,12	37,40	37,80

	±0,71	±0,66	±0,76	±0,80	±0,80*	±0,75	±0,61*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л							
контроль	7,13 ±0,26	7,33 ±0,25	7,56 ±0,16	7,69 ±0,09	7,80 ±0,06	7,88 ±0,05	8,00 ±0,04
0,5 мг/кг	7,13 ±0,27	7,37 ±0,22	7,70 ±0,11	7,80 ±0,07	7,89 ±0,05	8,02 ±0,04	8,11 ±0,04
5 мг/кг	7,22 ±0,12	7,63 ±0,13	7,89 ±0,09	7,97 ±0,06*	8,07 ±0,04*	8,18 ±0,04*	8,28 ±0,05*
200 мг/кг	7,07 ±0,09	7,25 ±0,12	7,41 ±0,11	7,51 ±0,10	7,69 ±0,07	7,79 ±0,06	7,91 ±0,05
Лимфоциты, %							
контроль	63,47 ±2,54	58,50 ±2,00	55,24 ±1,95	53,41 ±1,11	51,36 ±1,00	48,83 ±0,97	46,07 ±0,95
0,5 мг/кг	62,90 ±2,40	57,66 ±2,20	54,00 ±2,04	53,43 ±1,07	51,89 ±0,95	50,11 ±1,04	47,92 ±0,80
5 мг/кг	64,47 ±2,10	58,42 ±2,10	51,71 ±1,82*	50,03 ±0,90*	46,96 ±0,97*	45,50 ±0,95*	43,67 ±0,76
200 мг/кг	64,30 ±2,20	58,35 ±1,82	57,33 ±1,93	55,07 ±1,34	52,87 ±1,03	50,12 ±0,91	48,70 ±0,98
Моноциты, %							
контроль	3,13 ±0,07	3,00 ±0,10	2,83 ±0,20	2,83 ±0,14	2,97 ±0,20	3,17 ±0,20	3,00 ±0,25
0,5 мг/кг	3,15 ±0,06	3,17 ±0,20	3,00 ±0,14	2,87 ±0,20	2,83 ±0,17	2,99 ±0,34	3,17 ±0,23
5 мг/кг	3,48 ±0,07	3,30 ±0,15	3,02 ±0,16	3,00 ±0,50	2,99 ±0,31	3,25 ±0,20	3,20 ±0,20
1	2	3	4	5	6	7	8
200 мг/кг	3,35 ±0,12	3,32 ±0,11	2,94 ±0,12	2,82 ±0,16	2,80 ±0,21	2,91 ±0,27	3,03 ±0,21
Гранулоциты, %							
контроль	33,40 ±2,59	38,50 ±2,00	41,93 ±1,97	43,76 ±1,04	45,67 ±1,13	48,00 ±1,11	50,93 ±0,97
0,5 мг/кг	33,95 ±2,45	39,17 ±2,11	43,00 ±2,05	43,70 ±1,06	45,28 ±1,04	46,90 ±1,04	48,91 ±1,07
5 мг/кг	32,05 ±2,15	38,28 ±1,97	45,27 ±1,93*	46,97 ±1,00*	50,05 ±0,97*	51,25 ±0,96	53,13 ±1,11
200 мг/кг	32,35 ±2,26	38,33 ±2,17	39,73 ±2,03	42,11 ±1,23	44,33 ±0,97	46,97 ±1,03	48,27 ±1,03
Тромбоциты, 10 ⁹ /л							
контроль	291,67 ±25,10	277,00 ±21,86	297,33 ±20,21	302,33 ±15,79	328,50 ±10,21	343,50 ±9,01	341,00 ±14,02
0,5 мг/кг	282,50 ±28,83	277,00 ±21,04	303,50 ±15,88	314,83 ±22,20	324,33 ±17,60	341,67 ±16,20	348,83 ±17,06
5 мг/кг	287,17 ±26,15	273,50 ±22,56	312,83 ±11,25	320,50 ±18,18	333,83 ±18,96	359,67 ±23,48	359,00 ±22,46
200 мг/кг	284,83 ±25,84	274,83 ±21,02	294,67 ±11,27	301,50 ±11,76	325,17 ±14,81	350,83 ±13,48	340,33 ±12,90
СОЭ, мм/ч							
контроль	1,10 ±0,04	1,25 ±0,05	1,32 ±0,07	1,30 ±0,09	1,36 ±0,06	1,39 ±0,07	1,42 ±0,06
0,5 мг/кг	1,07	1,23	1,32	1,30	1,38	1,37	1,43

	±0,05	±0,06	±0,06	±0,06	±0,05	±0,07	±0,07
5 мг/кг	1,07 ±0,04	1,26 ±0,05	1,34 ±0,04	1,35 ±0,05	1,41 ±0,06	1,43 ±0,06	1,47 ±0,05
200 мг/кг	1,07 ±0,05	1,20 ±0,06	1,30 ±0,04	1,30 ±0,06	1,35 ±0,05	1,36 ±0,05	1,41 ±0,03

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Гематологические показатели животных, которые получали бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг, в исследуемые сроки не имели достоверных отличий с контролем.

Потребление препарата в дозе 5 мг/кг веса способствовало повышению содержания эритроцитов в крови кроликов на 30; 45; 60; 75 и 90 сут исследования в сравнении с показателями контрольных животных на 6,0; 7,0; 8,6; 9,9 и 10,0%, соответственно, гемоглобина – на 5,2; 6,8; 7,8; 8,6 и 8,3%, лейкоцитов – на 4,4; 3,6; 3,5; 3,8 и 3,5%, тромбоцитов – на 5,2; 6,0; 1,6; 4,7 и 5,3%, гематокрита – на 5,5; 6,3; 8,7; 10,0 и 9,9%. Лейкограмма крови на 30 сут опыта характеризовалась понижением в сравнении с контролем уровня лимфоцитов на 6,4%, повышением доли моноцитов – на 6,7%, гранулоцитов – на 8,0%. На 45 сут отмечали снижение лимфоцитов на 6,3%, повышение моноцитов и гранулоцитов - на 6,0 и 7,3%, соответственно, на 60 сут: снижение лимфоцитов на 8,6%, повышение моноцитов и гранулоцитов на 0,7 и 9,6%, на 75 сут: снижение лимфоцитов на 6,8%, повышение моноцитов и гранулоцитов на 2,5 и 6,8%, на 90 сут: снижение лимфоцитов на 5,2%, повышение моноцитов и гранулоцитов на 6,7 и 4,3%. СОЭ не имела достоверных отличий от контроля.

У кроликов, которым бисфенол-5 задавали в дозе 200 мг/кг на 30; 45; 60; 75 и 90 сут исследования уровень эритроцитов снизился в сравнении с показателями контрольных животных, соответственно, на 5,7; 3,3; 9,2; 6,0 и 8,7%, гемоглобина – на 1,4; 2,2; 3,6; 3,3 и 3,6%, гематокрита – на 5,9; 4,4; 9,8; 5,9 и 7,1%. Значения остальных показателей не имели достоверных отличий с контролем.

На основании результатов исследований негативного воздействия на исследуемые гематологические показатели кроликов при длительном потреблении бисфенола – 5 не выявлено, при этом на фоне дачи препарата в дозе 5 мг/кг отмечалось незначительное повышение уровня форменных элементов крови, что может быть свидетельством повышения общего обмена.

Изучение биохимических показателей сыворотки крови позволяет диагностировать нарушения обмена веществ, скрыто протекающие в организме. По результатам исследований, представленным в таблице 5, достоверных отличий показателей у кроликов при внутрижелудочном введении бисфенола – 5 в дозах 0,5 и 200 мг/кг живой массы и контрольными животными не установлено, следовательно, не имеет место наличие скрыто протекающих патологических процессов и патологий обмена веществ.

На фоне применения бисфенола – 5 в дозе 5 мг/кг отмечали повышение содержания общего белка в сыворотке крови на 30; 45; 60; 75 и 90 сут опыта на 4,3; 5,7; 9,6; 9,9 и 10,4%, альбуминов – на 5,1; 4,7; 4,4; 6,3 и 6,0%, соответственно в сравнении с контролем, что свидетельствует о повышении усвояемости протеина корма и белковосинтезирующей функции печени (т.к. этот орган выполняет функцию синтеза альбуминов крови, большей части α - и β - глобулинов). Повышение процента альбуминов указывало на нормальное коллоидно-осмотическое давление крови, отсутствие дефицита аминокислот и нарушения метаболизма (белок участвует в транспорте жирных кислот, витаминов, гормонов, билирубина, кальция и магния). Динамика глобулинов свидетельствовала об отсутствии патологических состояний, связанных с воспалительными процессами.

Таблица 5 – Биохимические показатели крови кроликов при длительном внутрижелудочном введении бисфенола-5

Группа	фон	15 сут	30 сут	45 сут	60 сут	75 сут	90 сут
Общий белок, г/л							
контроль	60,27 $\pm$ 0,49	63,10 $\pm$ 0,71	65,77 $\pm$ 0,96	67,05 $\pm$ 0,85	68,00 $\pm$ 0,74	69,43 $\pm$ 0,67	70,30 $\pm$ 0,65
0,5 мг/кг	60,10 $\pm$ 0,65	63,33 $\pm$ 0,67	66,17 $\pm$ 0,43	67,20 $\pm$ 0,65	68,33 $\pm$ 0,67	69,10 $\pm$ 0,65	70,60 $\pm$ 0,50
5 мг/кг	60,27 $\pm$ 0,63	64,20 $\pm$ 0,56	68,60 $\pm$ 0,76	70,90 $\pm$ 0,89	74,5 $\pm$ 0,65*	76,3 $\pm$ 0,67*	77,6 $\pm$ 0,65*

200 мг/кг	59,65±0,57	63,00±0,50	65,00±0,65	65,90±0,50	67,17±0,63	68,20±0,56	68,97±0,63
Альбумины, %							
контроль	56,20±1,00	58,33±0,97	60,37±1,13	60,43±0,97	60,90±0,90	61,17±0,87	61,33±1,07
0,5 мг/кг	57,10±1,33	58,00±0,50	61,00±1,00	60,17±0,63	61,20±0,74	60,33±0,67	61,00±0,90
5 мг/кг	56,93±1,56	60,00±0,65	63,50±0,80	63,30±0,50	63,60±1,00	65,00±0,65	65,00±1,00
200 мг/кг	57,00±1,19	58,17±0,63	61,33±1,07	59,21±0,89	60,47±0,87	60,50±0,65	61,17±0,93
α-глобулины, %							
контроль	10,47±0,96	10,50±0,65	10,90±0,89	11,17±0,64	11,33±0,67	11,67±1,00	12,00±0,96
0,5 мг/кг	10,60±0,76	10,33±0,67	11,17±0,63	11,40±0,52	11,00±0,65	11,50±0,65	11,00±0,65
5 мг/кг	10,30±1,18	9,50±0,50	10,30±0,65	10,60±0,65	10,50±1,00	10,40±0,61	10,20±0,76
200 мг/кг	10,15±0,97	10,68±0,64	11,33±0,67	11,41±0,71	11,67±0,63	12,00±0,65	12,00±1,00
β-глобулины, %							
контроль	11,33±1,06	10,20±0,96	9,67±0,82	9,13±0,67	8,77±0,64	8,50±0,73	8,13±0,98
0,5 мг/кг	10,60±0,70	10,00±1,00	9,50±0,71	9,33±0,47	8,50±0,45	8,61±0,59	8,60±1,00
5 мг/кг	10,30±0,76	9,65±0,70	8,33±0,67	8,50±0,50	8,17±0,63	7,50±0,50	8,00±0,65
200 мг/кг	10,17±0,61	11,00±0,50	9,50±0,65	10,00±0,65	9,13±0,61	8,80±0,65	8,33±0,67
γ-глобулины, %							
контроль	22,00±1,22	20,97±1,03	19,06±1,00	19,27±0,93	19,00±1,02	18,66±0,97	18,54±1,04
0,5 мг/кг	21,70±1,57	21,67±0,81	18,33±0,97	19,10±0,89	19,30±1,05	19,56±0,74	19,40±0,96
5 мг/кг	22,47±1,43	20,85±0,80	17,87±1,03	17,60±1,00	17,73±0,97	17,10±1,00	16,80±1,00
200 мг/кг	22,68±1,65	20,15±0,95	19,84±0,96	19,40±0,91	18,73±0,93	18,70±0,90	18,50±0,95
Билирубин общий, мкмоль/л							
контроль	0,90±0,09	1,17±0,09	1,33±0,07	1,50±0,21	1,47±0,12	1,44±0,13	1,52±0,11
0,5 мг/кг	0,88±0,11	1,20±0,11	1,35±0,13	1,49±0,16	1,43±0,21	1,41±0,15	1,51±0,19
5 мг/кг	0,87±0,09	1,15±0,07	1,26±0,10	1,40±0,20	1,36±0,24	1,32±0,20	1,37±0,21
200 мг/кг	0,91±0,10	1,21±0,09	1,37±0,11	1,53±0,17	1,50±0,25	1,45±0,17	1,55±0,17
Мочевина, ммоль/л							
контроль	4,33±0,07	4,47±0,13	4,56±0,12	4,71±0,20	4,97±0,11	5,33±0,18	5,61±0,09
0,5 мг/кг	4,22±0,09	4,50±0,20	4,50±0,20	4,68±0,16	4,90±0,15	5,28±0,16	5,59±0,11
5 мг/кг	4,30±0,11	4,36±0,14	4,41±0,19	4,50±0,20	4,45±0,15	5,00±0,20	5,22±0,18
200 мг/кг	4,23±0,09	4,51±0,17	4,61±0,17	4,77±0,21	5,02±0,19	5,38±0,17	5,65±0,13
АЛТ, Ед/л							
контроль	10,63±0,67	11,00±0,76	11,68±0,83	11,61±1,00	11,59±0,81	11,67±1,03	11,83±0,64
0,5 мг/кг	10,30±0,56	11,21±0,69	11,61±0,67	11,65±0,95	11,67±0,71	11,79±0,81	11,95±0,65
5 мг/кг	10,00±0,69	10,03±0,77	11,17±0,63	11,00±1,00	11,33±0,67	11,20±0,90	11,33±0,67
200 мг/кг	10,47±0,68	10,97±0,63	11,33±0,87	11,50±0,65	11,60±0,75	12,00±1,00	12,98±0,92
АСТ, Ед/л							
контроль	13,61±0,59	14,17±1,03	14,90±0,97	15,13±0,61	15,26±1,30	15,35±1,05	15,43±0,97
0,5 мг/кг	13,53±0,67	14,40±0,65	14,81±0,89	15,07±0,71	15,29±1,11	15,40±0,70	15,50±1,00
5 мг/кг	13,37±0,90	14,22±0,96	15,00±1,00	14,67±0,43	15,00±0,65	15,17±0,63	14,80±0,70
200 мг/кг	13,10±0,77	14,00±0,80	14,50±0,95	15,00±0,50	15,33±0,97	15,41±0,89	15,51±0,89
Глюкоза, ммоль/л							
контроль	4,00±0,49	4,09±0,51	4,17±0,43	4,44±0,63	4,60±0,51	5,00±0,56	4,83±0,67
0,5 мг/кг	4,12±0,48	4,20±0,50	4,28±0,36	4,50±0,50	4,65±0,60	4,89±0,41	5,00±0,65
5 мг/кг	4,07±0,43	4,41±0,49	4,50±0,26	4,70±0,35	4,87±0,43	5,33±0,67	5,19±0,71*
200 мг/кг	4,17±0,53	4,15±0,35	4,20±0,45	4,16±0,42	4,10±0,57	4,40±0,50	4,67±0,63
Щелочная фосфатаза, Ед/л							
контроль	160,00 ±4,89	158,23 ±5,17	156,30 ±4,60	154,71 ±4,89	150,17 ±5,43	153,00 ±5,79	152,90 ±6,11
0,5 мг/кг	163,30 ±3,97	159,17 ±4,63	157,20 ±4,65	153,89 ±5,11	150,60 ±5,20	148,33 ±5,17	147,20 ±5,22
5 мг/кг	162,47 ±3,12	159,90 ±4,50	155,17 ±4,63	149,00 ±4,50	146,81 ±4,49	145,20 ±5,26	143,00 ±4,65
200 мг/кг	159,20 ±4,59	158,00 ±5,00	158,28 ±4,72	155,50 ±4,65	150,00 ±5,50	155,17 ±4,83	151,80 ±5,35

Креатинин, мкмоль/л							
контроль	50,20±0,69	52,17±1,03	54,90±1,17	56,33±1,43	60,33±0,97	62,11±1,07	64,75±1,04
0,5 мг/кг	51,67±1,33	50,60±0,96	53,17±0,87	54,67±1,03	58,90±0,95	61,20±0,90	63,91±1,09
5 мг/кг	50,17±0,81	50,99±1,01	52,00±1,00	52,70±0,95	55,00±0,65	57,17±0,97	58,80±0,95
200 мг/кг	51,34±1,56	52,00±0,80	53,50±0,95	55,99±0,97	58,77±0,83	61,66±0,96	65,50±1,05
Холестерин, ммоль/л							
контроль	2,27±0,13	2,31±0,17	2,36±0,15	2,34±0,23	2,30±0,16	2,32±0,09	2,29±0,15
0,5 мг/кг	2,19±0,28	2,32±0,20	2,35±0,21	2,35±0,20	2,33±0,17	2,35±0,15	2,32±0,12
5 мг/кг	2,23±0,16	2,26±0,11	2,28±0,08	2,29±0,18	2,25±0,09	2,23±0,11	2,20±0,15
200 мг/кг	2,21±0,14	2,25±0,15	2,30±0,10	2,32±0,16	2,31±0,19	2,36±0,06	2,38±0,10
Амилаза, Ед/л							
контроль	90,10±2,29	94,17±2,43	96,00±2,16	98,00±2,26	97,17±2,43	99,43±3,17	98,69±2,61
0,5 мг/кг	91,33±2,62	93,33±2,67	93,80±2,65	96,89±1,98	98,00±2,50	98,20±2,65	99,00±2,80
5 мг/кг	90,98±1,87	91,90±2,00	92,17±1,87	91,77±2,03	92,81±2,09	93,31±2,89	93,03±1,97
200 мг/кг	91,17±2,13	94,00±1,80	95,30±2,10	96,82±2,08	99,07±1,87	101,20±2,4 2	102,65±2,5

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Бисфенол – 5 в исследуемых дозах не оказывал существенного влияния на активность различных ферментов организма. Так, активность аланин- и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови опытных и контрольных кроликов на протяжении всего опыта не имела существенных отличий, что является свидетельством отсутствия повреждений клеточных мембран и нарушений обменных процессов на уровне аминокислот.

Динамика активности щелочной фосфатазы, как фермента, преимущественно содержащегося в слизистой оболочке кишечника, костной ткани, клетках печени и почечных канальцев, указывала на отсутствие поражения этих органов и нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Одним из физиологических состояний организма является появление в крови билирубина, который образуется при распаде эритроцитов. Он поступает в печень, претерпевает там ряд сложных изменений, затем в желчный проток и в составе желчи направляется в двенадцатиперстную кишку. В связи с поражением паренхимы печени, происходит нарушение функции гепатоцитов, что приводит к накоплению избыточного количества билирубина в крови. Так, при потреблении кроликами бисфенола – 5 в дозах 0,5 и 200 мг/кг отличия с контролем по уровню билирубина были не достоверны. В дозе 5 мг/кг содержание продукта в сыворотке крови животных снижалось на 30-90 сут опыта на 5,3; 6,7; 7,5; 8,3 и 9,9%,

соответственно, что говорит об отсутствии патологий печени и наличии благоприятного действия на обменные процессы.

Уровень глюкозы и амилазы в сыворотке крови животных при дозе 0,5 и 200 мг/кг не имел достоверных отличий с контролем. Динамика концентрации углевода при потреблении бисфенола-5 в дозе 5 мг/кг, выражающаяся в повышении, предполагала за собой благоприятное воздействие на деятельность печени и поджелудочной железы, повышение образования глюкозы из гликогена и других источников, всасывания из кишечного тракта. В тоже время, выявили не значительное снижение уровня содержания амилазы - фермента, катализирующего гидролитическое расщепление гликогена и крахмала, что объяснимо ускорением ее элиминации.

Таким образом, результаты биохимического исследования сыворотки крови кроликов показали, что длительное внутрижелудочное введение бисфенола - 5 не оказывает отрицательного воздействия на обмен веществ основные системы организма и благоприятно воздействует на исследуемые показатели при введении в дозе 5 мг/кг живой массы.

Результаты иммунологического исследования крови при длительном внутрижелудочном введении кроликам бисфенола-5 представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Иммунологические показатели крови кроликов при длительном внутрижелудочном введении бисфенола-5

Группа	фон	15 сут	30 сут	45 сут	60 сут	75 сут	90 сут
Т-лимфоциты, %							
контроль	47,80±0,76	47,00±1,00	45,67±1,27	47,70±1,20	49,00±1,43	47,50±1,65	47,00±1,87
0,5 мг/кг	46,67±0,63	47,17±0,97	46,90±1,00	48,81±0,89	49,17±1,54	48,60±1,30	48,18±1,64
5 мг/кг	46,00±0,90	47,40±0,65	48,80±0,95	49,90±1,05	53,33±1,17	54,00±1,00	54,90±1,55
200 мг/кг	47,91±0,89	48,11±0,90	47,50±1,00	47,00±0,90	48,20±1,15	48,00±1,20	46,60±1,41
В-лимфоциты, %							
контроль	18,40±0,94	18,00±0,90	17,30±0,87	18,33±1,17	19,67±1,41	18,80±1,20	17,67±1,23
0,5 мг/кг	17,63±1,07	18,50±1,00	18,03±0,94	18,70±1,05	19,50±1,00	18,10±1,00	18,00±0,90
5 мг/кг	18,00±1,00	19,11±0,89	20,00±1,00	21,10±0,90	22,00±1,20	22,17±0,97	22,00±1,00
200 мг/кг	18,20±0,90	19,00±1,00	18,00±0,90	18,67±1,03	19,41±1,09	18,50±1,00	17,70±0,95
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %							
контроль	52,33±0,68	52,00±0,65	52,00±1,22	53,30±1,00	55,33±2,35	56,00±1,25	56,67±1,68
0,5 мг/кг	53,17±0,83	54,10±0,70	53,00±1,00	53,50±1,00	55,20±1,40	55,89±1,21	56,90±1,50

5 мг/кг	52,00±0,65	55,00±1,00	55,33±0,97	56,90±0,65	58,77±1,43	60,00±1,00	61,00±1,25
200 мг/кг	53,00±1,00	53,33±0,97	53,10±0,90	52,90±0,91	52,50±1,50	54,90±1,10	56,00±1,30
Фагоцитарное число							
контроль	2,12±0,04	2,17±0,05	2,24±0,07	2,45±0,25	2,71±0,33	2,81±0,19	2,90±0,21
0,5 мг/кг	2,20±0,10	2,20±0,08	2,27±0,09	2,43±0,17	2,75±0,35	2,80±0,25	2,86±0,19
5 мг/кг	2,05±0,08	2,17±0,09	2,29±0,11	2,60±0,20	2,83±0,22	2,95±0,20	3,02±0,20
200 мг/кг	2,11±0,07	2,15±0,07	2,25±0,10	2,40±0,19	2,60±0,25	2,70±0,21	2,80±0,16
Фагоцитарный индекс							
контроль	4,05±0,03	4,17±0,09	4,30±0,06	4,60±0,18	4,89±0,11	5,02±0,22	5,12±0,08
0,5 мг/кг	4,13±0,07	4,07±0,11	4,28±0,12	4,54±0,20	4,98±0,10	5,00±0,20	5,02±0,12
5 мг/кг	3,94±0,06	3,95±0,10	4,13±0,09	4,57±0,21	4,81±0,15	4,92±0,16	4,95±0,08
200 мг/кг	3,98±0,04	4,03±0,15	4,23±0,10	4,54±0,18	4,95±0,09	4,92±0,18	5,00±0,10
Фагоцитарная емкость, ×10 ³							
контроль	15,11±1,43	15,90±1,65	16,93±1,17	18,84±1,22	21,13±0,97	22,14±1,16	23,20±1,11
0,5 мг/кг	15,68±1,22	16,21±1,80	17,48±1,20	18,95±1,07	21,70±1,00	22,46±1,20	23,19±1,21
5 мг/кг	14,80±1,40	16,56±1,44	18,07±1,33	20,72±1,30	22,84±1,16	24,13±1,17	25,00±1,25
200 мг/кг	14,92±1,38	15,59±1,51	16,67±1,43	18,02±1,16	19,99±1,11	21,03±0,97	22,15±1,15

Значение показателей иммунной системы кроликов, которые получали бисфенол – 5 в дозах 0,5 и 200 мг/кг живой массы не имели достоверных отличий с данными контрольных животных.

Результаты иммунологических исследований крови кроликов при введении препарата в дозе 5 мг/кг отражали незначительное повышение количественных и функциональных показателей иммунной системы.

Таким образом, длительное внутрижелудочное введение кроликам препарата бисфенола-5 в исследуемых дозах не оказывало отрицательного влияния на гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови.

2.2.3 Сравнительный анализ морфологии органов при длительном внутрижелудочном введении кроликам препарата бисфенол-5

После окончания введения веществ (3 месяца) провели эвтаназию и вскрытие животных контрольной группы и получавших бисфенол-5 в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг. При вскрытии наблюдали следующую картину: трупы животных правильного телосложения, средней упитанности. Естественные отверстия: рот – закрыт, язык находится в ротовой полости, слизистая оболочка губ, десен бледно-розовые гладкие, блестящие. Носовые отверстия – слизистая бледно-розовая, сухая, истечений нет, проходимость хорошая. Ушные раковины без изменений, наружный слуховой проход чистый. Анус – закрыт, слизистая оболочка бледно-розовая. Шерсть удерживается хорошо, шерстный покров блестящий. Кожа эластичная, подкожная клетчатка хорошо выражена, упругая. Мышцы красноватого цвета, хорошо развиты, волокнистость на разрезе выражена, сухожилия и связки белого цвета, эластичные, прочные. Конфигурация костей и суставов не нарушена. Кости твердые, ножом режутся с трудом, поверхность гладкая, блестящая. Целостность костей не нарушена. Надкостница серовато-белого цвета, влажная, блестящая. Целостность зубов не нарушена. Слизистая оболочка щек, десен, твердого и мягкого неба бледно-розовая, влажная, гладкая, блестящая. Положение органов грудной и брюшной полостей: анатомически правильное. Жидкости в грудной и брюшной полостях нет. Прходимость глотки и пищевода не нарушена, слизистая оболочка серо-розовая, влажная, гладкая, блестящая. Сердце в объеме не изменено. В полостях сердца содержится незначительное количество несвернувшейся крови, эндокард гладкий, блестящий. Миокард упругий, красного цвета. Легкие от бледно-розового до бледного цвета, равномерно окрашенные, без признаков отека, дольчатость выражена хорошо, упругой консистенции. Селезенка среднего размера, края острые, продолговатой формы, упругой консистенции, красно-коричневого цвета. Печень не увеличена в размере, края острые, форма

не изменена, консистенция упругая, цвет темно-коричневый. Желчь густая, темно-зеленого цвета, слизистая оболочка желчного пузыря гладкая, блестящая. Желудок содержит кормовую массу темно-зеленого цвета, однородной консистенции. Слизистая оболочка желудка бледно-розового цвета. Слизистая оболочка тонкого и толстого отделов кишечника сероватого оттенка. Почки бобовидной формы, темно-коричневого цвета, в околопочечной клетчатке содержится умеренное количество жира, капсула отделяется легко, граница между корковой и мозговой зонами выражена. Мочевой пузырь пустой или содержит мочу светло-желтого цвета, слизистая оболочка бледно-розового цвета. Половые органы без отклонений. У самцов семенники упругой консистенции, находятся в полости мошонки, имеют эллиптическую форму. У самок яичники и матка в норме. Головной мозг не отекает, дольчатость выражена хорошо, мозговое вещество упругой консистенции, без кровоизлияний.

Масса сердца кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была ниже по сравнению с контрольной группой на 2,5%, в дозе 5 мг/кг ниже контроля на 12,8%, в дозе 200 мг/кг - ниже на 6,8% (рис. 2). Изменений кардиомиоцитов миокарда отмечено не было (рис. 3-6).

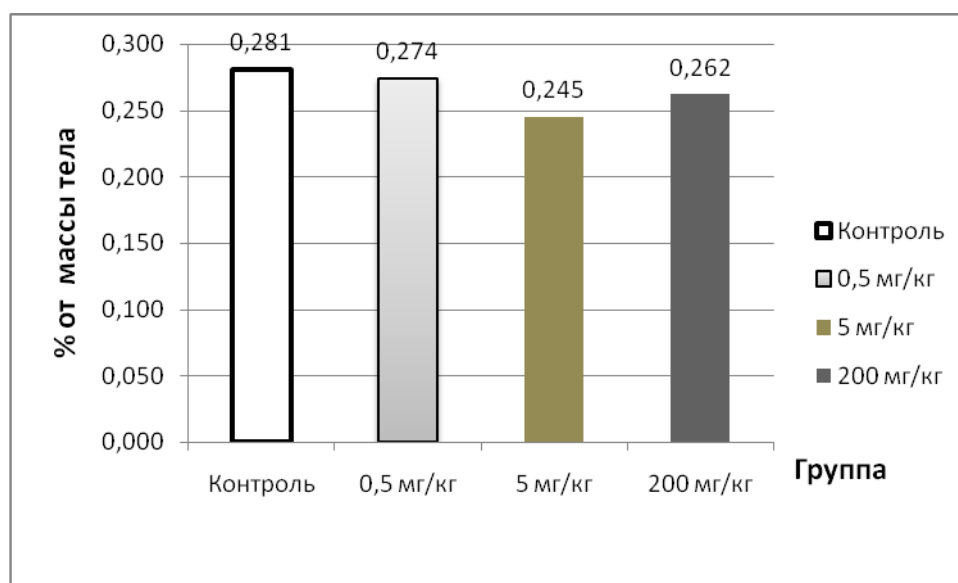


Рисунок 2 – Масса сердца кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

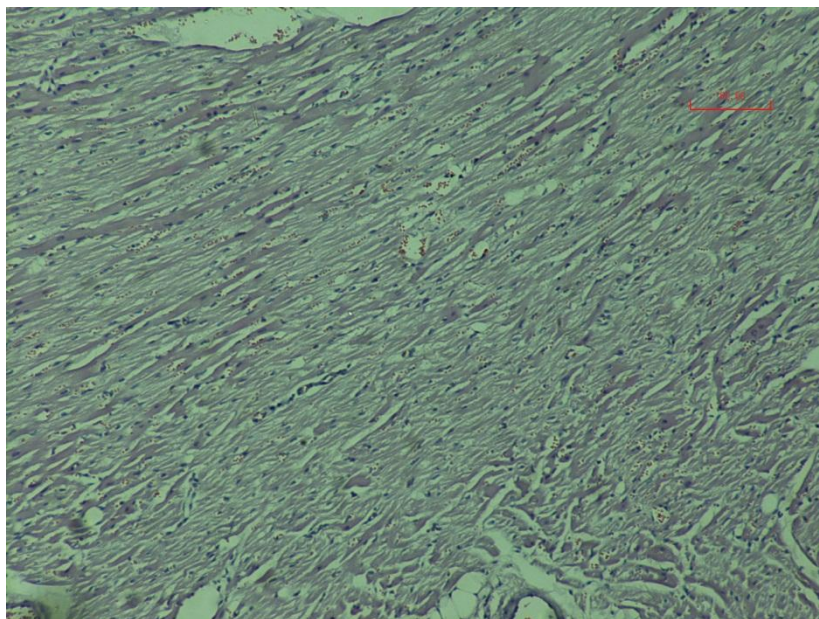


Рисунок 3 – Микрофотография сердца кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

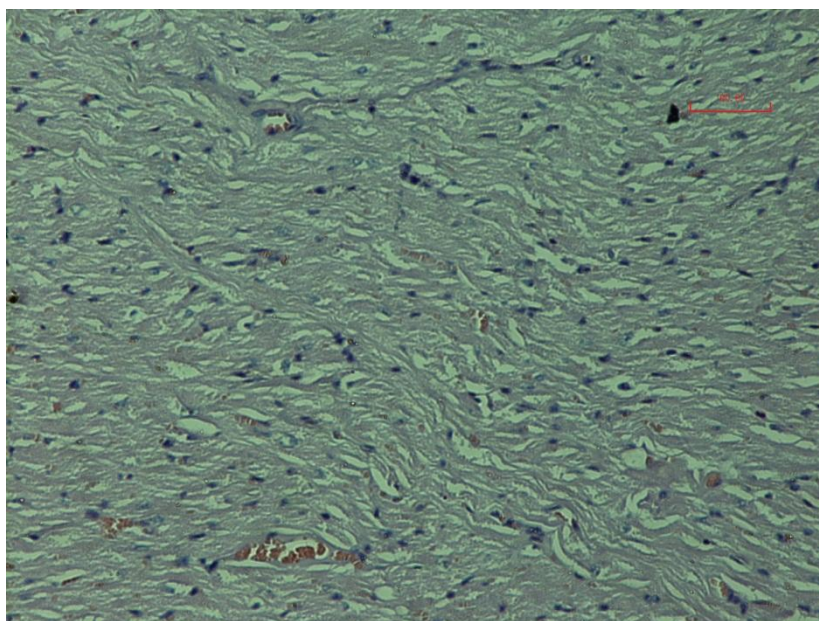


Рисунок 4 – Микрофотография сердца кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

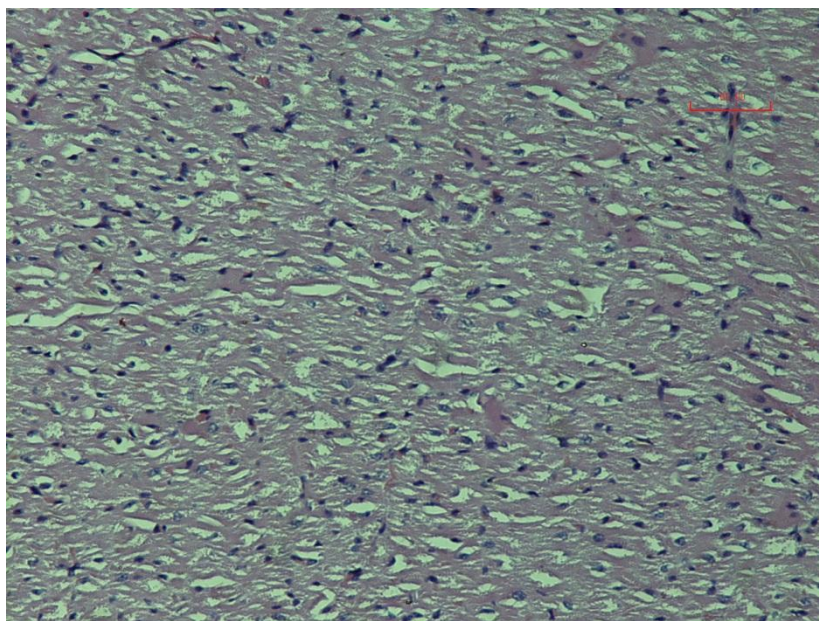


Рисунок 5 – Микрофотография сердца кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

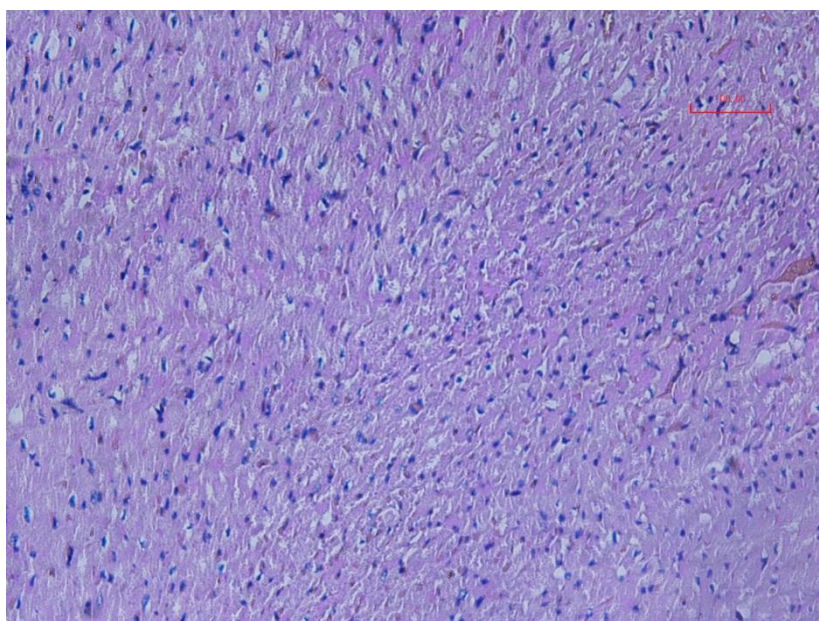


Рисунок 6 – Микрофотография сердца кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

Масса легких кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была ниже по сравнению с контрольной группой на 1,9%, в дозе 5 мг/кг ниже контроля на 8,9%, в дозе 200 мг/кг - выше на 11,0% (рис. 7). Строение легочных ацинусов у животных всех групп было без изменений (рис. 8-11).

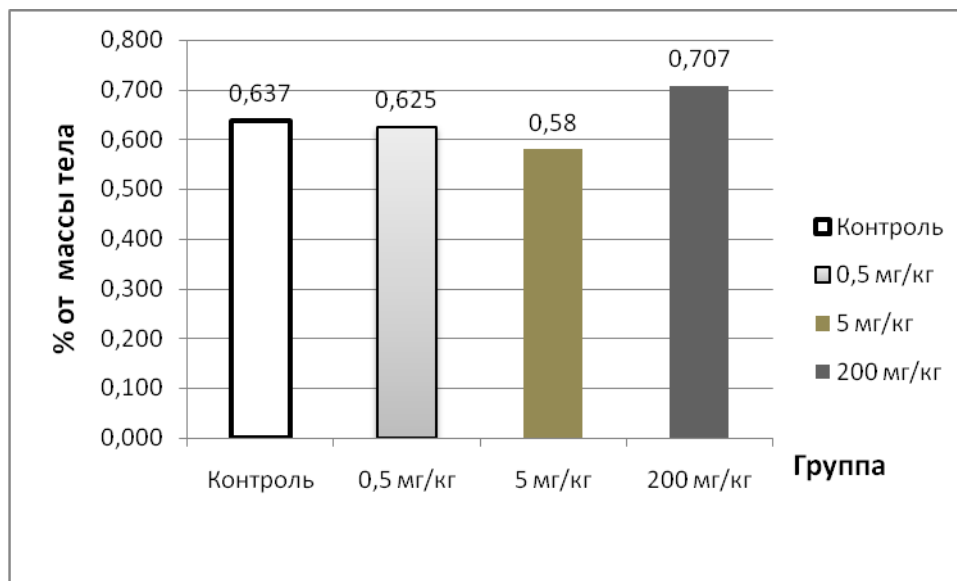


Рисунок 7 – Масса легких кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

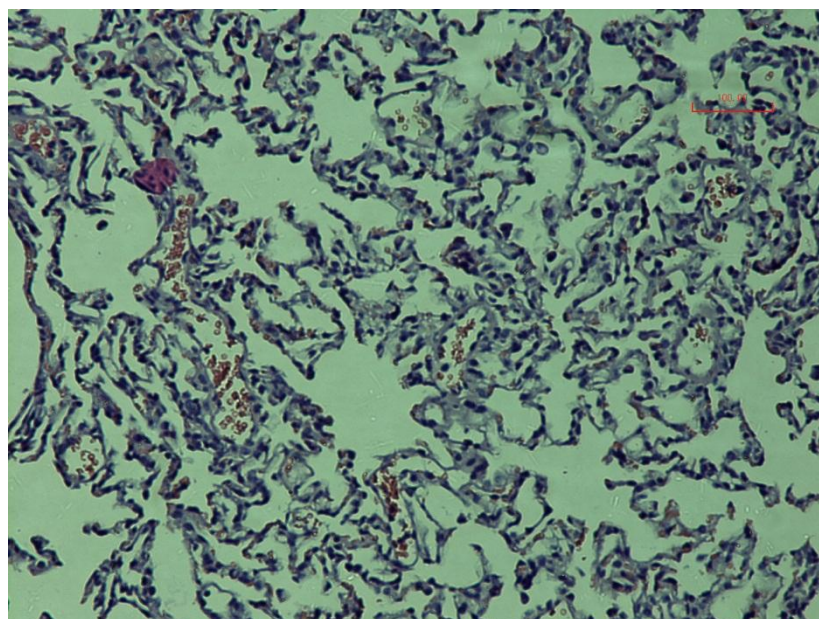


Рисунок 8 – Микрофотография легкого кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

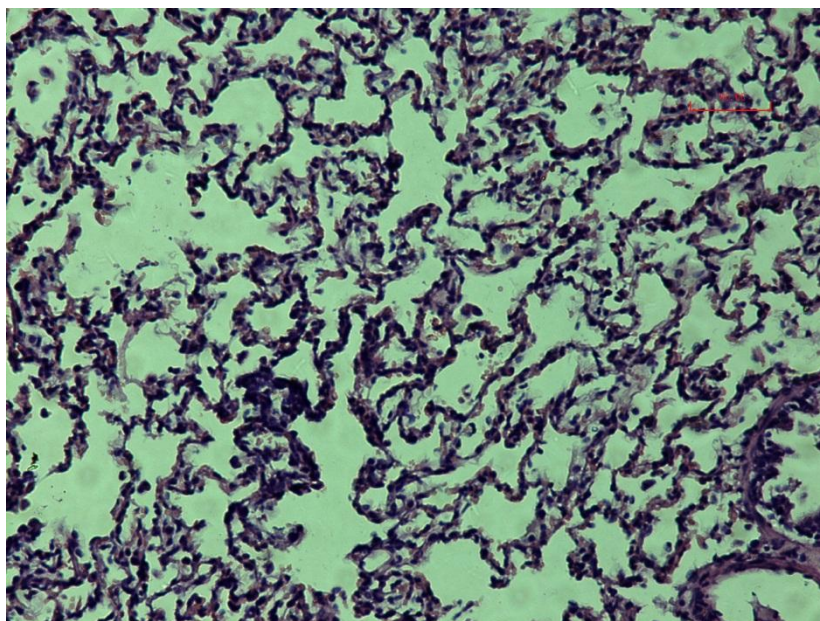


Рисунок 9 – Микрофотография легкого кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

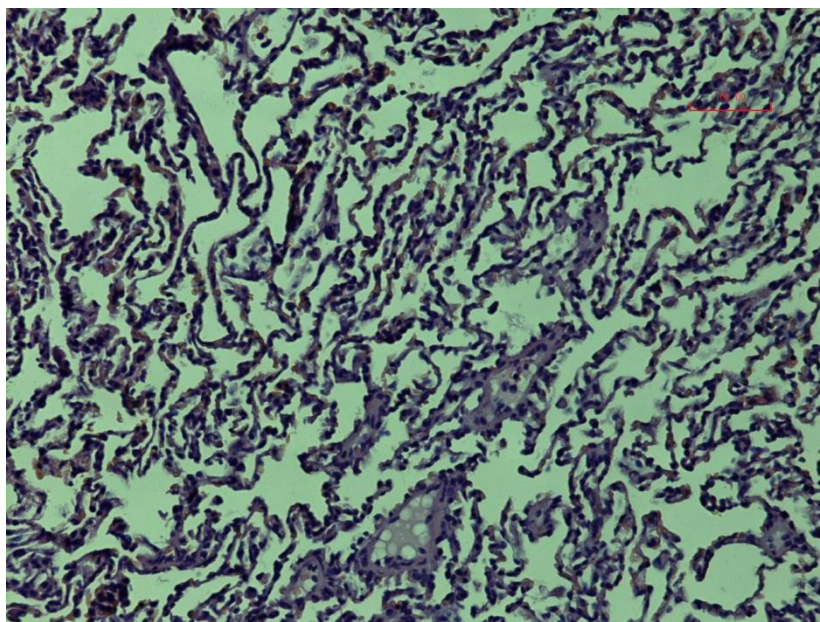


Рисунок 10 – Микрофотография легкого кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

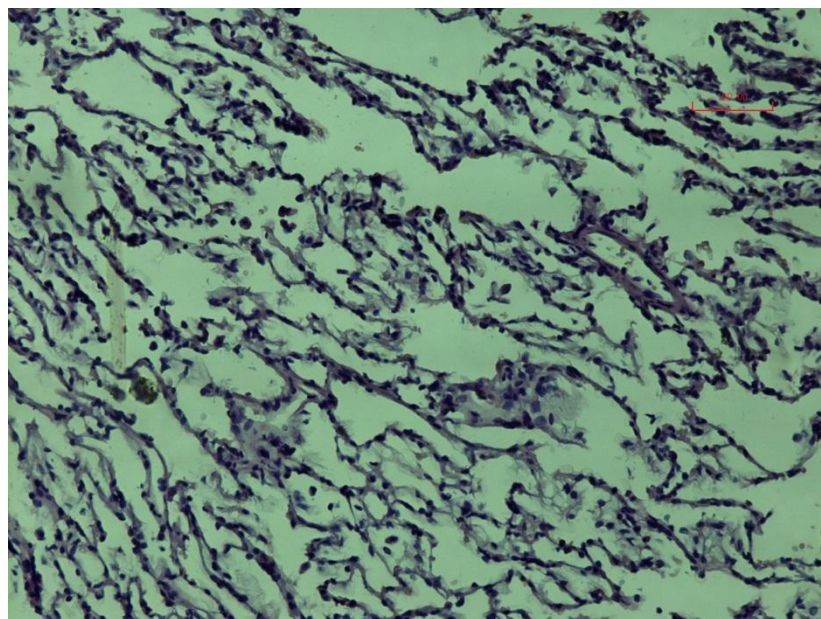


Рисунок 11 – Микрофотография легкого кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

Масса селезенки кроликов, получавших бисфенол-5, в дозах 0,5 и 5 мг/кг была выше по сравнению с контрольной группой на 3,8%, в дозе 200 мг/кг - выше на 5,7% (рис. 12). Соотношение белой и красной пульпы у животных опытных и контрольной групп не имело отличий (рис. 13-16).

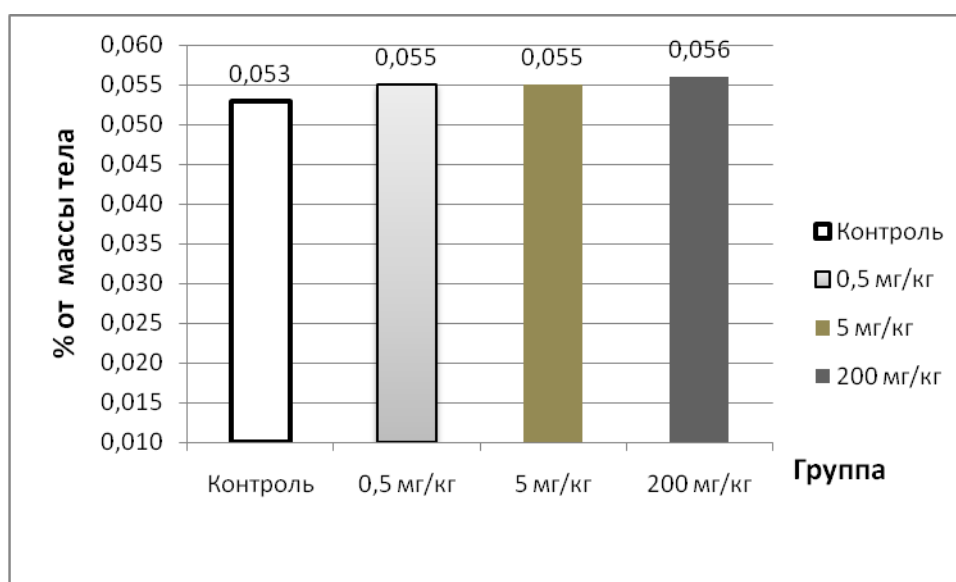


Рисунок 12 – Масса селезенки кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

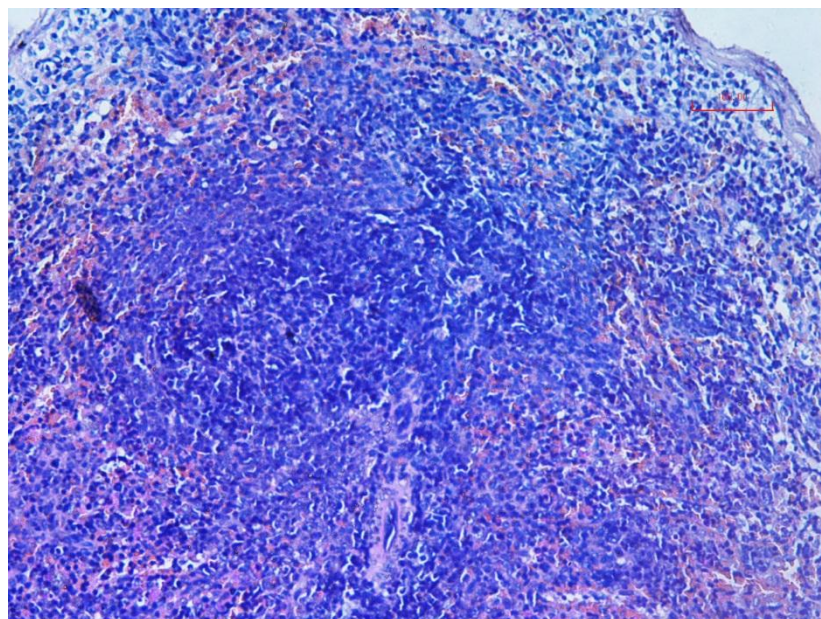


Рисунок 13 – Микрофотография селезенки кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

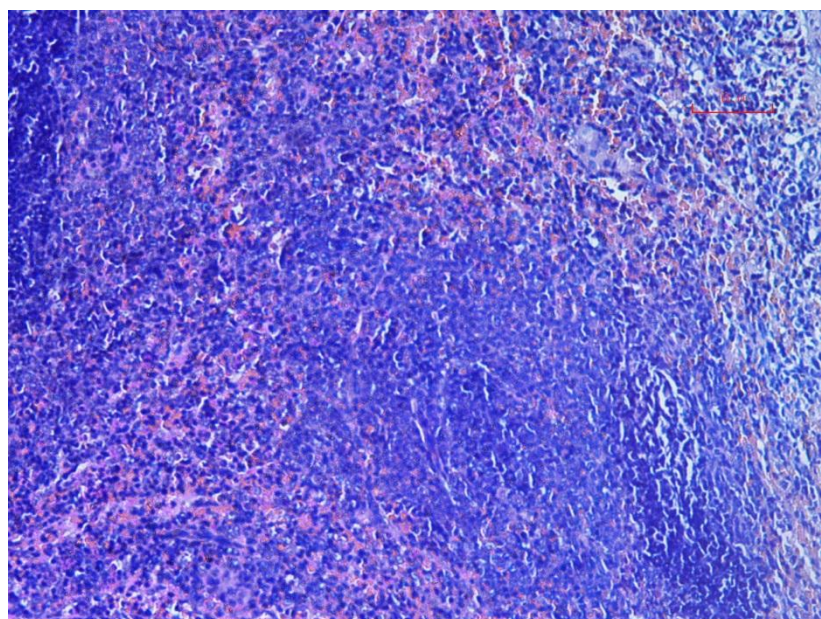


Рисунок 14 – Микрофотография селезенки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

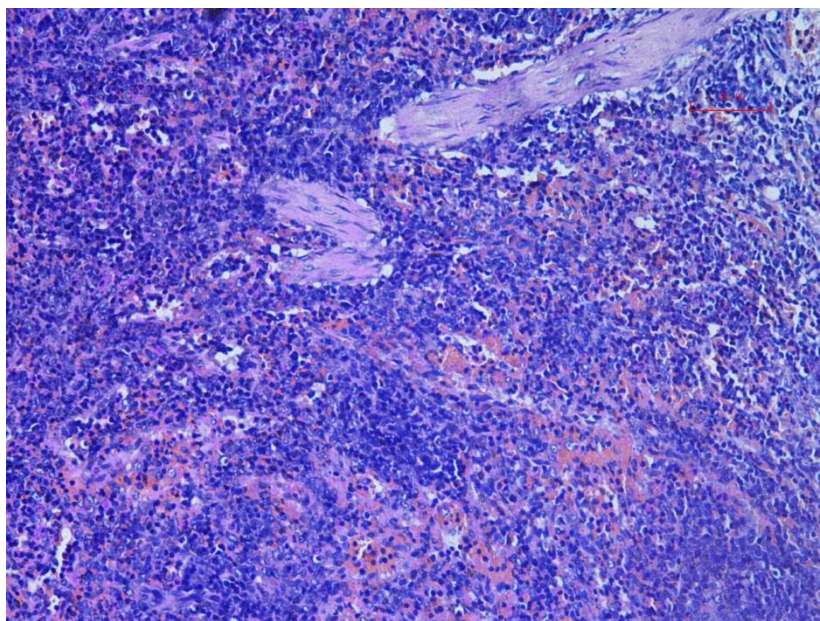


Рисунок 15 – Микрофотография селезенки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

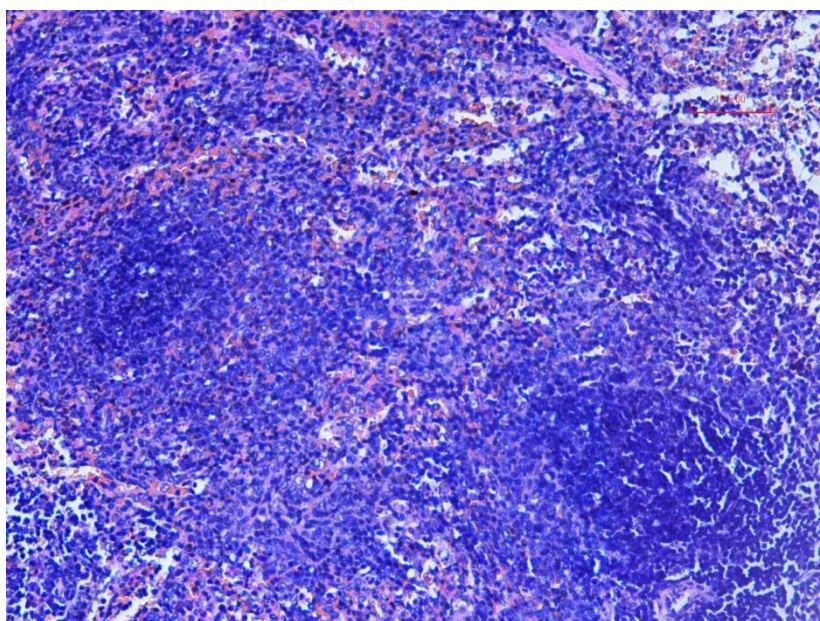


Рисунок 16 – Микрофотография селезенки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

Масса печени кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была ниже по сравнению с контрольной группой на 12,8%, в дозе 5 и 200 мг/кг – ниже контроля на 8,9 и 14,1% (рис. 17). Строение печеночных долей и

гепатоцитов у животных, получавших бисфенол-5, не имело отличий от контроля (рис. 18-21).

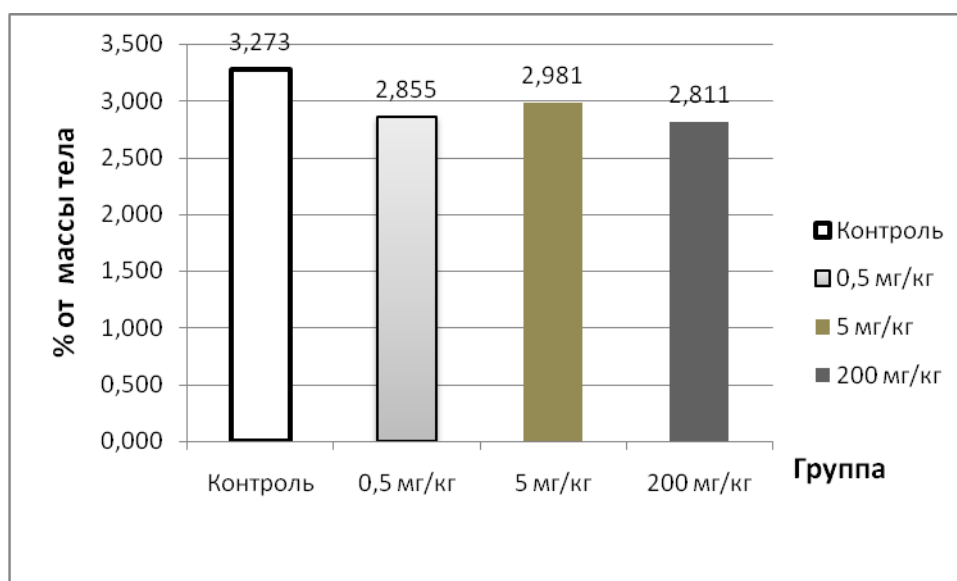


Рисунок 17 – Масса печени кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

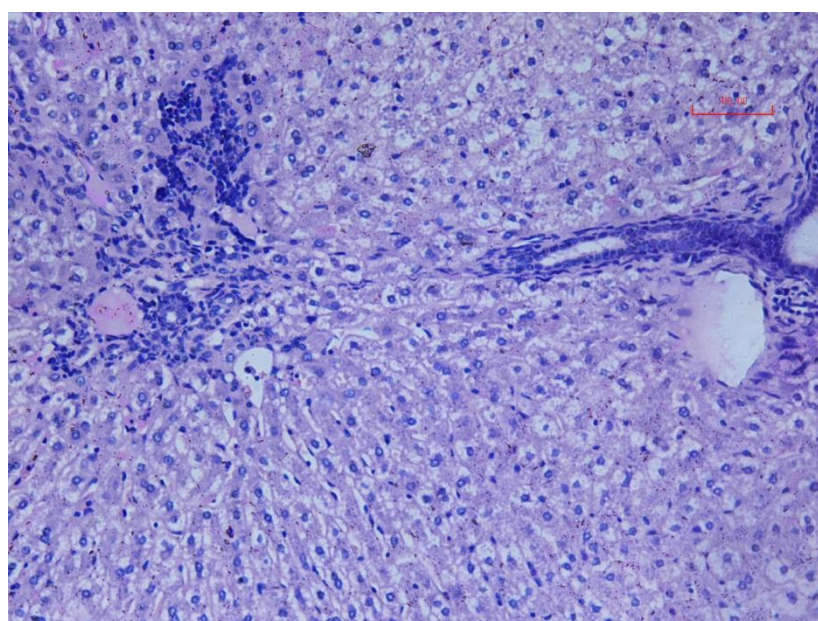


Рисунок 18 – Микрофотография печени кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

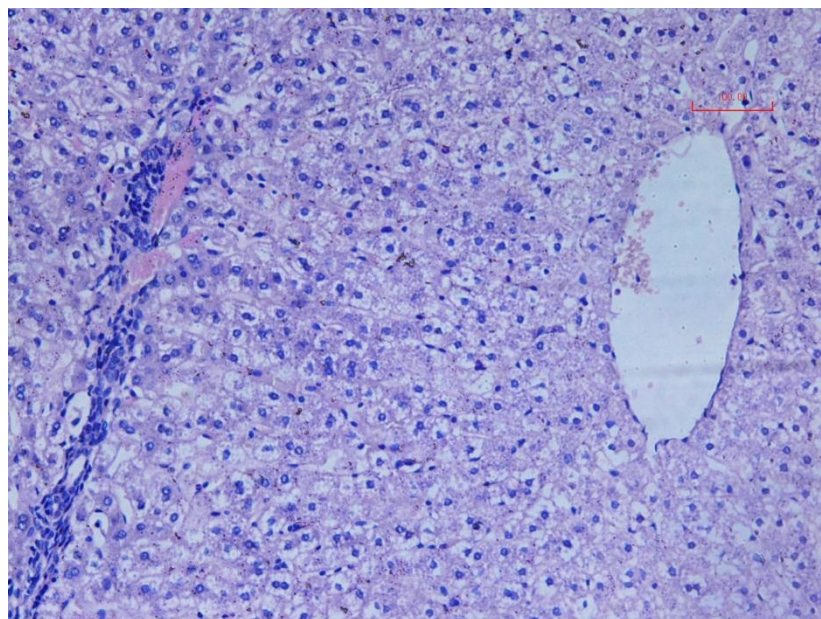


Рисунок 19 – Микрофотография печени кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

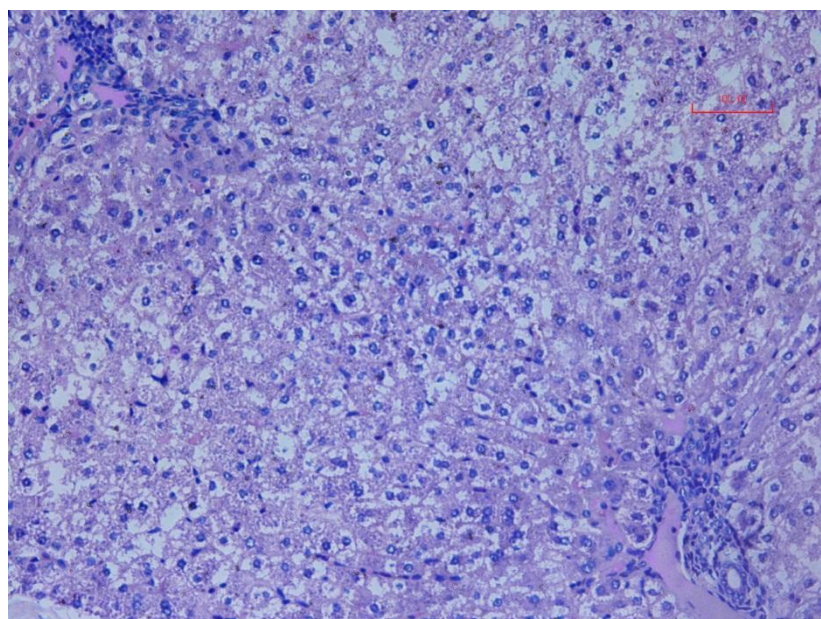


Рисунок 20 – Микрофотография печени кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

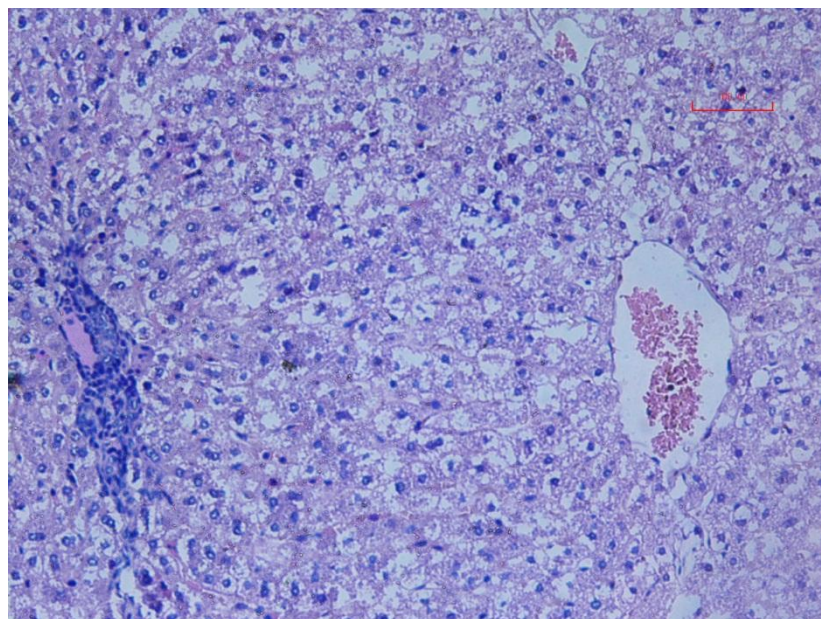


Рисунок 21 – Микрофотография печени кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

Масса надпочечников кроликов, получавших бисфенол-5, в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг была ниже по сравнению с контрольной группой на 10,7; 14,3 и 7,1%, соответственно (рис. 22). У животных всех групп строение коркового вещества: клубочковой, пучковой и сетчатой зон не имело отличий (рис. 23-26).

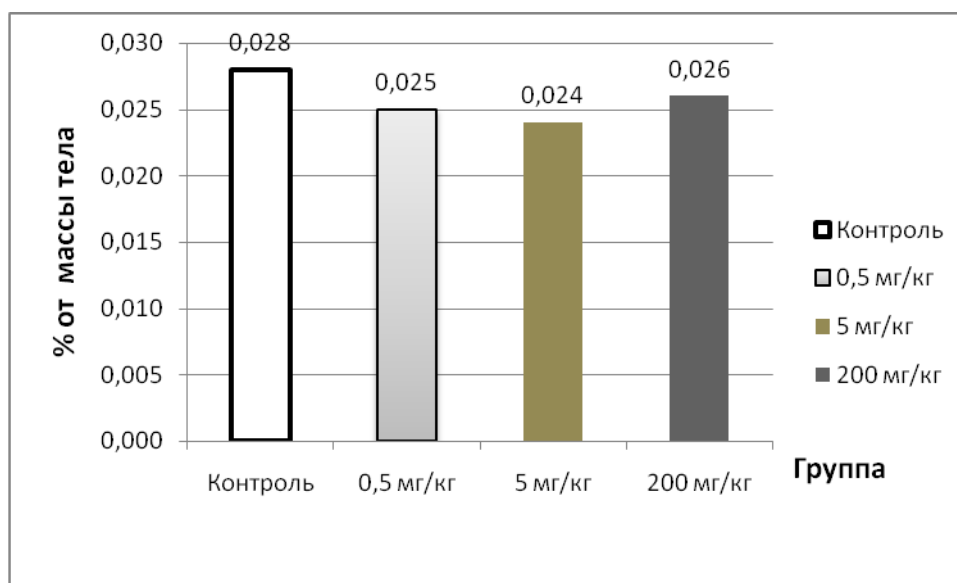


Рисунок 22 – Масса надпочечников кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

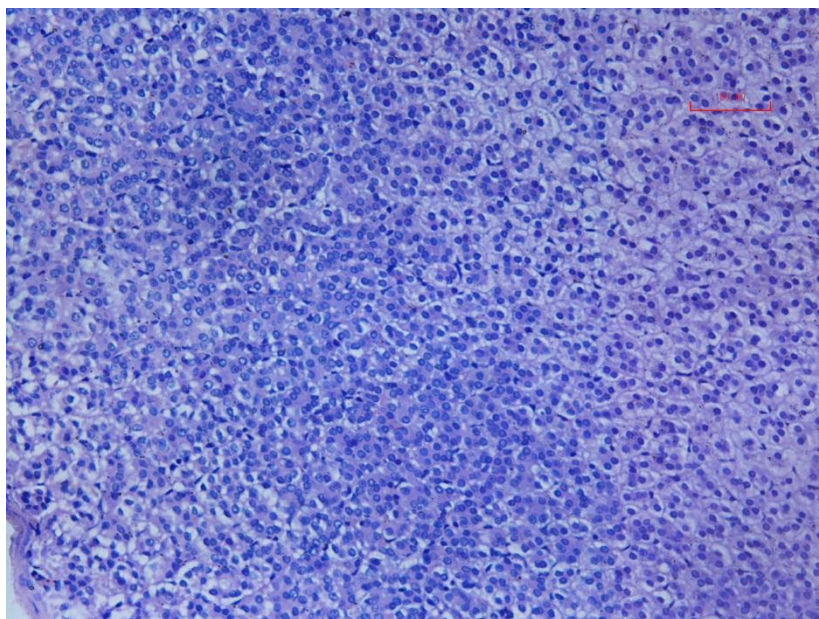


Рисунок 23 – Микрофотография надпочечника кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

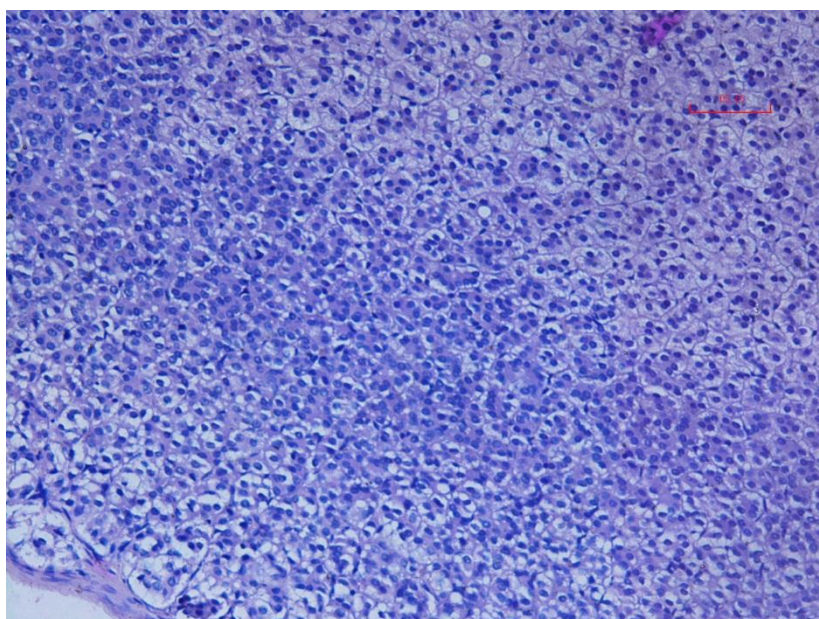


Рисунок 24 – Микрофотография надпочечника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

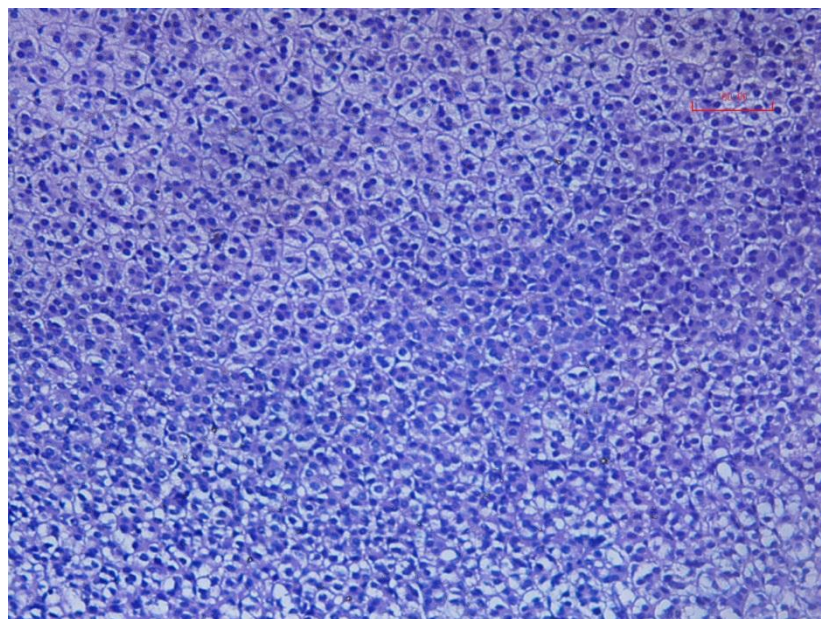


Рисунок 25 – Микрофотография надпочечника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

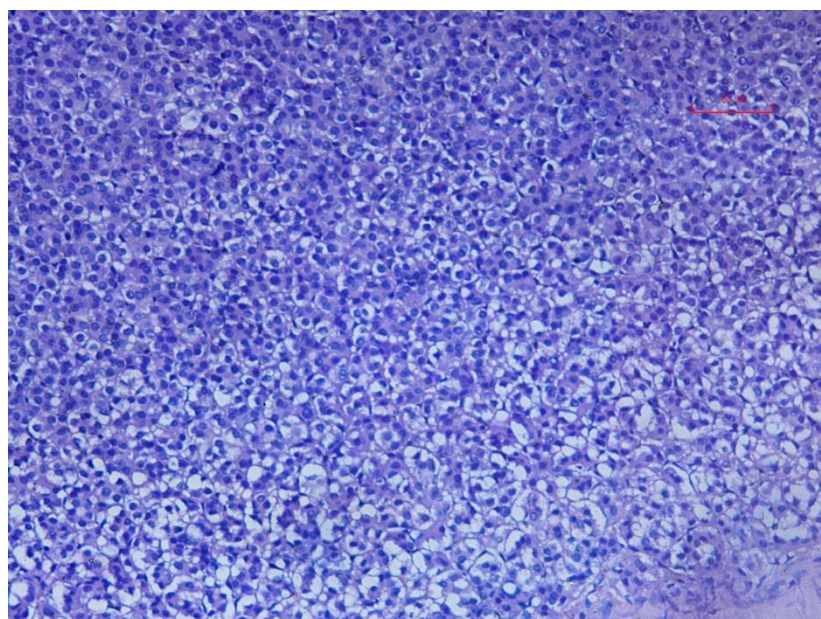


Рисунок 26 – Микрофотография надпочечника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

Масса почек кроликов, получавших бисфенол-5, в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг была ниже по сравнению с контрольной группой на 13,2; 10,8 и 12,7%,

(рис. 27). Строение почечных телец и эпителия канальцев почек животных не имели отличий (рис. 28-31).

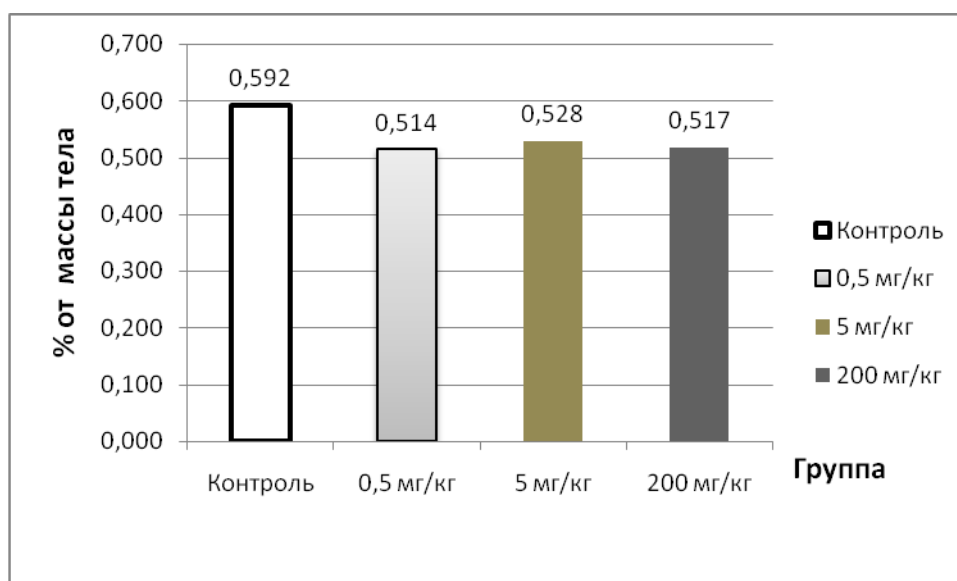


Рисунок 27 – Масса почек кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

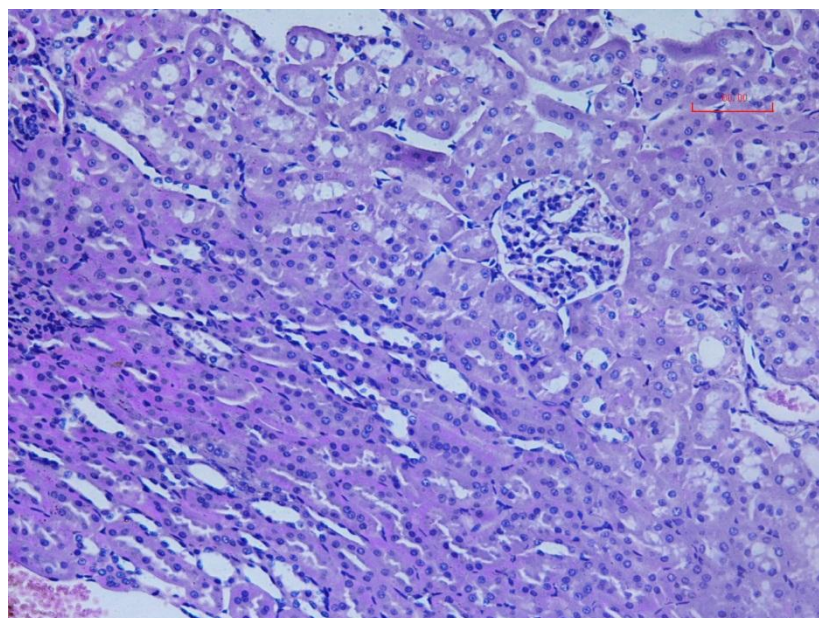


Рисунок 28 – Микрофотография почки кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

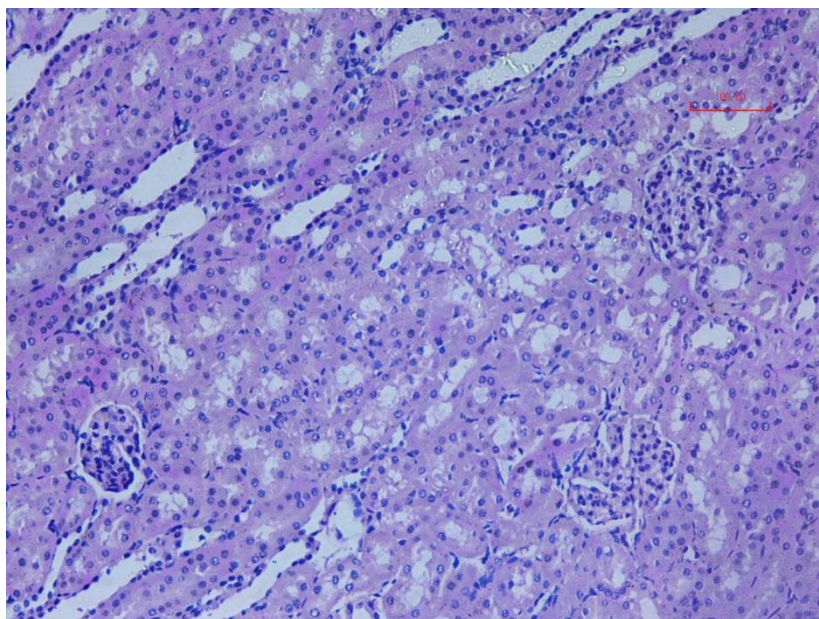


Рисунок 29 – Микрофотография почки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

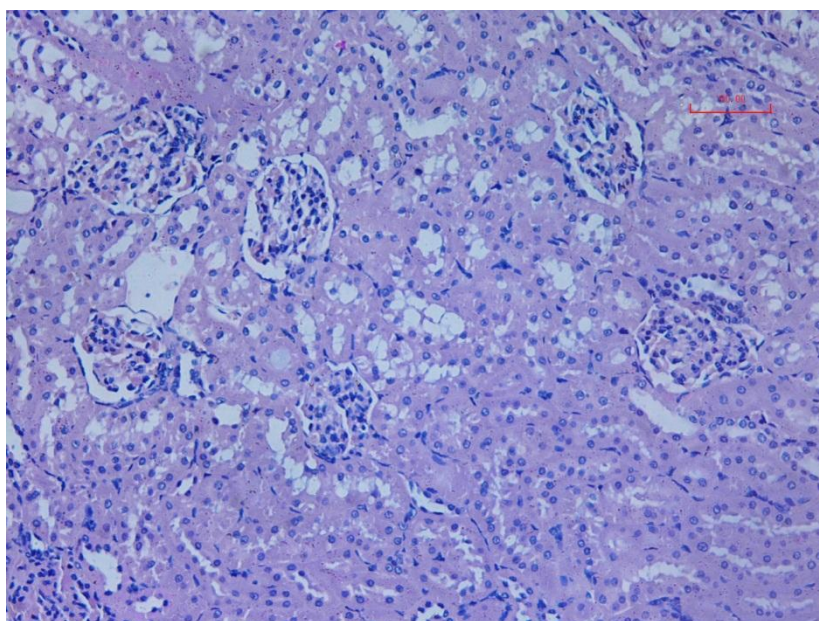


Рисунок 30 – Микрофотография почки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

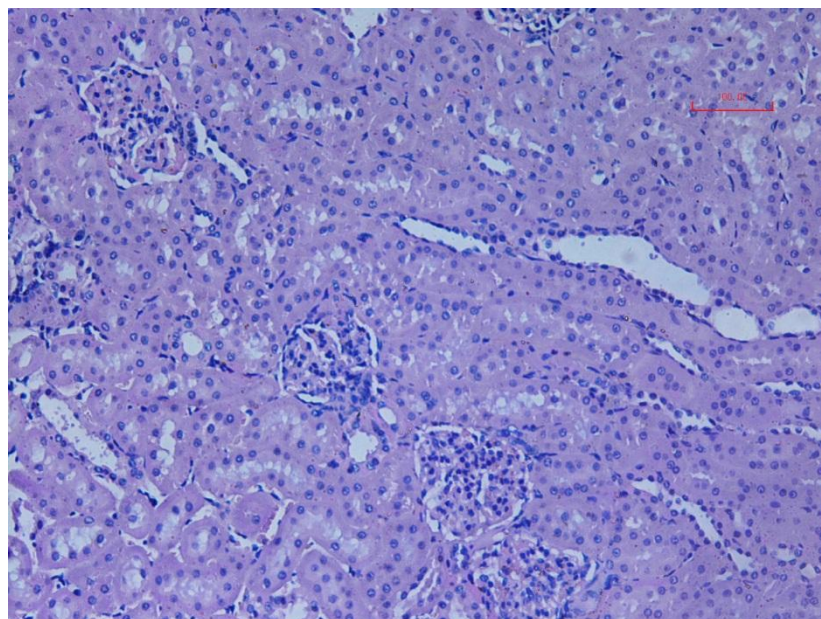


Рисунок 31 – Микрофотография почки кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

Масса семенников кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была выше по сравнению с контрольной группой на 2,9%, в дозе 5 мг/кг ниже контроля на 2,2%, в дозе 200 мг/кг выше на 7,2% (рис. 32). У животных опытных групп строение сперматогенного эпителия не имело отличий с контролем (рис. 33-36).

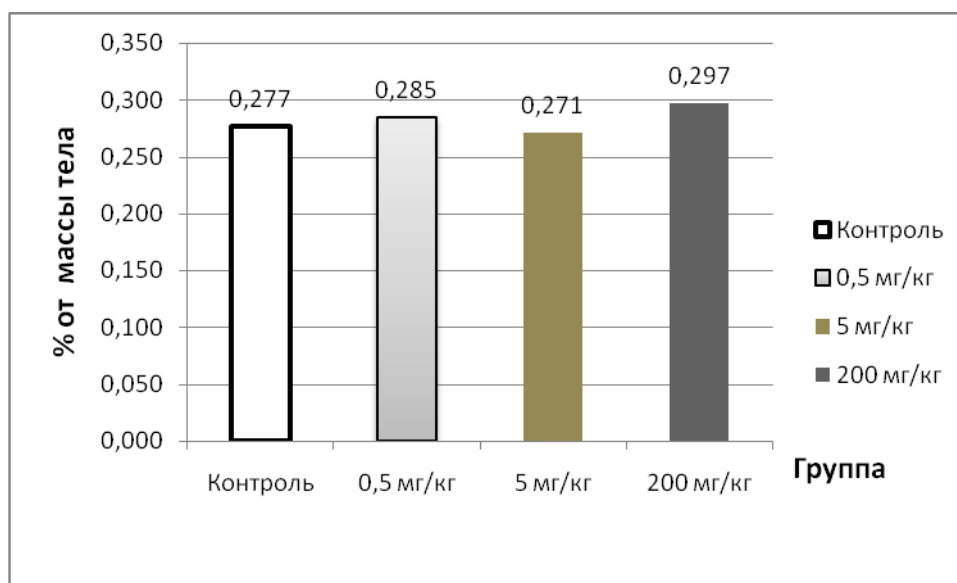


Рисунок 32 – Масса семенников кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

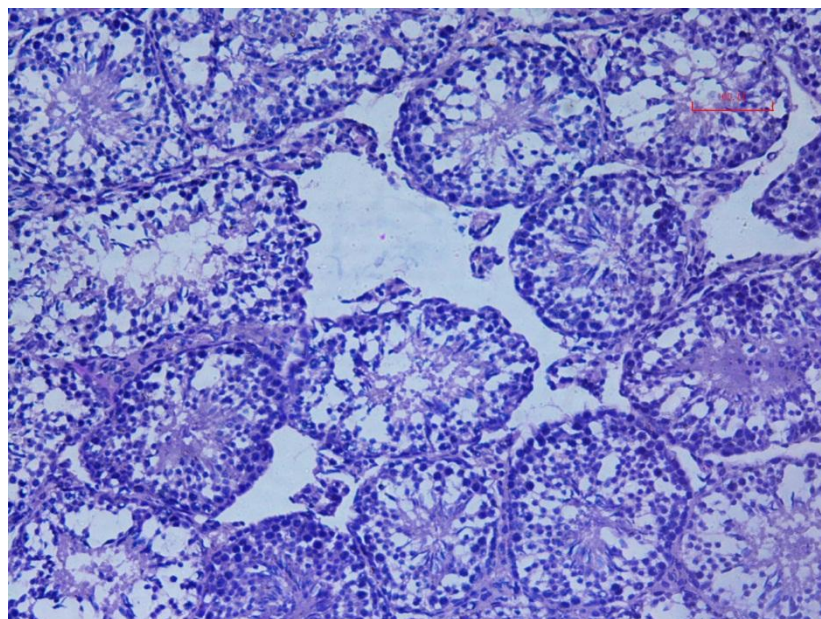


Рисунок 33 – Микрофотография семенника кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

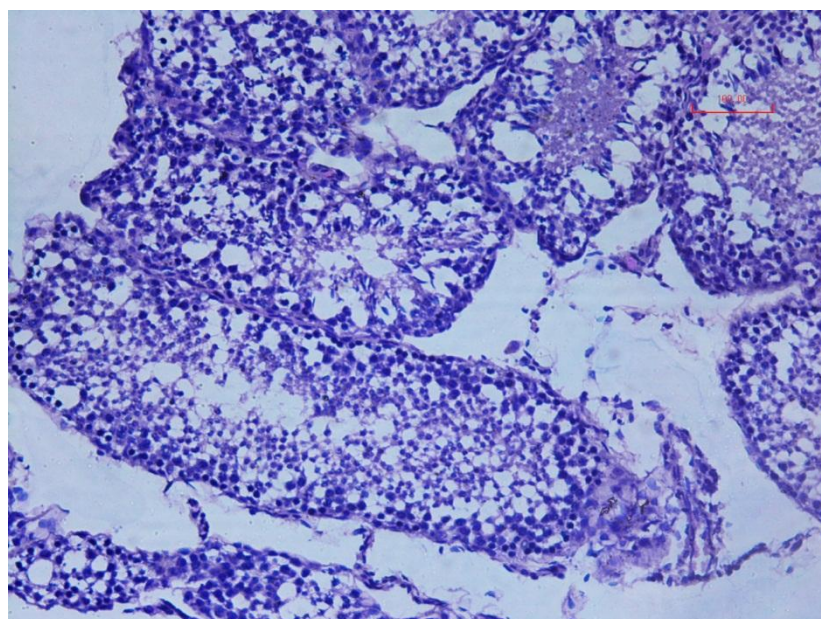


Рисунок 34 – Микрофотография семенника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

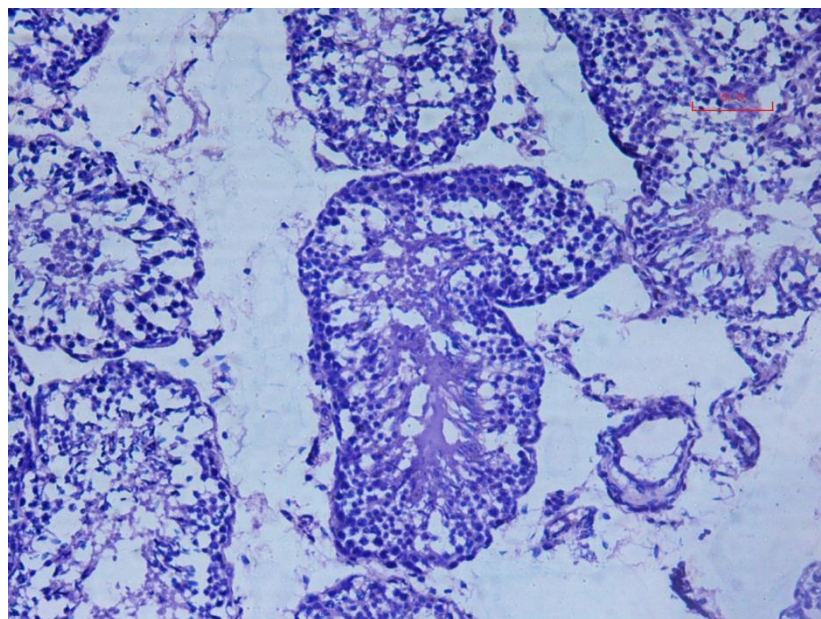


Рисунок 35 – Микрофотография семенника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

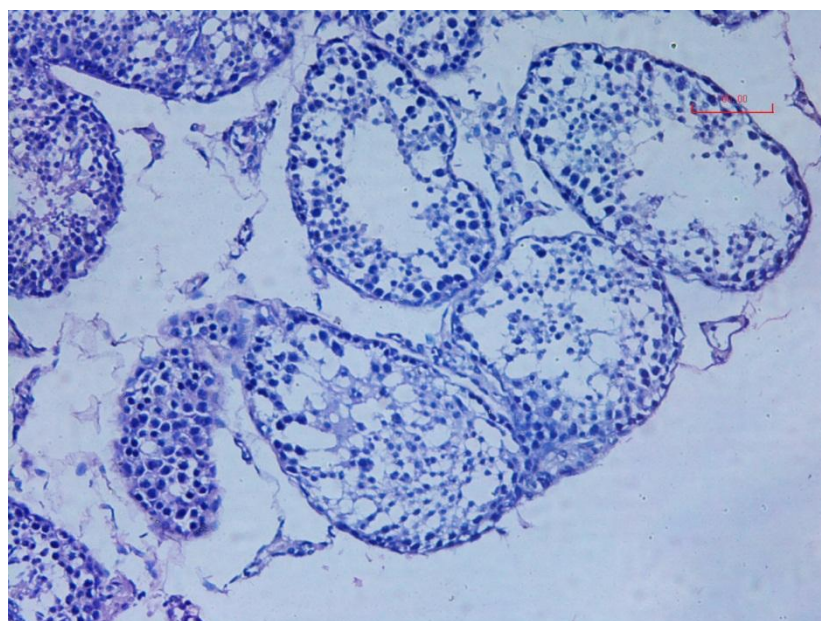


Рисунок 36 – Микрофотография семенника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

Масса яичников кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была одинаковой с контрольной группой, в дозе 5 мг/кг ниже контроля на 5,6%, в дозе 200 мг/кг выше на 11,1% (рис. 37). В яичниках опытных животных определяются фолликулы на разных стадиях созревания, что

соответствует морфологической картине контрольных животных (рис. 38-41).

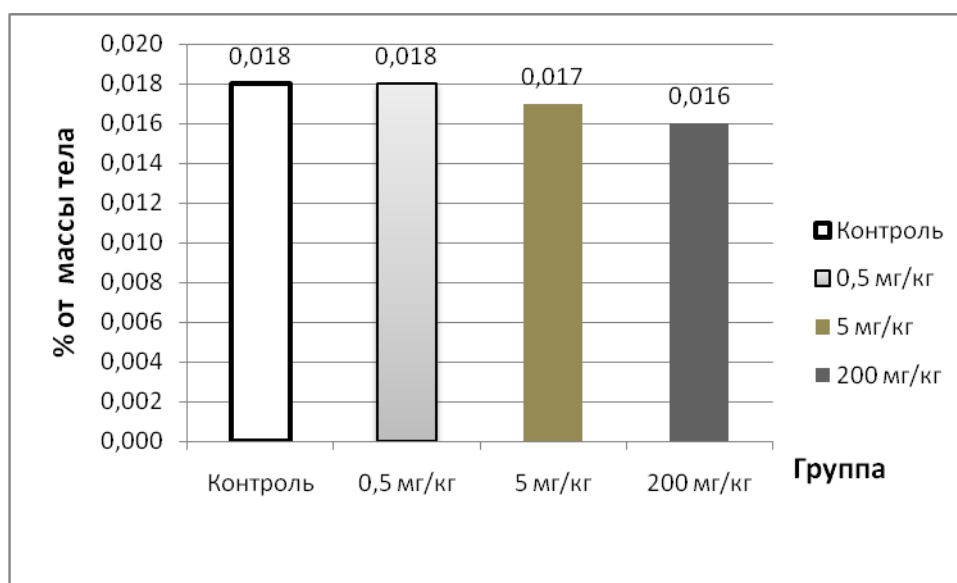


Рисунок 37 – Масса яичников кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

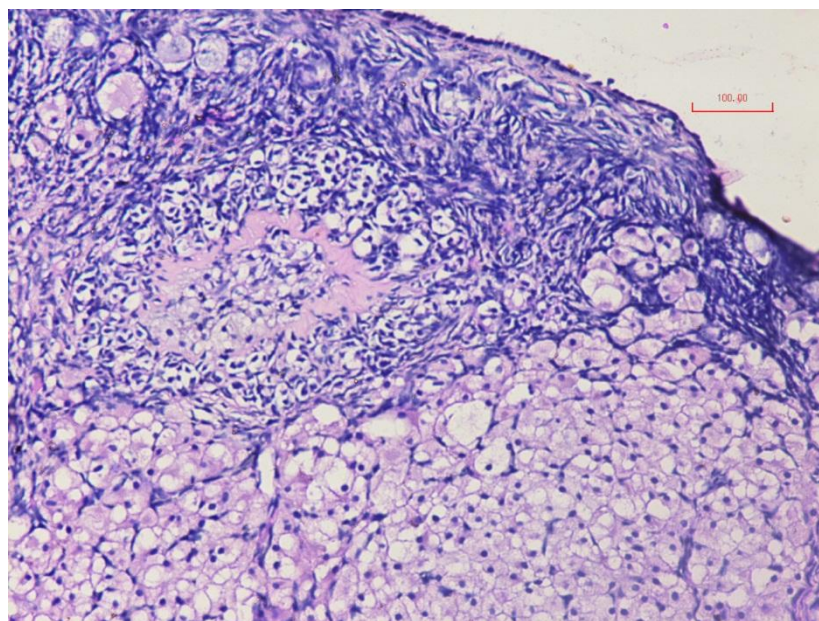


Рисунок 38 – Микрофотография яичника кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

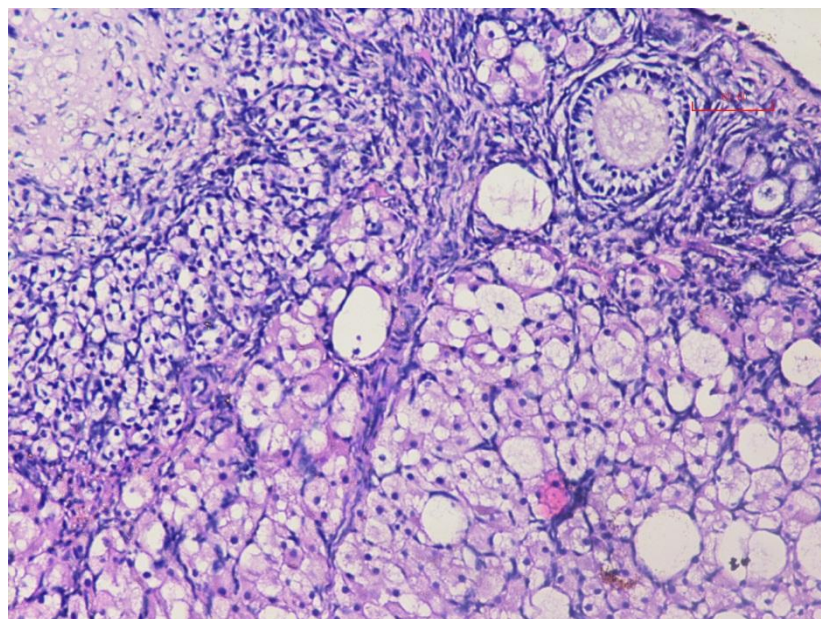


Рисунок 39 – Микрофотография яичника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

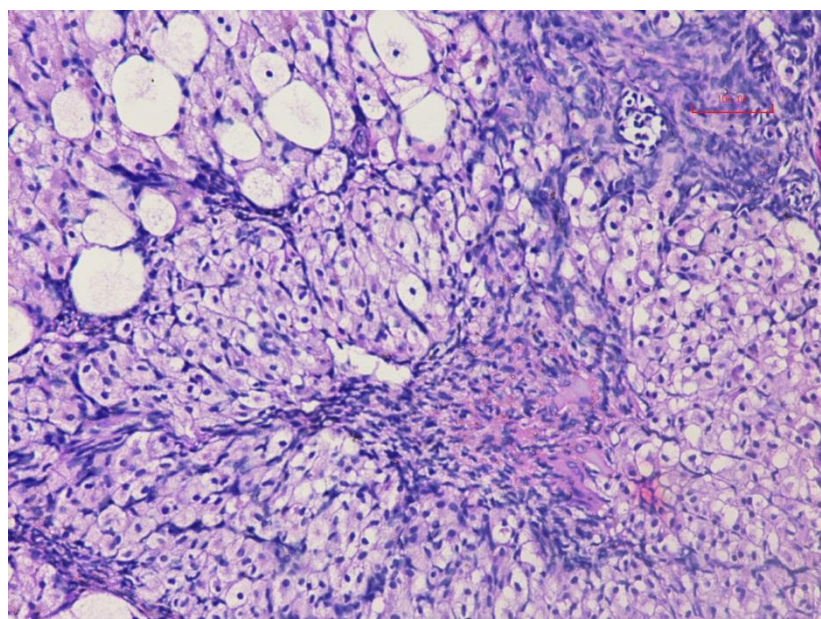


Рисунок 40 – Микрофотография яичника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. х200.

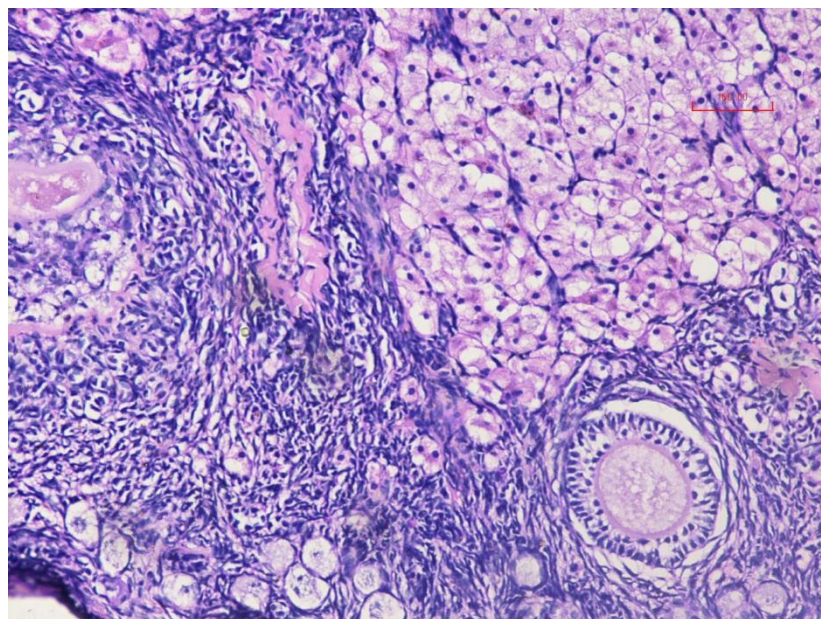


Рисунок 41 – Микрофотография яичника кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

Масса головного мозга кроликов, получавших бисфенол-5, в дозе 0,5 мг/кг была выше по сравнению с контрольной группой на 2,9%, в дозе 5 мг/кг ниже контроля на 5,8%, в дозе 200 мг/кг ниже на 12,2% (рис. 42). Микрофотографии указывают на то, что строение слоёв коры головного мозга у подопытных животных не имело изменений, нейроны находились в интактном состоянии (рис. 43-46).

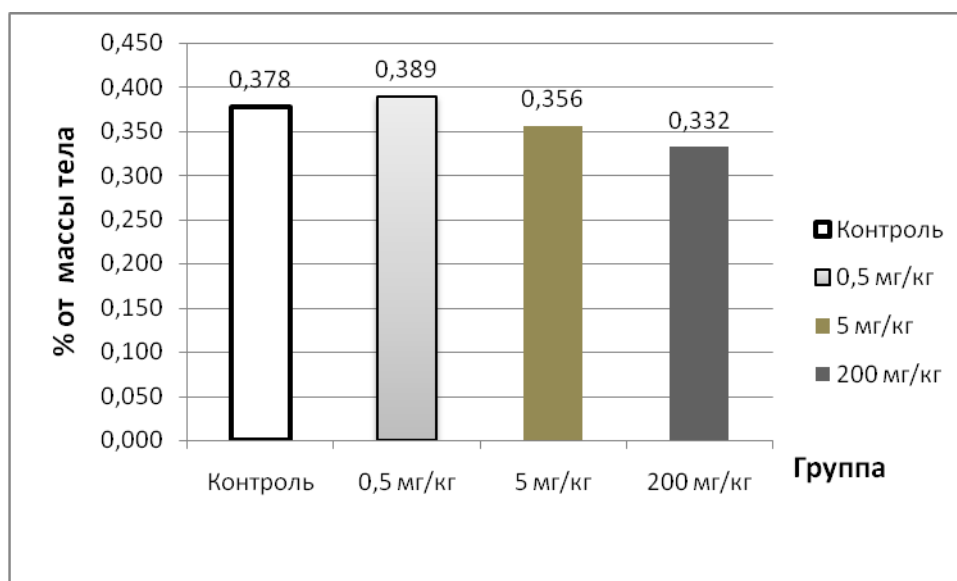


Рисунок 42 – Масса головного мозга кроликов при длительном внутрижелудочном введении препарата бисфенол-5

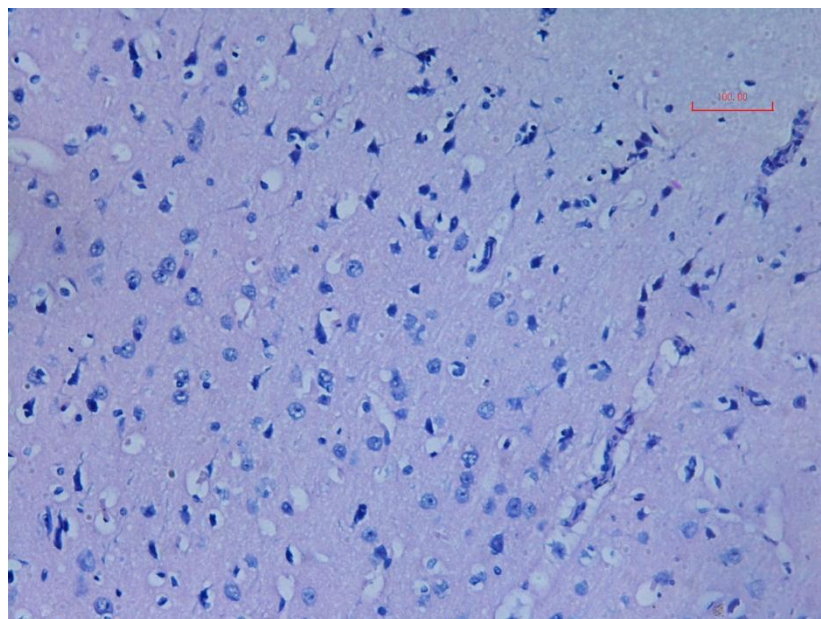


Рисунок 43 – Микрофотография головного мозга кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

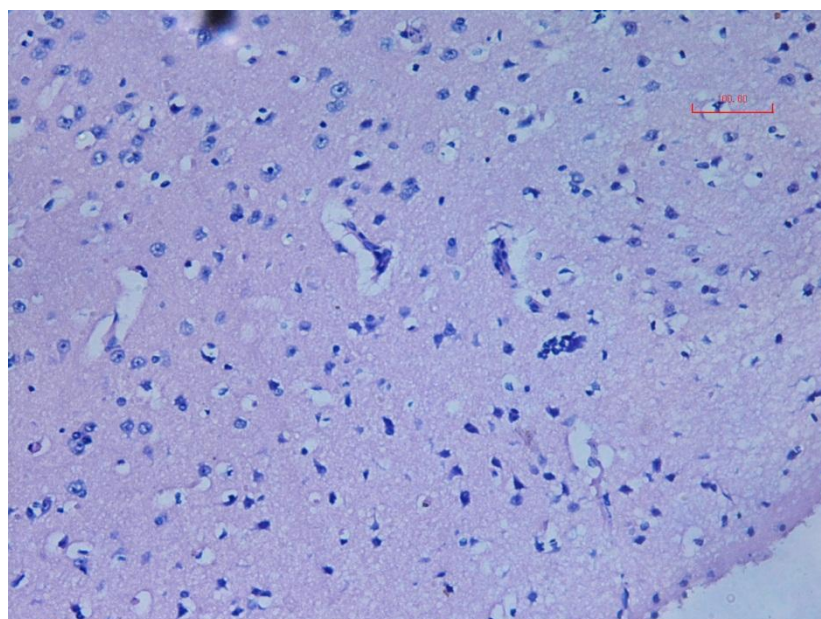


Рисунок 44 – Микрофотография головного мозга кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

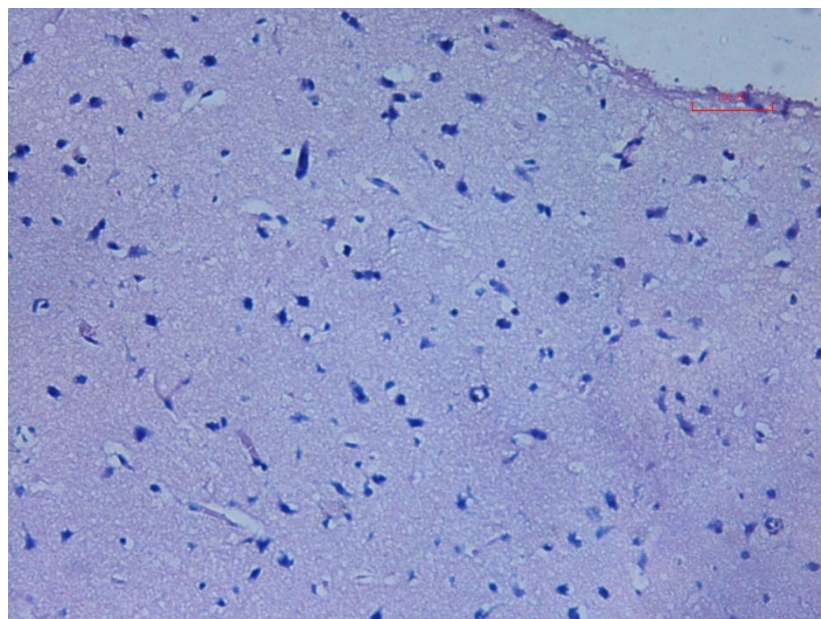


Рисунок 45 – Микрофотография головного мозга кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

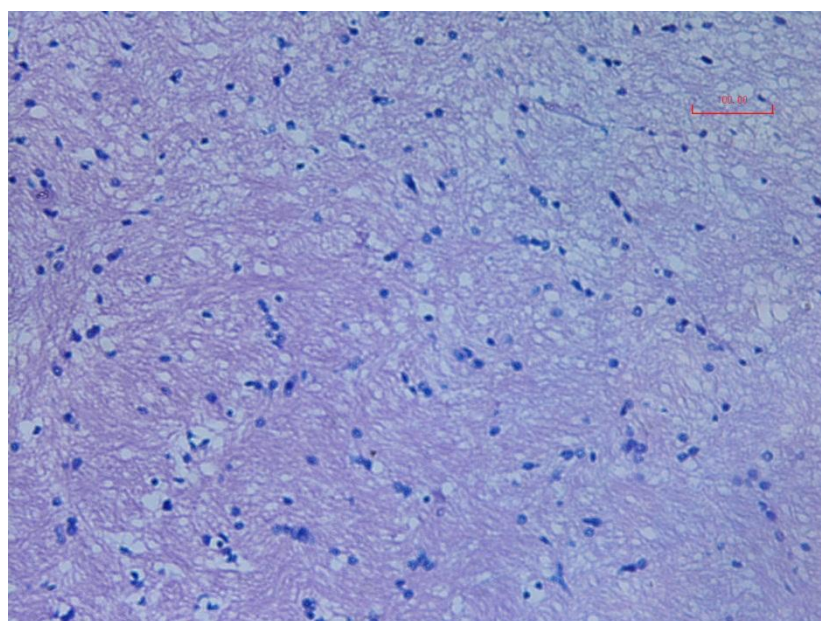


Рисунок 46 – Микрофотография головного мозга кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

Строение слизистой оболочки желудка у животных опытных и контрольной групп не имело отличий. В железах определялось схожее количество главных, париетальных, слизистых и энтероэндокринных клеток (рис. 47-50).

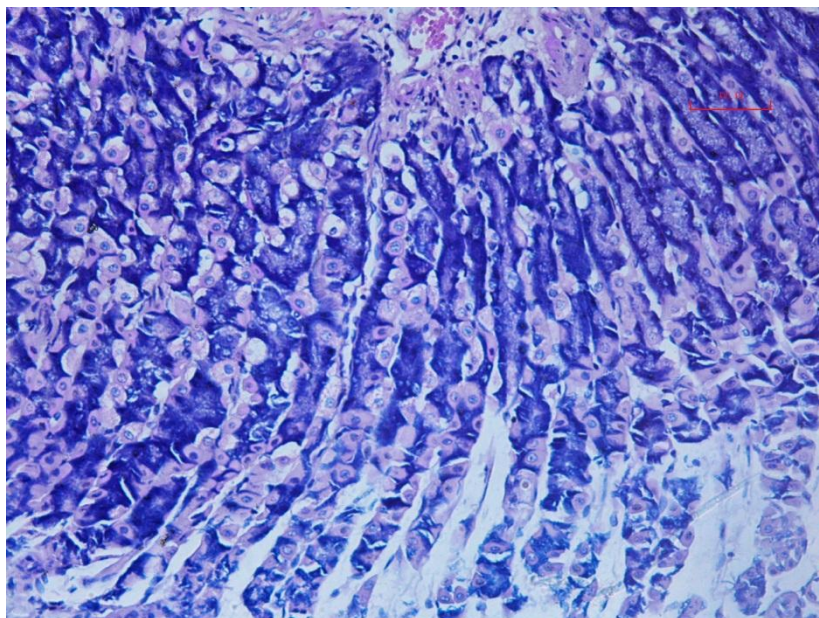


Рисунок 47 – Микрофотография желудка кролика контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

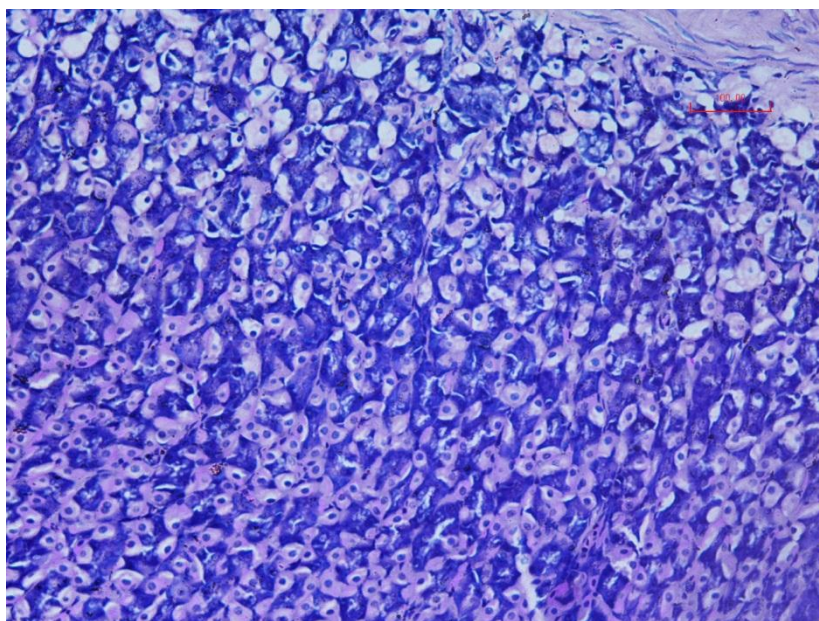


Рисунок 48 – Микрофотография желудка кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 0,5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

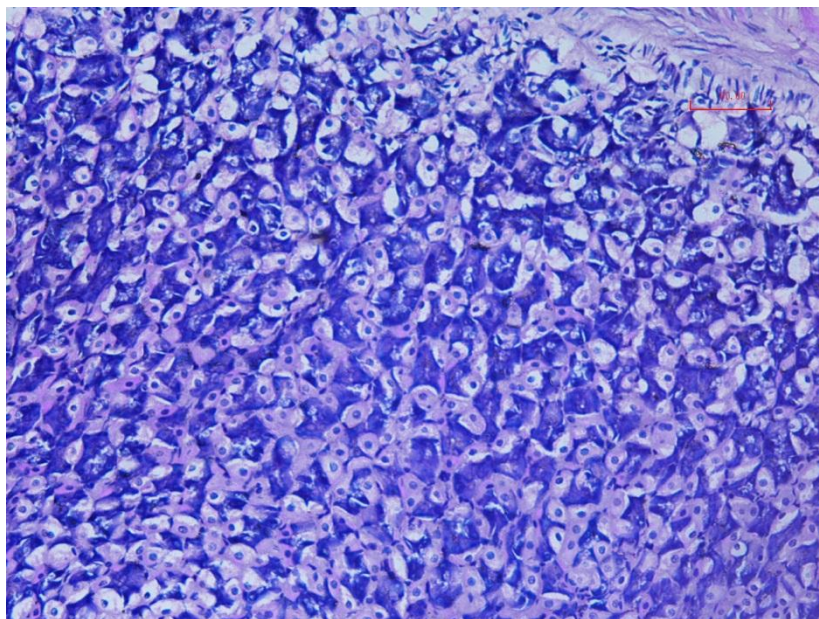


Рисунок 49 – Микрофотография желудка кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 5 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

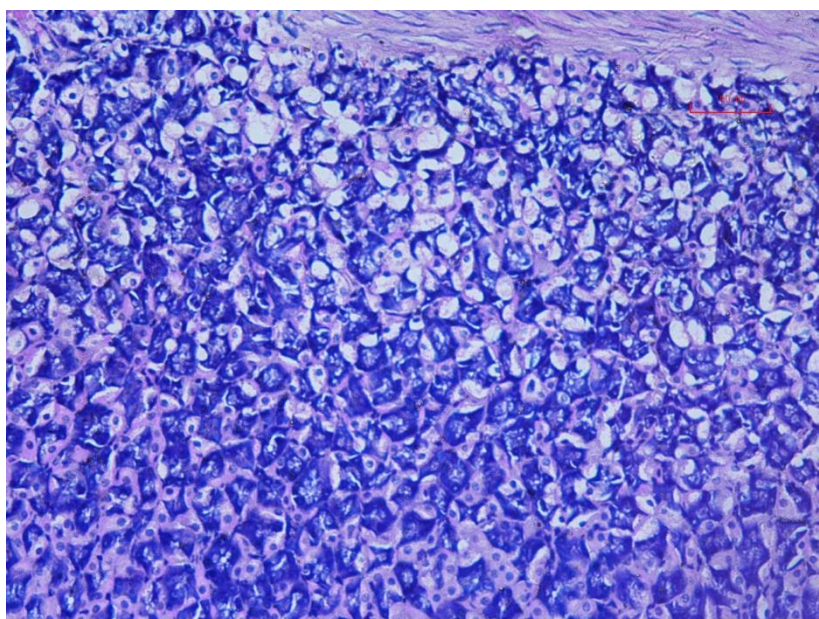


Рисунок 50 – Микрофотография желудка кролика, получавшего бисфенол-5 в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. x200.

Таким образом, длительное внутрижелудочное введение препарата бисфенол-5 не оказывало воздействия на морфологию внутренних органов и тканей.

Длительное внутрижелудочное введение препарата бисфенол-5 в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг не оказывало отрицательного влияния, в сравнении с контролем, на клинический статус, гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови. Вскрытие животных, получавших бисфенол-5, не выявило выраженных изменений во внутренних органах и тканях.

2.3 Исследование репродуктивной токсичности препарата бисфенол-5 на крысах

2.3.1 Оценка эмбриотоксического действия препарата бисфенол-5 на крысах

Определение репродуктивной токсичности проводили на 24 самках белых крыс половозрелого возраста, разделенных на две группы по 12 в каждой, живой массы 180-220 г. Первая группа служила биологическим контролем. Вторая группа внутрижелудочно получала в масляном растворе исследуемый препарат в дозе 5 мг/кг живой массы тела. Животным препарат задавали с 1 по 19 сутки беременности. На 20-й день беременности посредством декапитации умерщвляли по 6 крыс из каждой группы, определяли предимплантационную и постимплантационную гибель эмбрионов, общую эмбриональную смертность, нарушения формирования скелетной системы и внутренних органов.

Результаты изучения эмбриотоксических свойств препарата бисфенол-5 на крысах представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Эмбриотоксические свойства препарата бисфенол-5

Показатель	Группа животных	
	контроль	бисфенол-5
Количество желтых тел	9,83±0,44	8,83±0,66
Количество мест имплантаций	9,00±0,80	7,83±0,82
Количество живых плодов	8,67±1,05	7,50±0,97
Количество мертвых плодов	0,33±0,37	0,33±0,37
Предимплантационная гибель, %	8,70±6,13	11,25±6,07
Постимплантационная гибель, %	4,77±5,22	4,77±5,22
Общая эмбриональная смертность, %	12,03±9,22	14,58±8,96
Выживаемость, %	87,97±9,22	85,42±8,96
Краниокаудальный размер плода, см	2,87±0,17	2,85±0,17
Масса плода, г	1,62±0,22	1,60±0,22

Из таблицы 7 видно, что предимплантационная гибель в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, была на 29,3% выше, чем в контроле. Постимплантационная гибель в опытной и контрольной группах была одинакова. Общая эмбриональная смертность в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, была на 21,2% выше, относительно контроля. Выживаемость в опытной группе была на 2,9% ниже, чем в контрольной. Краниокаудальный размер и масса плода в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, на 0,6 и 1,2%, соответственно, были ниже контрольных данных.

В контрольной и опытной группах плоды были розового цвета, без видимых аномалий развития (рис. 51).



а) контрольная группа



б) опытная группа

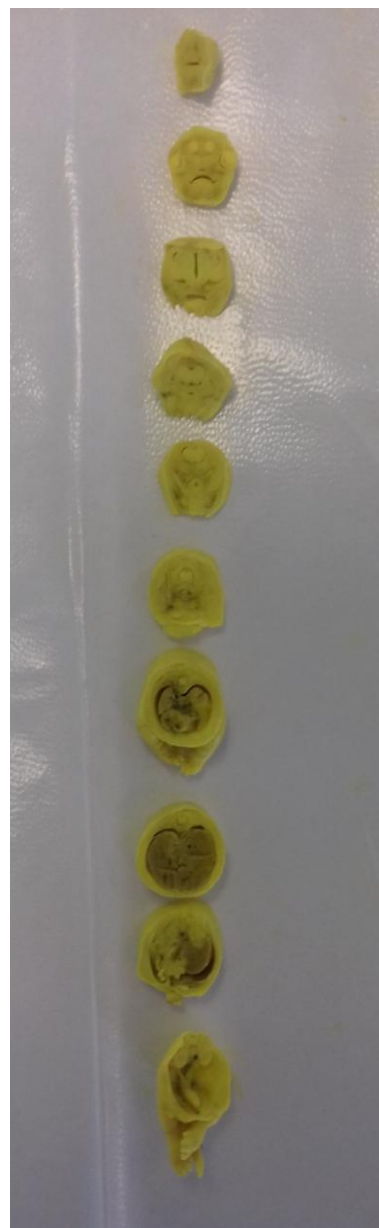
Рисунок 51 – 20-ти дневные плоды

Внешний осмотр извлечённых из матки плодов крыс всех групп видимых морфологических изменений не выявил. В ходе исследования

состояния внутренних органов плодов аномалий развития, а также нарушений их топографии не установлено (рис. 52).



а) контрольная группа



б) опытная группа

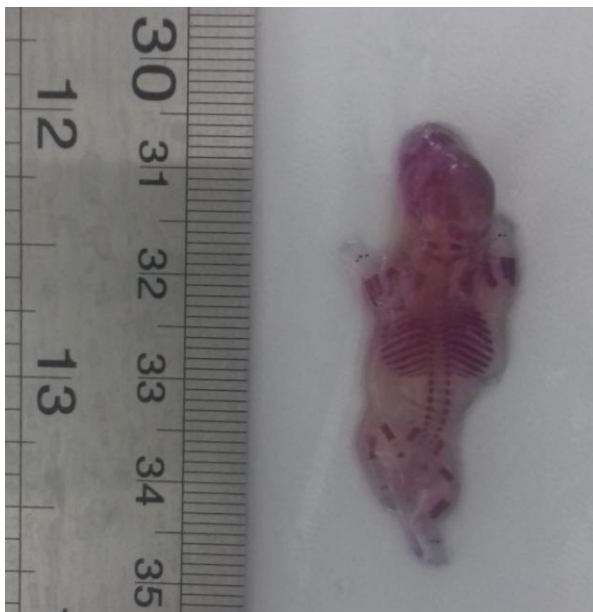
Рисунок 52 – Состояние внутренних органов 20-ти дневных плодов

Результаты исследования скелета 20-ти дневных плодов приведены в таблице 8 и рисунке 53.

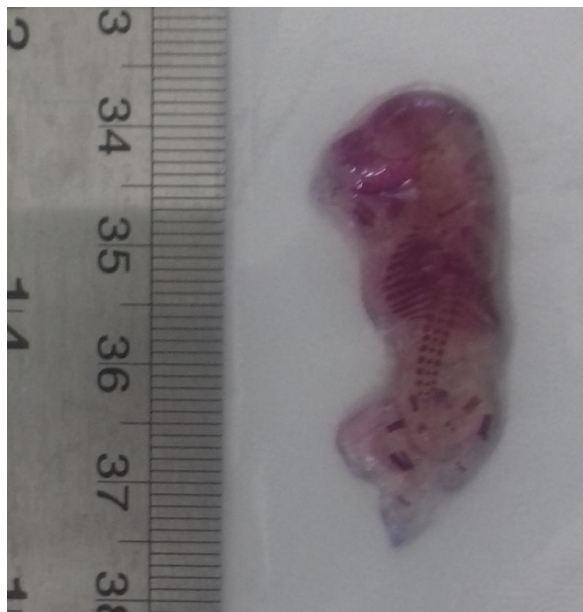
Таблица 8 - Анатомическое строение плодов крыс

Показатель		Группа	
		контроль	бисфенол-5
Общее количество позвонков		31,03±0,16	30,83±0,16
Шейные		7,00±0,00	7,00±0,00
Грудные		13,00±0,00	13,00±0,00
Поясничные		6,00±0,00	6,00±0,00
Крестцовые		4,50±0,12	4,39±0,14
Хвостовые		0,53±0,06	0,44±0,06
Кости грудины		3,11±0,34	2,83±0,30
Рёбра	слева	13,00±0,0	13,00±0,00
	справа	13,00±0,0	13,00±0,00
Пястные кости	слева	2,89±0,08	2,84±0,08
	справа	2,89±0,08	2,84±0,08
Плюсневые кости	слева	3,00±0,00	3,00±0,00
	справа	3,00±0,00	3,00±0,00

По данным таблицы 8 видно, что общее количество позвонков в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, было на 0,5% ниже, чем в контрольной. Количество шейных, грудных и поясничных позвонков у плодов крыс в опытной и контрольной группах были одинаковыми. Количество крестцовых и хвостовых позвонков в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, на 2,4 и 17,0% соответственно было ниже, чем в контрольной. Количество ребер и плюсневых костей у плодов крыс в опытной группе было одинаково с контролем. Количество пястных костей у плодов в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, было на 1,7% ниже, чем в контрольной.



а) контрольная группа



б) опытная группа

Рисунок 53 – Состояние скелета 20-ти дневных плодов

Таким образом, в опыте по исследованию эмбриотоксичности препарата бисфенол-5 достоверных отличий между опытной и контрольной группами не выявлено. Внешний осмотр извлечённых из матки плодов всех групп видимых морфологических изменений не выявил. В ходе исследования состояния внутренних органов плодов, аномалий развития, а также нарушений их топографии не установлено. При изучении состояния скелета плодов аномалий и нарушений в опытной и контрольной группах не обнаружено.

2.3.2 Исследование развития потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5

Постнатальное развитие потомства крыс оценивали в течение первого месяца жизни по числу живых и мертвых новорожденных, динамике массы тела, общему физическому развитию (табл. 9).

Процесс родов у самок контрольной и опытной групп протекал без осложнений. Новорожденные контрольной группы были активны, сосательный рефлекс хорошо развит. Самки в течение всего периода наблюдения активно ухаживали за потомством.

Таблица 9 - Результаты исследований развития потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5

Показатель	Группа животных	
	контроль	бисфенол-5
Продолжительность беременности, дни	22,67±0,23	22,83±0,18
Число родившихся крысят на самку	7,17±0,59	7,50±0,47
Мертворождения, %	4,23±2,97	3,93±2,73
Масса тела, г		
новорожденные	5,96±0,09	5,99±0,21
3 сут	7,51±0,27	7,65±0,41
5 сут	8,74±0,43	9,59±0,16
13 сут	12,89±0,46	15,55±1,39
21 сут	17,41±0,13	19,76±2,27
28 сут	23,36±0,41	27,28±2,79
Срок отлипания ушей, сут	3,50±0,24	3,33±0,23
Срок опушения, сут	7,67±0,37	7,17±0,18
Срок прозрения, сут	16,83±0,34	17,0±0,28
Срок прорезывания резцов, сут	8,83±0,18	8,83±0,18
Постнатальная смертность к 28 сут, %	12,50±9,35	9,33±4,84

Из таблицы 9 видно, что продолжительность беременности самок крыс, получавших препарат бисфенол-5, была на 0,7% выше, чем в контроле. Число родившихся крысят в опытной группе было выше контрольной на 4,6%. Мертворождений в группе крыс, получавших препарат бисфенол-5, было на 7,1% ниже, чем в контрольной. Краниокаудальный размер крысят обеих групп не имел отличий (рис. 54-56). Динамика массы тела крысят опытной и контрольной групп была положительной и не имела достоверных отличий. Масса тела крысят опытной группы была выше контрольной: у новорожденных – на 0,5%, в возрасте 3 сут – на 2,0%, 5 сут – на 9,6%, 13 сут – на 20,6%, 21 сут – на 13,5%, 28 сут – на 16,8%. Сроки отлипания ушей и опушения у крысят опытной группы были ниже, чем в контрольной на 4,8 и 6,5% соответственно. Срок прозрения потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5, был на 1,0% выше, чем в контроле. Срок прорезывания резцов у крысят опытной и контрольной групп был одинаковым. Постнатальная смертность потомства к 28 сут в опытной группе была ниже контрольной на 25,4%.

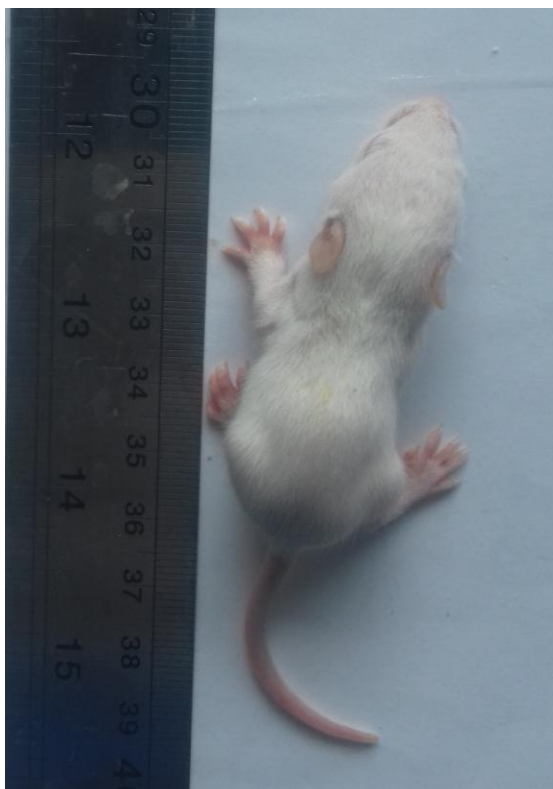


а) контрольная группа

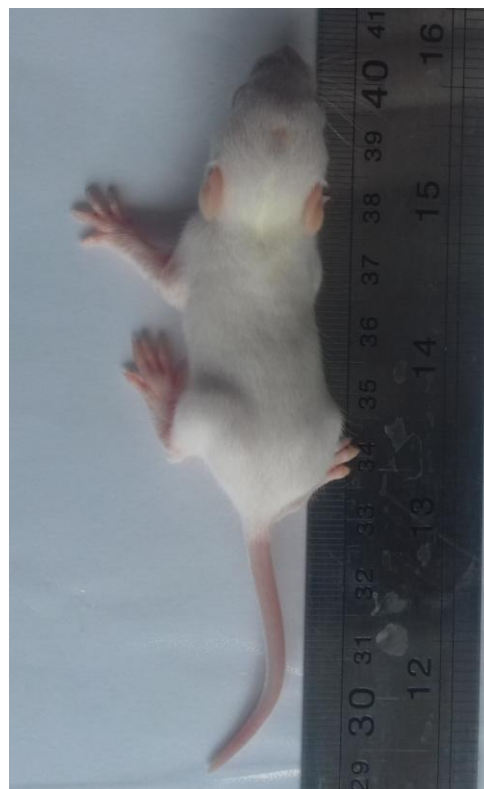


б) опытная группа

Рисунок 54 – Новорожденные крысята



а) контрольная группа

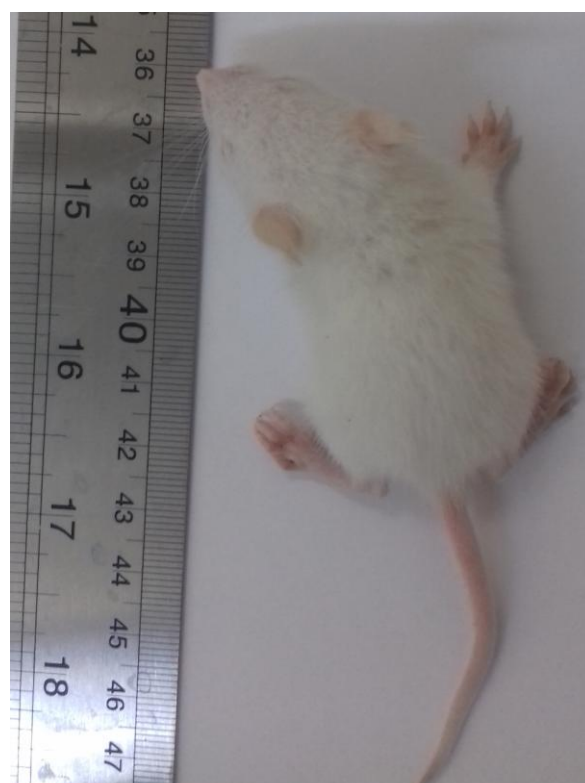


б) опытная группа

Рисунок 55 – Крысята в 13-ти дневном возрасте



а) контрольная группа



б) опытная группа

Рисунок 56 – Крысята в 21-ном дневном возрасте

Изучение постнатального развития потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5, и контрольной группы по числу живых и мертвых новорожденных, общему физическому развитию достоверных отличий не выявило. Динамика массы тела крысят опытной и контрольной групп не имела достоверных отличий.

Таким образом, бисфенол-5 не обладает репродуктивной токсичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе экспериментов определена среднесмертельная доза препарата бисфенол-5 для кроликов (составила выше 2000 мг/кг). Согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9], если из-за низкой токсичности фармакологического вещества нельзя определить ЛД₅₀, следует указывать максимальную дозу, которая была введена животным, но не менее 2 г/кг. Клиническое состояние животных, получавших препарат бисфенол-5, не отличалось от контрольной группы.

Длительное внутрижелудочное введение препарата бисфенол-5 в дозах 0,5; 5 и 200 мг/кг не оказывало отрицательного влияния, в сравнении с контролем, на гематологические, биохимические и иммунологические показатели. Вскрытие животных, получавших бисфенол-5, не выявило выраженных изменений во внутренних органах и тканях. На основании морфологических исследований показано, что препарат обладает низкой токсичностью.

При изучении репродуктивной токсичности препарата бисфенол-5, по показателям эмбриотоксичности, достоверных отличий между опытной и контрольной группами не выявлено. Внешний осмотр извлечённых из матки плодов всех групп видимых морфологических изменений не выявил. В ходе исследования состояния внутренних органов плодов, аномалий развития, а также нарушений их топографии не установлено. При изучении состояния скелета плодов аномалий и нарушений в опытной и контрольной группах не обнаружено.

Изучение постнатального развития потомства самок крыс, получавших препарат бисфенол-5, и контрольной группы по числу живых и мертвых новорожденных, общему физическому развитию достоверных отличий не выявило. Динамика массы тела крысят опытной и контрольной групп была положительной и также не имела достоверных отличий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ахмадуллин Р.М. Эффективность 4,4-бис(2,6-ди-трет-бутилфенол)а при стабилизации изопренового каучука и полипропилена / Р.М. Ахмадуллин, Д.Р. Гатиятуллин, Л.А. Васильев, А.Г. Ахмадуллина, Н.А. Мукменёва, Е.Н. Черезова, Мингшу Йанг (Mingshu Yang) // Журнал прикладной химии, 2015.-Т. 88.-Вып. 5.-С. 792-797.
2. Беленький, М.Л. – В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький – Л., 1968. – 151 с.
3. Березовская, И.В. Экспресс-методы определения острой токсичности / И. В. Березовская, Н. М. Митрохин // Бюллетень ВНИЦ БАВ. – М., 1990. – 45–67 с.
4. Гуськова, Т.А. Токсикология лекарственных средств / Т.А. Гуськова – Москва, 2008. – 196 с.
5. Зенков Н. К., Фенольные биоантиоксиданты / Н.К. Зенков, Н.В. Кандалинцева, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова, А.Е. Просенко. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
6. Курляндский, Б. А. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 606 с.
7. Липперт, Г. Международная система единиц в медицине / Г. Липперт // – М.: Медицина, 1980. – 208 с.
8. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В.В. Меньщикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
9. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н.Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, В.К. Лепахин, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов, С.Н. Орехов, И.В. Сакаева, Д.Б. Утешев, А.Н. Яворский. – Гриф и К, Москва 2012. – ISBN 978-5 – 944 с.

10. Трахтенберг, И. М. Проблема нормы в токсикологии / Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.
11. Derelanko, M. J. Handbook of Toxicology / Second Edition, Ed. by M.J. Derelanko, M.A. Hollinger. – CRC Press, 2002.
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
13. Richter S., Capsule anchoring in *Bacillus anthracis* occurs by a transpeptidation reaction that is inhibited by capsidin / S. Richter, V.J. Anderson, G. Lu, L. Garufi, J. M. Budzik, A. Joachimiak, C. He, O. Schneewind, D. Missiakas // *Mol Microbiol*, 2009.-Jan; 71(2):404-20.
14. Şentürk M. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of human erythrocyte isozymes I and II with a series of antioxidant phenols. / M. Şentürk, İ. Gülçin, A. Daştan, Ö.İ. Küfrevioğlu, C.T. Supuran // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2009.-No 17.-C. 3207–3211.