

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МАРБОФЛОКСАЦИНА

Петров В.В., Романова Е.В.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Антимикробные препараты применяются в ветеринарной практике для лечения сельскохозяйственных и домашних животных. Рациональное использование таких препаратов (с учетом чувствительности возбудителя, соблюдения разовых терапевтических доз, кратности применения, курса лечения) позволит избежать неблагоприятных последствий применения средств, в том числе развития резистентности у микроорганизмов. Фторхинолоны – сравнительно новые химиотерапевтические средства широкого спектра действия. Препараты, относящиеся к данной группе, рекомендованы при болезнях бактериальной и вирусной этиологии, инфекциях невыясненной этиологии и других инфекциях, вызванных возбудителями, чувствительными к фторхинолонам, у сельскохозяйственных и домашних животных. В статье приведены сведения, согласно литературным данным, об общей характеристике фторхинолонов, особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, а также дана токсикологическая оценка ветеринарного препарата на основе марбофлоксацина. **Ключевые слова:** ветеринарный препарат, острая токсичность, DL_{50} , класс опасности, фторхинолоны, марбофлоксацин.

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF A VETERINARY PREPARATION BASED ON MARBOFLOXACIN

Petrov V.V., Romanova E.V.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

Antimicrobial agents are used in veterinary practice for the treatment of farm and domestic animals. Rational use of such preparations (taking into account the sensitivity of the pathogen, compliance with single therapeutic doses, the frequency of application, the course of treatment) will help to avoid the adverse effects of the use of drugs, including the development of resistance in microorganisms. Fluoroquinolones are relatively new broad-spectrum chemotherapeutic agents. Preparations belonging to this group are recommended for diseases of bacterial and viral etiology, infections of unknown etiology and other infections caused by pathogens sensitive to fluoroquinolones in farm and domestic animals. The article provides information, according to published data, on the general characteristics of fluoroquinolones, especially their pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as a toxicological assessment of the veterinary drug based on marbofloxacin. **Keywords:** veterinary preparation, acute toxicity, DL_{50} , hazard class, fluoroquinolones, marbofloxacin.

Введение. Фторхинолоны – синтетические противомикробные средства, полученные из хинолонов (налидиксовой кислоты, в молекулу которой введен фтор). Впервые фторхинолоны появились на фармацевтическом рынке в 1980 годах. В настоящее время синтезировано и нашли применение четыре поколения фторхинолонов, которые различаются между собой по кратности применения (препараты ранних поколений применяют два раза в сутки, новые – один раз в сутки). Препараты данной группы обладают широким спектром действия, высокой степенью воздействия на внутриклеточные формы микроорганизмов, пролонгированным эффектом, высокой концентрацией в клетках фагоцитарной системы, высокой биодоступностью при приеме внутрь, вне зависимости от приема пищи, хорошим проникновением в различные органы и ткани, медленным развитием устойчивости к ним микроорганизмов [3, 8].

При применении фторхинолонов возможны аллергические реакции, дисбиотические явления. Препараты этой группы тормозят развитие хрящевой ткани, обладают фотосенсибилизирующим действием [7, 8].

В настоящее время широкое применение в ветеринарной практике получили: энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, марбофлоксацин и некоторые другие, выпускаемые отечественными и зарубежными производителями [2].

Марбофлоксацин относится к дифторхинолонам и рекомендован для лечения сельскохозяйственных и домашних животных. Механизм бактерицидного действия марбофлоксацина основан на угнетении ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению синтеза белка микробной клеткой и ее гибели [1]. Клетки чувствительных к марбофлоксацину бактерий погибают через 20-30 минут после применения препарата. Так же, как и другие фторхинолоны, обладает постантибиотическим эффектом. Препарат эффективен и в стационарной фазе, и в фазе роста бактерий [4].

Из ветеринарных препаратов фторхинолонового ряда считается самым эффективным в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Чувствительными к фторхинолонам является большинство грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Campulobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Yersinia*. Помимо этого, марбофлоксацин эффективен в отношении *Brucella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.*, *Mycobacterium spp.* Грамположительные микроорганизмы обладают

избирательной чувствительностью к марбофлоксацину, поэтому данный препарат не рекомендуют применять при инфекции, вызванной стрептококками. К марбофлоксацину не чувствительны анаэробы. Также у отдельных видов микроорганизмов возможно развитие резистентности [4].

Препарат хорошо всасывается после перорального применения, биодоступность составляет 94%. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1-2 часов. В незначительной степени связывается с белками плазмы (менее 10% у свиней, кошек, собак и 30% у крупного рогатого скота), значительно распределяется во многие ткани (печень, почки, кожу, легкие, стенку матки) и достигает в них более высоких концентраций, чем в плазме. Относительно высокий уровень препарата наблюдается в секрете простаты. Примерно 15% метаболизируется в печени. Около 40% препарата выводится в активной форме с мочой, остальное выделяется с желчью и калом [4].

При парентеральном введении марбофлоксацин хорошо всасывается из места инъекции. Биодоступность составляет примерно 80%. Медленно выделяется из организма животных: у телят - $t_{1/2}$ 5-9 часов, у крупного рогатого скота - $t_{1/2}$ 4-7 часов, у свиней - $t_{1/2}$ 8-10 часов, у кошек - $t_{1/2}$ около 13 часов [2, 4].

Препарат применяют при колибактериозе, пастереллезе, сальмонеллезе, микоплазмозе, хламидиозе, стафилококкозе, мастите, микоплазмозе, хламидиозе; роже свиней, бордетеллиозе свиней, синдроме ММА, инфекциях мочеполовых путей, ассоциативных болезнях бактериальной и вирусной этиологии, инфекциях невыясненной этиологии и других инфекциях, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату у крупного рогатого скота, свиней, кошек и собак. Марбофлоксацин также обладает некоторой эффективностью при лечении собак, больных лейшманиозом [1, 2, 3, 4, 8].

Как и другие фторхинолоны, противопоказан котяткам до 4 месяцев, собакам мелких и средних пород до 8 месяцев, собакам крупных пород до 12 месяцев, собакам гигантских пород до 18 месяцев. В некоторых случаях может вызвать возбуждение ЦНС, использовать с осторожностью при лечении животных с эпилепсией. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможно развитие рвоты, анорексии, размягчение стула, диарея, а также снижение активности, другие фторхинолоны могут вызвать повышение уровня ферментов печени, атаксию, судороги, депрессию, летаргию и повышенную возбудимость у собак. Возможно развитие гиперчувствительности и кристаллурии [4].

При совместном применении с другими антибиотиками (аминогликозиды, цефалоспорины третьего поколения, пенициллины расширенного действия) может вызвать синергизм, но действие на некоторые бактерии непредсказуемо, в частности *Pseudomonas aeruginosa*. Несмотря на то, что анаэробы не чувствительны к марбофлоксацину, при совместном применении с клиндамицином против штаммов *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides fragilis* отмечался синергизм [4]. Противопоказано совместное применение препарата с антибиотиками групп хлорамфеникола, амфеникола, тетрациклина, макролидов, нитрофуранами, а также с нестероидными противовоспалительными средствами (салицилаты, ибупрофен, римадил, мелоксикам, айнил) во избежание развития побочных явлений [4].

Убой сельскохозяйственных животных на мясо разрешается не ранее чем: телята - 6 дней, свиньи - 4 дня после последнего введения лекарственного средства. В случае вынужденного убоя мясо используют на корм непродуктивным животным.

Запрещается использовать для пищевых целей молоко, полученное от животных в период лечения и в течение 36 часов после прекращения применения лекарственного средства. Молоко, полученное до истечения указанного срока, может быть использовано для кормления непродуктивных животных [8].

Ветеринарные препараты, содержащие марбофлоксацин: марбоксан, марбобел, марбофарм 10%, марбоцил 2%, марбоцил 10%, марбофлоксин 10% [2, 7, 8].

Цель исследований – провести токсикологическое исследование ветеринарного препарата «Марбобел» на основе марбофлоксацина в остром опыте на белых лабораторных мышах.

Материалы и методы исследований. Изучение острой токсичности ветеринарного препарата «Марбобел» проводили в виварии УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» на белых нелинейных лабораторных мышах обоего пола, массой 19-21 г.

Для опытов были сформированы десять групп: девять опытных и одна контрольная по шесть особей в каждой. Перед исследованием мышей выдержали на 12-часовом голодном режиме. Препарат вводили внутривентрикулярно, а также, поскольку препарат предназначен для инъекционного применения, подкожно, согласно методическим рекомендациям [5]. Расчет среднесмертельной дозы (LD_{50}) проводили по методу Першина.

Наблюдение за мышами вели в течение 14 суток. На протяжении всего эксперимента регистрировали падеж, обращали внимание на поведенческие реакции, потребление корма и воды, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек, физиологические функции. Павших мышей вскрывали и проводили макроскопическое исследование органов. Схема опыта представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Схема исследования токсичности ветеринарного препарата «Марбобел» в остром опыте

Номер группы	Количество введенного препарата, мл	Доза препарата, мг/кг (по препарату)	Способ введения
1	0,5	25 000	внутрижелудочно
2	0,4	20 000	внутрижелудочно
3	0,3	15 000	внутрижелудочно
4	0,2	10 000	внутрижелудочно
5	0,1	5 000	внутрижелудочно
6	0,3	15 000	подкожно
7	0,2	10 000	подкожно
8	0,1	5 000	подкожно
9	0,1	2 500	подкожно
Контроль	0,5	вода очищенная 25 000	внутрижелудочно
	1,0	вода очищенная 50 000	подкожно

Результаты исследований. При внутрижелудочном введении препарата гибель подопытных мышей наступала в первые 24-48 часов после введения препарата. Интенсивность проявления симптомов интоксикации имела дозозависимый характер.

При введении препарата в дозах 25 000 и 20 000 мг/кг – гибель мышей наступала в течение первых трех-четырёх часов после введения. У мышей отмечали резкое возбуждение, клонико-тонические судороги, цианоз видимых слизистых оболочек, атаксию, диспноэ, впоследствии – адинамию, кому.

Доза 15 000 мг/кг – летальный исход регистрировали в течение первых четырех-восьми часов. Наблюдали вначале умеренное возбуждение, фибрилляцию мышц туловища, судороги передних и задних конечностей, цианоз видимых слизистых оболочек, диспноэ, а позднее – адинамию и кому. Оставшиеся в живых мыши выздоравливали в течение 24 часов от момента введения препарата. По истечению указанного времени мыши принимали корм и пили воду, естественно реагировали на внешние раздражители, видимые слизистые оболочки были розовые, шерстный покров не взъерошен.

Доза 10 000 мг/кг привела к гибели мышей в течение двух суток с момента введения препарата. Клинические признаки интоксикации характеризовались двигательным возбуждением, периодическими судорогами конечностей, одышкой, затем развивалась адинамия и кома. Оставшиеся в живых мыши выздоравливали в течение 16 часов от момента введения препарата.

Доза 5 000 мг/кг гибели мышей не вызвала. Симптомы интоксикации отсутствовали. Мыши данной опытной группы охотно принимали корм и воду, хорошо реагировали на внешние раздражители, шерстный покров блестящий, не взъерошен.

При подкожном введении препарата гибель подопытных мышей наступала в первые 1-3 часа после введения препарата. Интенсивность проявления симптомов интоксикации также имела дозозависимый характер.

Дозы 15 000 и 10 000 мг/кг – летальный исход наступал в течение первого часа с момента введения препарата. У мышей отмечали возбужденное состояние, тонические судороги, цианоз видимых слизистых оболочек, впоследствии – угнетенное состояние, диспноэ. Оставшаяся в живых мышь выздоравливала в течение 24-30 часов. По истечению указанного времени мышь охотно принимала корм и воду, реагировала на внешние раздражители.

Доза 5 000 мг/кг – гибель через три часа после подкожного введения препарата. Клинические признаки интоксикации характеризовались фибрилляциями мышц всего тела, цианозом, атаксией, диспноэ, адинамией, комой. Оставшиеся в живых мыши выздоравливали в течение первых восьми часов наблюдения. По истечению указанного времени мыши охотно принимали корм и воду, реагировали на внешние раздражители.

Доза 2 500 мг/кг – клинические признаки отравления отсутствовали. За время наблюдения падежа мышей не отмечено. Мыши охотно принимали корм и воду, адекватно реагировали на внешние раздражители, были активны, видимые слизистые оболочки естественного цвета, шерстный покров гладкий, блестящий.

В контрольной группе падежа мышей не отмечено. Мыши контрольной группы естественно принимали корм и пили воду, были подвижны, хорошо реагировали на внешние раздражители, нарушения координации движений не отмечалось, шерстный покров плотно прилегал к телу, был блестящий.

При вскрытии трупов павших мышей наблюдали застойные явления в органах брюшной полости. Отек легких, цианоз слизистых и кожи. В полости желудка обнаруживали остаточное количество препарата желтоватого цвета, слабого специфического запаха; гиперемиию слизистой.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты исследования острой токсичности ветеринарного препарата «Марбобел» на белых лабораторных мышах (n=6)

Доза препарата, мг/кг (по препарату)	Выжило	Пало / %
25 000	0	6 / 100
20 000	1	5 / 83,3
15 000	3	3 / 50
10 000	4	2 / 33,3
5 000	6	0 / 0
15 000	0	6 / 100
10 000	1	5 / 83,3
5 000	4	2 / 33,3
2 500	6	0 / 0
вода очищенная 25 000 50 000	6	0 / 0

Заключение. Ветеринарный препарат при однократном оральном и парентеральном введении обладает определенным дозозависимым токсическим действием (возбуждение, нарушение координации движений, цианоз слизистых оболочек, одышка и летальный исход). LD₅₀ ветеринарного препарата при однократном пероральном введении в желудок белым лабораторным мышам составила 14170,0 мг/кг. При однократном подкожном введении LD₅₀ препарата составила 7086,25 мг/кг. Такой препарат по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу опасности – вещества малоопасные (DL₅₀ свыше 5000 мг/кг).

Литература. 1. Ветеринарная фармакология : учебное пособие / Н. Г. Толкач [и др.] ; под ред. А. И. Ятусевича. – Минск : ИВЦ Минфина, 2008. – 686 с. 2. Петров, В. В. Фторхинолоны и их применение в клинической ветеринарии / В. В. Петров // Ветеринарное дело. – 2013. – № 8. – С. 3–9. 3. Слободяник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие / В. И. Слободяник. – СПб. : Лань, 2014. – 368 с. 4. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине : в 2 т. / Дональд К. Пламб. – Москва : Аквариум, 2019. – Т. 1. – 1040 с. 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев [и др.] ; под ред. Р. У. Хабриева. – Москва : ЗАО ИИА «Медицина», 2005. – 892 с. 6. Фармакология : учебник / А. А. Свистунов [и др.] ; под ред. А. А. Свистунова, В. В. Тарасова. – Москва : Лаборатория знаний, 2018. – 768 с. 7. Ятусевич, И. А. Марбофарм 10% - новый препарат для лечения сельскохозяйственных животных / И. А. Ятусевич, В. Н. Иванов // Ветеринарное дело. – 2015. – № 7. – С. 29–33. 8. Slobodyuk, N Use of fluoroquinolones in practice of veterinary medicine of Ukraine / N. Slobodyuk // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. – 2018. – Т. 20. – № 87. – С. 89-93.

Поступила в редакцию 06.03.2020 г.

УДК 619:616.99:615.9

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ПРАЗИМАКС»

Петров В.В., Синяков М.П., Соловьев А.В.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Проведено определение токсикологических свойств противопаразитарного ветеринарного препарата «Празимакс». В результате испытаний установлено, что препарат относится к III классу опасности – вещества умеренно опасные. **Ключевые слова:** празимакс, паразитозы желудочно-кишечного тракта, токсикологические свойства, летальная доза.*

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE VETERINARY PREPARATION «PRAZIMAX»

Petrov V.V., Sinyakov M.P., Solovyev A.V.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

*Toxicological properties of the antiparasitic preparation «Prazimax» have been determined. As a result of the research the compound has been referred to the group III – substances of moderate safety. **Keywords:** prazimax, parasitoses of the intestinal tract, toxicological properties, lethal dose.*