

**Литература.** 1. Микроэлементозы сельскохозяйственных животных / [М.А. Судаков, В.И. Береза, И.Г. Погурський и др.]; Под ред. М. А. Судакова. - К.: Урожай, 1991. - 152 с. 2. Внутренние болезни животных [текст]: учебник / В.И. Левченко, И.П. Кондрахин, В.В. Влизло и др.; Под ред. В.И. Левченко. - Белая Церковь, 2001. - Ч. 2. - 544 с. 3. Клиническая диагностика внутренних болезней животных [текст]: учебник / В.И. Левченко, В.В. Влизло, И.П. Кондрахин и др. Под ред. В.И. Левченко - Белая Церковь, 2004. - 608 с. 4. Кучинский М.П. Биоэлементы - фактор здоровья и продуктивности животных: монография / М.П. Кучинский. - Минск: Бизнесофсет, 2007. - 372 с. 5. Lowered blood copper and cobalt contents in goats reared around lead - zinc smelter / D. Swarup, R. Naresh [et al] // Small Ruminant Research. - 2006. - Vol. 63. - P. 309-313. 6. Нормы кормления, рационы и питательность кормов для различных видов сельскохозяйственных животных: справочник / [Проваторов Г.В., Ладыка В.И., Бондарчук Л.В.; под общ. ред. В.А. Проваторова]. - М.: Университетская книга, 2009. - 489 с. 7. Судаков М. Гипокобальтоз: диагностика и профилактика в биогеохимических провинциях Украины / М. Судаков, В. Береза, И. Погурський // Вет. медицина Украины. - 2000. - № 8. - С. 36-37. 8. Методы лабораторной клинической диагностики болезней животных / В.И. Левченко, В.И. Головаха, И.П. Кондрахин и др.]; Под ред. В.И. Левченко. - К.: Аграрное образование, 2010. - 437 с. 9. Щербатый А.Р., Сливинская Л.Г. Премикс для коррекции обмена веществ в жеребных кобыл "Мармикс". Патент на полезную модель № 59288 от 10.05.2011р.; Заявл. 22.10.2010; опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9. 10. Щербатый А.Р. Анализ микроэлементного состава почвы и воды в системе диспансеризации кобыл гуцульской породы / А.Р. Щербатый // Наук. вестник Львов. нац. ун-та вет. медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. - Львов, 2012. - Т. 14. - № 2 (52), ч.1. - С. 368-372. 11. Сливинская Л.Г. Анализ минерального состава кормов и рациона кормления кобыл / Л.Г. Сливинская, А.Р. Щербатый, С.К. Демидюк // Наук. вестник Львов. нац. ун-та вет. медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. - Львов, 2012. - Т. 14. - № 3 (53), ч.1. - С. 258-263. 12. Щербатый А.Р. Результаты диспансеризации кобыл гуцульской породы / А.Р. Щербатый, Л.Г. Сливинская, А.А. Драчук // Наук. вестник Львов. нац. ун-та вет. медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. - Львов, 2010. - Т. 12. - № 3 (45), ч. 1. - С. 313-318. 13. Щербатый А.Р. Коррекция эритроцитопоза в жеребных кобыл в условиях биогеохимической зоны Карпат / А.Р. Щербатый, Л.Г. Сливинская // Сб. науч. трудов Харьков. гос. зоовет. акад. - М.: РИО ХГЗВА 2011. - Выпуск 23, ч.2. - Т.2" Ветеринарные науки". - С. 362-368.

Статья передана в печать 11.08.2014 г.

УДК 619:615.284

#### ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЭНДОМЕТРИТНОГО ПРЕПАРАТА «НИОКСИТИЛ ФОРТЕ»

Соловьев А.В., Петров В.В.

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

*Проведено определение токсикологических свойств противозендометритного препарата «Ниокситил форте». В результате испытаний установлено, что препарат относится к IV классу опасности – вещества малоопасные.*

*The definition of toxicological properties of medication versus endometritis «Nyoxitil forte» has been carried out. As a result of tests it has been established that the preparation concerns to IV class of danger – the substances with low degree of danger.*

**Ключевые слова:** Ниокситил форте, эндометриты, токсикологические свойства, летальная доза.

**Keywords:** Nyoxitil forte, endometritis, toxicological properties, lethal dose.

**Введение.** Разработка и внедрение новых лекарственных средств для лечения животных с гинекологической патологией позволит снизить выбраковку животных по причине эндометритов, повысить оплодотворяемость и выход молодняка животных. Сотрудниками ООО «Белкарولين» и кафедры фармакологии и токсикологии УО ВГАВМ был разработан комплексный препарат «Ниокситил форте», который представляет собой густую, слегка расслаивающуюся жидкость оранжево-красного цвета.

В состав суспензии входит рифампицин, тилозинатартрат, нитроксилин, пропранолола гидрохлорид, вспомогательные вещества и наполнители.

Целью доклинических токсикологических исследований фармакологического вещества является установление характера и выраженности его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка его безопасности.

Общепринятым является разделение токсикологических исследований на изучение общетоксического действия и исследование специфических видов токсичности (канцерогенность, мутагенность, аллергенность, эмбриотоксическое и тератогенное действие, влияние на иммунореактивность).

Изучение общетоксического действия позволяет решить следующие задачи:

1. Определить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества.
2. Выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому веществу органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений.
3. Изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения фармакологического вещества.

Соответственно этим задачам исследование общетоксического действия подразделяется на два этапа:

1. Изучение острой токсичности фармакологического средства при однократном или дробном введении через короткие (не более 3-6 часов) интервалы в течение суток.
2. Изучение подострой токсичности при повторном длительном введении (продолжительность введения

определяется предполагаемым курсом клинического применения).

Цель исследования – разработать комплексный противоэндомеритный препарат - «Ниокситил форте».

Задачи исследования:

1. Изучение острой токсичности «Ниокситил форте» на мышах и крысах.
2. Изучение подострой токсичности «Ниокситил форте» на крысах.
3. Изучение местного кожного, кожно-резорбтивного действия и действия на слизистые оболочки «Ниокситил форте» на кроликах-альбиносах.
4. Изучение действия препарата на внутренние органы крыс.

**Материал и методы исследований.** Испытания препарата проводились в лаборатории кафедры фармакологии и токсикологии, а также в виварии УО ВГАВМ. Опыты проводили на белых беспородных мышах и крысах, а также кроликах-альбиносах в соответствии с методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, а также «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2, 3].

Изучение острой токсичности проводили на двух группах клинически здоровых, белых мышах, по 10 особей обоего пола, массой 18-20 г - подопытная и контрольная и трех группах крыс – две подопытных и контрольная, по шесть особей обоего пола в каждой, массой 260,0-340,0 г. Животные содержались на стандартном рационе со свободным доступом к корму и питьевой воде. Перед началом исследований животные всех групп, задействованных в опыте, были выдержаны в клетках для содержания лабораторных животных с целью адаптации в течение пяти суток. За это время мыши и крысы находились под тщательным наблюдением, при этом ежедневно учитывалось их общее состояние, реакция на внешние раздражители, прием корма и воды.

При изучении острой токсичности на мышах им ввели натошак в желудок 0,5 мл (25000 мг/кг) препарата «Ниокситил форте» однократно. Мышам контрольной группы ввели натошак в желудок 0,5 мл воды очищенной.

Крысам первой подопытной группы ввели натошак в желудок 5 мл (25000 мг/кг) препарата «Ниокситил форте» однократно. Крысам второй подопытной группы ввели натошак 3 мл (15000 мг/кг) препарата «Ниокситил форте» однократно. Крысам контрольной группы ввели натошак в желудок 5 мл воды очищенной. Препарат вводили с помощью шприца с наплавленной оливой. Кормление животных проводили через 3 часа после введения препарата. Срок наблюдения за подопытными животными составлял 14 суток после затравки. При наблюдении за животными учитывали их поведение, общее состояние, наличие аппетита, уровень водопотребления, степень проявления реакции на внешние раздражители, состояние шерстного покрова, подвижность, ритм дыхания, отношение к корму, наличие тремора, судорог, пареза, коматозного состояния, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки гибели или выздоровления животных. При изучении подострой токсичности крысам первой подопытной группы в течение десяти дней ежедневно один раз в день вводили в желудок натошак «Ниокситил форте» в дозе 0,5 мл (2500 мг/кг). Крысам второй подопытной группы в течение десяти дней ежедневно один раз в день вводили в желудок натошак «Ниокситил форте» в дозе 0,25 мл (1250 мг/кг). Изучение местного кожного, кожно-резорбтивного действия и действия на слизистые оболочки препарата «Ниокситил форте» проводили на 15 кроликах-альбиносах, которых формировали в три группы по пять особей обоего пола (две подопытных и контрольная) по принципу аналогов.

Все животные в течение всего периода исследований находились в одинаковых условиях содержания и кормления. За неделю до начала исследований, все животные, предназначенные для проведения испытаний, были обследованы на выявление патологий, пригодности к эксперименту, и были выдержаны на пятидневном карантине.

Животным первой подопытной группы ежедневно в течение десяти дней наносили «Ниокситил форте» тонким слоем, на предварительно выбритый участок кожи, в области спины, размером 2х3 см. Животным второй подопытной группы ежедневно, в течение десяти дней, в нижний конъюнктивальный свод правого глаза, один раз в день наносили препарат «Ниокситил форте» по две капли. Кроликам этой же группы в левый глаз закапывали по две капли дистиллированной воды для контроля. Животные третьей группы (контрольной) находились под наблюдением, им препарат не применяли.

За животными первой подопытной группы вели наблюдение в течение шести часов после каждого нанесения препарата в течение десяти дней. За животными второй подопытной группы вели наблюдение в течение шести часов после каждого нанесения препарата на конъюнктиву в течение всего периода эксперимента. За животными контрольной группы вели также наблюдение в течение всего периода эксперимента. Во время наблюдения обращали внимание на общее состояние животных, особенности их поведения, состояние волосяного покрова, кожи и конъюнктивы.

#### **Результаты исследований:**

В результате изучения острой токсичности, гибель мышей из подопытной группы, получавших «Ниокситил» форте в дозе 25000,0 мг/кг, не наступила.

Испытания показали, что у подопытной группы мышей спустя 30 минут после введения наблюдались угнетение, легкая одышка, у отдельных особей отмечалась диарея. Через несколько часов видимые слизистые, кожа ушных раковин, хвост, кожа туловища имели розовый оттенок из-за накопления в тканях рифампицина. Фекалии и моча имели красноватый оттенок (наличие рифампицина)[1]. На четвертый день исследований негативные явления от испытуемого препарата исчезли и в дальнейшем не проявлялись.

На протяжении эксперимента у всех животных контрольной группы в течение 14 суток наблюдения видимых клинических признаков интоксикации не было. Шерсть у них была гладкая, блестящая, мыши были активными, подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. Гибели крыс первой и второй подопытных групп зарегистрировано не было.

Испытания показали, что у первой подопытной группы крыс, которым вводили препарат в дозе 25000,0 мг/кг массы, спустя 30 минут после введения наблюдались угнетение и легкая одышка. У некоторых животных отмечалась диарея. Через несколько часов видимые слизистые, кожа ушных раковин, хвост, кожа туловища имели розовый оттенок из-за накопления в тканях рифампицина. Фекалии и моча также имели красноватый оттенок (наличие рифампицина). На пятый день испытаний негативные явления от исследуемого препарата

исчезли и в дальнейшем не проявлялись. У отдельных особей из второй подопытной группы, которым вводили препарат в дозе 15000,0 мг/кг массы, отмечалась диарея, окрашивание фекальных масс и мочи в бледно-красный цвет, а также туловища, ушных раковин и хвоста имела слабозеленый оттенок. На третий день исследований негативные явления от исследуемого препарата исчезли, и выраженных клинических изменений в дальнейшем зарегистрировано не было.

На протяжении всего эксперимента у всех животных контрольных групп в течение 14 суток наблюдения видимых клинических признаков интоксикации не было. Шерсть у них была гладкая, блестящая, мыши и крысы были активными, подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. Таким образом, следует, что препарат «Ниокситил форте» производства ООО «Белкарولين» в дозе 25000,0 мг/кг и 15000,0 мг/кг не вызвал гибели подопытных лабораторных животных при однократном введении им в желудок. LD<sub>50</sub> составляет более 5000 мг/кг.

По окончании эксперимента по две крысы из каждой группы было подвергнуто диагностическому убою и патологоанатомическому вскрытию с отбором материала для проведения гистологического исследования. При вскрытии крыс видимых изменений со стороны внутренних органов обнаружено не было. Был отобран материал с целью выявления морфологических изменений в органах, которые могли быть инициированы введением препарата.

Результаты изучения влияния «Ниокситил форте» на подопытных крысах при изучении подострой токсичности представлены в таблице 1.

**Таблица 1 - Влияние препарата «Ниокситил форте» на крыс при энтеральном десятидневном введении**

Доза, мг/кг, путь введения	Количество выживших крыс	Количество павших крыс	Гибель крыс, %
2500,0 в желудок	5	0	0
1250,0 в желудок	5	0	0

При энтеральном введении «Ниокситил форте» в течение десяти дней у животных первой и второй подопытных групп падежа не отмечалось. У животных контрольной группы клинически видимых нарушений жизнедеятельности не наблюдали. После введения, а также на протяжении всего опыта крысы были подвижными, охотно принимали корм и воду.

В связи с тем, что основными органами экскреции являются почки и печень, то для более подробного уточнения действия испытуемого лекарственного средства на организм подопытных животных нами был проведен мониторинг массы вышеуказанных органов, а также сердца. По окончании опыта после убоя было произведено патологоанатомическое вскрытие животных из контрольной и подопытных групп с отбором и определением массы органов. Взвешивание внутренних органов животных из подопытных групп проводилось по завершении опыта после убоя. Результаты исследований представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Масса внутренних органов крыс при введении им препарата «Ниокситил форте»**

Группы животных	Массы органов		
	Сердце	Печень	Почки
Контроль	1,06 ± 0,04	9,93 ± 0,28	3,03 ± 0,24
Опыт 1	1,16 ± 0,06	10,23 ± 0,54	3,66 ± 0,07
Опыт 2	1,01 ± 0,05	9,89 ± 0,59	3,59 ± 0,58

Как видно из таблицы 2, применение подопытным животным препарата «Ниокситил форте» не вызывает достоверных изменений массы внутренних органов с аналогичными показателями у контрольных крыс.

При изучении влияния испытуемого препарата в дозе 25000,0 мг/кг на морфологию органов подопытных крыс были отмечены следующие гистологические изменения:

Легкие без изменений, стенка альвеол не утолщена, сосуды запустевшие.

В печени:

1. Вакуольная дистрофия отдельных гепатоцитов.
2. Некробиоз отдельных гепатоцитов.

В почках:

1. Зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев (белковый нефроз).

В сердце заметна сглаженность поперечной исчерченности.

В тонком кишечнике незначительная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки.

При исследовании гистологических препаратов от убитых крыс, которым вводили «Ниокситил форте» в дозе 15000,0 мг/кг, выраженных различий по сравнению с предыдущими образцами обнаружено не было.

При исследовании гистологических препаратов от убитых крыс, которым вводили ниокситил форте в дозе 2500,0 мг/кг, были обнаружены:

Легкие без изменений, стенка альвеол не утолщена, сосуды запустевшие.

В сердце заметна сглаженность поперечной исчерченности.

В печени слабо выраженная вакуольная дистрофия гепатоцитов.

В почках:

1. Зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев (белковый нефроз).
2. Некробиоз эпителия почечных канальцев.

В тонком кишечнике гипертрофия бокаловидных клеток.

При исследовании гистологических препаратов от убитых крыс, которым вводили «Ниокситил форте» в дозе 1250,0 мг/кг, выраженных различий по сравнению с предыдущим образцом обнаружено не было.

При изучении местного кожного, кожно-резорбтивного действия и действия на слизистые оболочки

препарата «Ниокситил форте» было установлено:

В первый день наблюдений общее состояние животных первой подопытной группы было удовлетворительным, корм и воду принимали охотно. В состоянии волосяного покрова не было отмечено выраженных изменений. Гиперемии, отека, утолщения кожной складки и расчесов на месте нанесения препарата не наблюдали. Общее состояние животных второй подопытной группы было также удовлетворительным. Действие «Ниокситил форте» на слизистую оболочку глаз у животных характеризовалось почесыванием лапкой глаза, кратковременным смыканием глазной щели (6,3 мин.  $\pm$  1,5 мин.) и слезотечением. Блефароспазм и набухание век отсутствовали. У животных контрольной группы видимых изменений выявлено не было. На третий день наблюдений общее состояние животных первой подопытной группы было без существенных изменений. У животных второй подопытной группы после нанесения препарата «Ниокситил форте» на конъюнктиву правого глаза наблюдалось почесывание лапкой глаза, кратковременное смыкание глазной щели (5,8 мин.  $\pm$  1,2 мин.) и слезотечение. Блефароспазм и набухание век отсутствовали. На пятый день наблюдений общее состояние животных первой подопытной группы было без существенных изменений. У животных второй подопытной группы после нанесения препарата «Ниокситил форте» на конъюнктиву правого глаза наблюдалось почесывание лапкой глаза, кратковременное смыкание глазной щели (5,2 мин.  $\pm$  1,3 мин.). Истечений из глазной щели, где наносили препарат, у подопытных животных зарегистрировано не было. Блефароспазм и набухание век отсутствовали. На десятый день наблюдений общее состояние животных первой подопытной группы было удовлетворительным. Состояние волосяного покрова было удовлетворительное. Гиперемии, отека, утолщения кожной складки и расчесов на месте нанесения препарата не наблюдали. Следовательно, препарат «Ниокситил форте» не проявляет местного раздражающего действия на кожу и кожно-резорбтивного действия. Общее состояние животных второй подопытной группы было также удовлетворительное. Конъюнктивита имела слабо выраженную гиперемии, истечений из глазной щели отмечено не было.

Таким образом, при ежедневном нанесении препарата на конъюнктиву кроликам в течение десяти дней, отмечалось слабое раздражающее действие без нарастающего эффекта. Следовательно, «Ниокситил форте» проявляет слабое раздражающее действие на конъюнктиву.

**Заключение.** Исходя из проведенных исследований, и полученных в результате этого данных, можно заключить, что препарат «Ниокситил форте» по результатам исследования острой токсичности по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу – вещества малоопасные ( $LD_{50}$  более 5000 мг/кг). Микроскопическая картина в органах при введении препарата внутрь в разных дозах указывает на его дозозависимое общетоксическое действие на организм.

Препарат не проявляет местного раздражающего действия на кожу и кожно-резорбтивного действия. Отмечено проявление слабого раздражающего действия на конъюнктиву, без нарастающего эффекта.

**Литература.** 1. Лекарственные средства / М. Д. Машковский [и др.]. – Москва, 2012. – 1216 с. 2. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А.Э. Высоцкий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с. 3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В.П. Фисенко [и др.]. – М., 2000. – 398 с.

Статья передана в печать 12.08.2014 г.

УДК 619: 615.015.8:616-092.9:636.4.083.37

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВАНИИ *BACILLUS SUBTILIS* ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПОРОСЯТ

Стояновский В. Г., Камрацкая О. И., Коломиец И.А., Мацюк О. И., Колотницкий В. А.

«Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологии им. С.З. Гжицкого», г. Львов, Украина

*В статье представлены результаты исследования адаптогенеза иммунных структур кишечника поросят на разных этапах стресс-отъема. Доказано снижение иммунологической адаптации лимфоидного аппарата кишечника животных в период отъема. Приведенные данные о количестве лейкоцитов и составе лейкограммы крови поросят до и после отъема на разных этапах стадии резистентности. Показано, что через 5 суток после отъема в крови поросят изменяется общее количество лейкоцитов за счет уменьшения количества эозинофилов и лимфоцитов. Через 20 суток после отъема величины исследуемых показателей не стабилизируются. Показано, что использование пробиотических препаратов на основе *Bacillus subtilis* - "Витакорм-Мультиспорин", "Витакорм-Био" способствует повышению функциональной активности пейеровых бляшек, лимфатических узелков кишечника поросят опытных групп в период отъема, а также способствует достоверному повышению в крови количества лейкоцитов за счет эозинофилов и нейтрофилов. Показано стимулирующее влияние пробиотиков на основе *Bacillus subtilis* на повышения массы тела животных после отъема, что указывает на профилактику развития стрессовых явлений у поросят.*

*In the article the results of investigation of adaptogenesis of the immune structures of piglets intestine on the different stages of stress-weaning are presented. It was set up, that immunological adaptation of lymphoid barrier of piglets intestine is decreased under the conditions of weaning from sow. In the article the results of investigation of amount of leucocytes and leucogram of piglets blood on the different stages of stress-weaning are presented. It is shown that in a 5 days after weaning in piglets blood the common amount of leucocytes changes due to reduction to the amount of eozynofiles and lymphocytes. These investigated indexes are not stabilized in a 20 days after weaning. Use of probiotics -*