

7. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных: справ. пособие. / под ред. А.П. Калашникова, В.И. Фисинина, В.В. Щеглова [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – 456 с.



УДК 619:615.7:616.36:636.7

Г.В. Сулайманова, Н.В. Донкова

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЖИВОТНЫХ

В статье приведены результаты изучения гепатотоксического эффекта лекарственных препаратов у животных на основе литературных данных и собственных исследований.

Ключевые слова: лекарственные средства, гепатотоксичность, животные.

G.V. Sulaimanova, N.V. Donkova

HEPATOTOXIC EFFECTS OF MEDICINAL PREPARATIONS IN ANIMALS

The research results of the hepatotoxic effect of the medicinal preparations in animals on the basis of the literature data and own research are presented in the article.

Key words: medicinal preparations, hepatotoxicity, animals.

Введение. В настоящее время возросла актуальность медикаментозных поражений печени у животных в связи с широким применением лекарственных препаратов. Большинство лекарственных средств являются чужеродными для организма, то есть ксенобиотиками, поэтому их применение вызывает в первую очередь поражение печени – органа, выполняющего роль биологического фильтра на пути поступления экзогенных токсикантов в системный кровоток организма [1, 8, 9, 17].

По современным данным, среди внутренних незаразных болезней 5 % составляют болезни печени, из которых от 12,8 до 14,9 % – токсические гепатиты, причем третья часть из них ятрогенной этиологии. Гепатиты токсического происхождения возникают чаще у собак в возрасте 7 лет и старше [11, 20].

При одновременном использовании нескольких препаратов при заболеваниях печени и почек у животных повышается вероятность развития медикаментозных поражений печени [2, 3, 9, 17].

Клинические и морфологические варианты лекарственного повреждения печени разнообразны – от незначительного повышения активности aminotransferases до гепатита и цирроза [3].

С патогенетической точки зрения гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов подразделяют на прямого и непрямого действия [3, 4, 16].

Препараты прямого действия являются протоплазматическими ядами и повреждают многие ткани организма. В настоящее время известно около 200 потенциально опасных гепатотоксических препаратов, которые вызывают повреждения печени у всех животных, подвергшихся действию токсического агента обычно в средних дозах, причем с увеличением дозы токсичность их возрастает. К заведомо токсичным препаратам относят четыреххлористый углерод, тетрациклин, цитостатики и др. [9, 10].

Лекарственные препараты с непрямым механизмом действия вызывают конкурентное торможение специфических метаболических процессов в печени без изменений в других органах. К препаратам с непрямым действием относят эритромицин, тетрациклин, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты, пиперазин, тиабендазол, нитрофурантион, триметоприм, папаверин, циметидин, тестостерон, кортикостероиды и др. [9].

Лекарственные гепатопатии хорошо изучены в медицинской практике [2, 9, 10, 12, 17], в ветеринарной медицине сведения о гепатотоксическом действии лекарственных веществ немногочисленны [1, 7, 15, 20].

По данным М. Керрикера, борзые собаки, имеющие мало жировой клетчатки, более подвержены токсическому действию на печень липофильных препаратов, включая барбитураты [13].

У собак медикаментозные гепатиты могут возникать после применения тетрациклина, канамицина, нестероидных противовоспалительных препаратов, винкристина, парацетамола, преднизолона, фенobarбитала и ингаляционных наркотиков, ивомека [19, 20, 22].

Отмечены идиосинкратические поражения печени у собак при применении сульфаниламидных препаратов – сульфаметоксазола, сульфадиазина, сульфадиметоксина [13].

Цитостатик метотрексат в 70 % случаях вызывал токсический лекарственный гепатит у собак, который проявлялся повышенной утомляемостью, апатией, анорексией, желтушностью слизистых оболочек и кожи, болезненностью и увеличением печени, изменением цвета кала на серый. При биохимическом исследовании крови животных отмечали увеличение содержания билирубина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы [15].

Кроме того, токсическим влиянием на печень обладают кортикостероиды, даже при их применении в обычных лечебных дозах. D.J. Meyer описывает случаи токсического поражения печени у собак при применении ушных капель, содержащих глюкокортикоиды [21].

У кошек наиболее часто вызывают лекарственные поражения печени диазепам, метимазол, карбимазол, сульфаниламиды пролонгированного действия, антибиотики группы тетрациклина, фенobarбитал, парацетамол, ацетаминофен, пропofол, метиленовая синь, гризеофульвин [6].

У свиней поражения печени регистрируют при длительном и бессистемном применении антибиотиков (тетрациклинового ряда, эритромицина, тилозина, левомицетина, норфлоксацина), сульфаниламидов (сульфадимезина) и нитрофуранов. Антибиотик салиномицин, применяемый для свиней как средство повышения эффективности откорма, вызывал повреждение печени, а также изъязвление слизистой желудка [14].

Антибиотики тетрациклинового ряда при длительном применении у кур оказывают гепатотоксическое и нефротоксическое действие, что ранее подтверждено нашими исследованиями [7, 8].

Токсическое влияние на печень животных оказывают фосфорорганические и хлорорганические соединения, используемые для обработки животных от эктопаразитов и обработки помещений [1, 14].

Описаны случаи лекарственных поражений печени при применении антгельминтиков, так, В.Н. Байматов отмечал выраженное гепатотоксическое действие у гексихола, ацемидрофена, тиапагона и других антгельминтиков [1]. Классическим гепатотоксином является четыреххлористый углерод, который раньше широко использовали в ветеринарной практике как антгельминтик [1, 18].

Макроциклические лактоны широко применяются для профилактики и лечения паразитарных заболеваний сельскохозяйственных животных. Собакам, по данным Ф. Бене, ивомек разрешен в ряде стран только для профилактики дирофиляриоза.

О гепатотоксическом действии ивермектинов имеются немногочисленные сведения, что и послужило поводом для изучения влияния ивермектинов на микроструктуру печени и содержание в крови маркеров поражения печеночной ткани.

Цель исследований. Изучение гепатотоксического действия лекарственных препаратов, применяемых для дегельминтизации собак.

Материалы и методы исследований. Исследования проводили на кафедре анатомии, патанатомии и хирургии Красноярского ГАУ. Было сформировано три группы собак по пять голов в каждой. Первая группа – интактный контроль. Животным второй группы вводили четыреххлористый углерод внутривентрально в дозе 1 мл/кг веса пятикратно через сутки. Собакам третьей группы подкожно инъецировали ивомек (1%-й раствор ивермектина) в дозе 0,4 мг/кг двукратно с интервалом 14 дней. Проводили биохимическое исследование крови и гистологическое исследование биопсийного материала печени.

В сыворотке крови собак определяли содержание малонового диальдегида (МДА), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина.

Содержание малонового диальдегида определяли по методике Л.И. Андреевой и соавт., активность АЛТ и АСТ – методом Райманда-Френкеля, активность ЩФ – методом «конечной точки», содержание билирубина – методом Ейндрашика.

С целью диагностики морфологических изменений печени у собак проводили пункционную биопсию на 10-е и 30-е сутки опыта. Полученные биоптаты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, заливали в парафин и изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином по методу Ван-Гизона и просматривали под микроскопом МБИ-15.

Результаты исследований и их обсуждение. Введение собакам лекарственных ксенобиотиков приводило к повышению активности малонового диальдегида, аминотрансфераз сыворотки крови, билирубина и щелочной фосфатазы, а также к микроструктурным изменениям печени.

Лекарственный ксенобиотик активизировал процессы перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало повышение активности малонового диальдегида в сыворотке крови собак.

Изменение уровня МДА в сыворотке крови собак с ЭТГ, вызванное четыреххлористым углеродом, ммоль/л

Группа	Сутки опыта			
	5-е	10-е	20-е	30-е
Интактные	4,44±0,12	4,53±0,12	4,61±0,18	4,61±0,10
ЭТГ	6,58±0,12***	8,55±0,15***	6,24±0,24***	5,73±0,24**

*Примечание. Достоверность отличий интактных собак по сравнению с показателями второй группы: *P< 0,05; **P< 0,01; ***P< 0,001.*

Уровень МДА в сыворотке крови собак, получавших четыреххлористый углерод, повышался на пятые сутки эксперимента на 48,2 % (P<0,001), на десятые сутки – на 92,6% (P<0,001) по сравнению с показателями интактной группы. После прекращения введения препарата (на 10-е и 20-е сутки опыта) содержание МДА в сыворотке крови оставалось высоким.

С интенсификацией перекисного окисления липидов нарастал синдром цитолиза гепатоцитов, о чем свидетельствовало повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови собак второй группы. Введение препарата собакам приводило к повышению уровня АЛТ на 5-е сутки в 3,7 раза (P<0,001), на 10-е сутки – в 9,2 раза (P<0,001), на 20-е сутки – в 4,7 раза (P<0,001) по сравнению с показателями контрольной группы. На 30-е сутки эксперимента повышение активности АЛТ у собак второй группы по сравнению с интактным контролем было недостоверным. При этом содержание АСТ у собак второй группы возрастало на 5-е сутки в 3,8 раза (P<0,001); на 10-е сутки – в 6,3 раза (P<0,001); на 20-е сутки – в 2,8 раза (P<0,001); на 30-е сутки – в 1,8 раза по сравнению с показателями собак первой группы (P<0,05).

При введении ксенобиотика отмечали нарушение пигментного обмена, что проявлялось повышением концентрации билирубина в сыворотке крови собак на 5-е, 10-е и 20-е сутки эксперимента. На 30-е сутки опыта уровень билирубина в сыворотке крови собак был в пределах физиологической нормы.

Введение собакам ивомека приводило к повышению содержания АЛТ на 15-е сутки опыта в 2,6 раза (P<0,001); а АСТ – в 2,04 раза (P<0,05). На 30-й день опыта содержание АЛТ увеличилось в 2,8 раза (P<0,001), а содержание АСТ – в 2,7 раза (P<0,001) по сравнению с данными в контрольной группе.

Уровень билирубина у собак третьей группы повысился на 15-й день опыта в 2,3 раза, а на 30-й – в 3 раза по сравнению с контрольными значениями. Содержание щелочной фосфатазы у собак третьей группы на 15-й день опыта увеличилось в 4,7 раза (P<0,001); на 30-й день – в 5 раз

($P < 0,001$) по сравнению с показателями интактной группы. Повышение активности ЩФ и билирубина указывает на развитие холестатического синдрома, который усиливался к 30-м суткам наблюдения.

При исследовании биоптатов печени у собак, получавших четыреххлористый углерод, на 10-й день эксперимента выявили признаки гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, унцеллюлярные и фокальные некрозы, инфильтрацию портальных зон полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами. На 30-й день опыта в биоптатах печени собак выявляли гидропическую дистрофию гепатоцитов, их очаговое крупнокапельное ожирение, очаги некроза, склеротические изменения перипортальной стромы.

Исследованием биоптатов печени у собак, получавших ивомек, выявили явления холестаза и воспалительную реакцию в виде лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации портальной стромы.

Заключение. Так как четыреххлористый углерод относится к заведомо токсичным препаратам, максимальное токсическое действие его проявляется сразу после введения, а ивомек, вероятно, вызывает опосредованное лекарственное поражение печени, и период между поступлением в организм и развитием токсического эффекта является более продолжительным.

Таким образом, введение собакам лекарственных препаратов (ивомека и четыреххлористого углерода) сопровождается активацией перекисного окисления липидов, развитием цитолитических и холестатических эффектов, причем введение четыреххлористого углерода вызывает преимущественно явления цитолиза гепатоцитов, а ивомек – холестаза.

Литература

1. Байматов В.Н., Волкова Е.С., Багаутдинов А.М. Морфофункциональные изменения в печени животных после действия ксенобиотиков. – Уфа, 2001. – 200 с.
2. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени. – СПб.: ВМедА, 2002. – 215 с.
3. Васильев А.П., Излев А.С., Родин Ю.А. Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1993. – № 3 (1). – С. 56–60.
4. Высоцкий Р.А. Сравнительная характеристика морфологических и функциональных исследований при патологии печени у собак: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2001. – 22 с.
5. Гамильтон Д. Гомеопатическое лечение собак и кошек. Малые дозы для маленьких животных. – М., 2005. – 321 с.
6. Ганн-Мур Д., Рид Н. Воспалительные заболевания печени кошек: обзор // Фокус. – 2010. – № 20/3. – С. 2–8.
7. Донкова Н.В. Цитотоксические эффекты и биохимический статус цыплят-бройлеров при действии лекарственных ксенобиотиков // Вестник КрасГАУ. – 2003. – № 3. – С. 142–144.
8. Донкова Н.В. Цитофункциональная эндозоология сельскохозяйственной птицы при воздействии лекарственных ксенобиотиков / Красноярск. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2004. – 268 с.
9. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
10. Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 32–37.
11. Казаков Д.Н. Этиология, диагностика и лечение при гепатитах у собак: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – СПб., 2004. – 22 с.
12. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии и возможность ее коррекции / А.Н. Казюлин, Л.З. Вельшер, Н.Н. Данилевская [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 8. – С. 37–44.
13. Керрикер М. Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным действиям на лекарственные препараты // Фокус 1. – 2002. – № 17/2. – С. 11–17.
14. Красочко П.А., Якубовский М.В., Ятусевия Я.И. Болезни сельскохозяйственных животных. – Минск, 2005. – 1388 с.
15. Кулакова Л.С. Профилактика и лечение лекарственного гепатита у онкологически больных собак // Наука и инновации. – 2012. – № 15.

16. Незаразные болезни собак и кошек / А.В. Лебедев, С.В. Старченков, С.Н. Хохрин [и др.]. – М., 2000. – 296 с.
17. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998. – С. 246–264.
18. Сулайманова Г.В. Влияние экстракта солянки холмовой и масла расторопши пятнистой на уровень МДА и активность аминотрансфераз сыворотки крови собак с экспериментальным токсическим гепатитом // Аграрная наука на рубеже веков: тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. / Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2004. – С. 308–309.
19. Тимофеев Б.А. Профилактика лекарственных осложнений у сельскохозяйственных животных. – М., 1989. – 160 с.
20. Уколова М.В. Гепатиты собак в условиях мегаполиса (этиология, патогенез, особенности распространения, терапия): автореф. дис. ...канд. вет. наук. – М., 2005. – 15 с.
21. Meyer D.J., Moriello B.M. Effect of medicating glucocorticoids on liver function test results in healthy dogs // J.Am.Veter. Med. Assn. 1990. – Т. 196. – P. 743–744.
22. Nakagawa K., Yamagami T., Takemura N. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian husky // J. Vet. Med. Sci. – 2005. – 67. – P. 1051–1053.



В связи с возникшими проблемами при верстке № 9 (2015 г.) журнала «Вестник КрасГАУ» (сбой программы) в некоторых статьях были допущены ошибки технического характера, а именно – слияние слов. Редакция приносит свои извинения авторам и читателям.