

Л.Н. Прибыш // *Ветеринарная медицина Беларуси*. – 2004. – №4. – С. 5–6. 5. Панин, А. Н. *Состояние и перспективы совершенствования специфической профилактики пастереллеза животных* / А. Н. Панин, Р. В. Душук // *Сб. науч. тр. / Всерос. гос. НИИ контроля, стандартизации и сертификации вет. препаратов – Центр качества вет. препаратов и кормов*. – Москва, 2001. – Т. 62. – С. 27 – 35. 6. Пастереллез // Мишанин Ю. Ф. *Справочник по инфекционным болезням животных*. – Ростов на Дону: МарТ, 2002. – С. 262 – 263. 7. Поллюс, Марк. *Вспышка респираторной инфекции в стаде молочного крупного рогатого скота* / Поллюс Марк, Гранжан Бернар // *Ветеринар*. – 2003. – № 5. – С. 4 – 5. 9. Селиверстов, В.В. *Пастереллезы животных* / Селиверстов В.В. // *Ветеринария*. – 2003. – №10. – С. 3–5. 10. Dyer, N. W. *Pneumonic pasteurellosis associated with Pasteurella haemolytica serotype A6 in American bison (Bison bison)* / N. W. Dyer, A. C. S. Ward // *J. veter. diagnostic Investig.* – 1998. – Vol. 10, N 4. – P. 360-362.

Статья передана в печать 3.01.2011 г.

УДК 619:615.284

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АНТГЕЛЬМИНТНОГО ПРЕПАРАТА СУСПЕНЗИЯ «ТРИКЛАФЕН»

Баркалова Н.В., Петров В.В.

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

Проведено определение токсикологических свойств антагельминтного препарата суспензия «Триклафен». В результате испытаний установлено, что препарат относится к IV классу опасности – вещества малоопасные.

The definition of toxicological properties of anthelmintic preparation «Triclafen» has been carried out. As a result of tests it has been established that the preparation concerns to IV class of danger – substances not very dangerous.

Введение. Исследованиям по токсикологической оценке подлежат все новые химические препараты (включая многокомпонентные) и новые вещества, применяемые в ветеринарии.

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 «хронической» токсичности при повторном длительном введении (продолжительность введения определяется предполагаемым курсом клинического применения).

Цель исследования – разработать комплексный антгельминтный препарат – суспензия «Триклафен».

Задачи исследования:

1. Изучение острой токсичности суспензии «Триклафен» на лабораторных животных;
2. Изучение хронической токсичности суспензии «Триклафен» на лабораторных животных;
3. Изучение действия препарата на изменения в органах лабораторных животных.

Материалы 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 в соответствии с методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов [1, 3] а так же «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2, с. 105-113].

Изучение острой токсичности проводили на семи группах клинически здоровых белых мышей – шести подопытных и одной контрольной массой 20-24 грамма, и на десяти группах клинически здоровых лабораторных крыс – девяти подопытных и одной контрольной массой 200,0-240,0 граммов. В опыте были использованы особи обоего пола.

Животные содержались на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к корму и питьевой воде. Перед началом исследований животные всех групп, задействованных в опыте, были выдержаны в клетках с целью адаптации в течение семи суток. За это время мыши и крысы находились под тщательным наблюдением, при этом ежедневно учитывали общее состояние, реакцию на внешние раздражители, прием корма и воды, естественные отправления.

При изучении острой токсичности на мышах им натошак в желудок вводили по 0,5 мл (25000,0 мг/кг), 0,25мл (12500,0 мг/кг), 0,25 мл исследуемого препарата, разбавленного очищенной водой в соотношении 1:1 (6250,0 мг/кг), 0,25 мл препарата в разведении с очищенной водой 1:4 (3125,0 мг/кг), 0,25 мл препарата, в разведении с очищенной водой 1:8 (1562,5 мг/кг), 0,25 мл препарата в разведении с очищенной водой 1: 16, что соответствует 781,25 мг/кг массы животного. Мышам седьмой (контрольной) группы ввели натошак в желудок по 0,5 мл очищенной воды. Препарат вводили с помощью шприца с наплавленной оливой.

Крысам были введены следующие дозы препарата: 25000,0 мг/кг, 20000,0 мг/кг, 17500,0 мг/кг, 15000,0 мг/кг, 12500,0 мг/кг, 10000,0 мг/кг, 7500,0 мг/кг, 5000,0 мг/кг и 2500,0 мг/кг. Крысам десятой группы вводили натошак в желудок по 5,0 мл очищенной воды. Препарат вводили с помощью зонда.

Кормление животных производили через 3 часа после введения препарата. Срок наблюдения за подопытными животными составлял не менее 14 суток после затравки. При наблюдении за животными регистрировали их внешний вид, поведение (возбуждение или угнетение), 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. Для вычисления ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ на каждую испытываемую дозу использовали по 10 животных для мышей и по 6 животных для крыс [4, 5].

При изучении подострой токсичности мышам подопытных групп в течение семи дней ежедневно один раз в день вводили в желудок натошак суспензию «Триклафен» в дозе 0,25 мл, предварительно растворенную в очищенной воде в нарастающих дозах, первой группе – 539,06 мг/кг или 0,02 г/кг по АДВ. Доза 539,06 мг/кг составляет 10% от средней летальной дозы, второй – 1078,12 мг/кг, третьей – 1617,18 мг/кг, четвертой – 2156,24 мг/кг, пятой – 3234,36 мг/кг, шестой – 4312,48 мг/кг. Мышам седьмой (контрольной) группы вводили очищенную воду в дозе 0,25 мл на животное один раз в день в течение семи дней. За животными вели наблюдение.

Крысам в течение семи дней вводили следующие дозы: 1100,0 мг/кг, 2200,0 мг/кг, 4400,0 мг/кг, 8800,0 мг/кг. Крысам контрольной группы вводили очищенную воду в дозе 2,0 мл на животное один раз в день в течение семи дней [7, с. 111-113, 527-534; 8, с. 12-19].

Результаты исследований. При изучении острой токсичности мыши первой (100%), второй (90%) и третьей групп (80%), а крысы первой (100%), второй (100%) и третьей групп (83,3%) пали в разное время наблюдения. У некоторых животных смерть наступала в течение первых суток эксперимента при явлениях угнетения, одышки и асфиксии.

Испытания показали, что у группы мышей, которым вводили препарат в дозе 25000,0 мг/кг массы спустя 20 минут после введения наблюдались атаксия, ослабление реакции на внешние раздражители, угнетение, одышка, у отдельных особей отмечались судороги и пенные истечения из носовых отверстий. В течение двух суток пало 100% мышей (80% в течение первых суток и оставшиеся 20% спустя сутки).

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших лабораторных животных отмечались отек легких, дистрофия печени, миокарда, серозный отек подкожной клетчатки.

У группы крыс, которым вводили препарат в дозе 25000,0 мг/кг массы спустя 5 минут после введения наблюдались атаксия, ослабление реакции на внешние раздражители, угнетение и одышка. При патологоанатомическом вскрытии трупов павших лабораторных животных отмечались гиперемия легких, дистрофия печени, почек. В почках наблюдали явления венозной гиперемии.

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.

Расчет параметров острой токсичности препарата методом Г.Н. Першина показал, что при энтеральном однократном введении мышам ЛД₅₀ составляет 5390,6 мг/кг, для крыс – 11475,0 мг/кг массы животного.

По результатам изучения острой токсичности препарата при энтеральном введении можно заключить, что доза препарата 781,25 мг/кг для мышей, 2500,0 мг/кг для крыс является минимальной пороговой дозой.

Результаты изучения влияния суспензии «Триклафен» на подопытных животных в остром эксперименте представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Влияние суспензии «Триклафен» на мышей при энтеральном однократном введении

Доза, мг/кг, путь введения	Количество выживших мышей	Количество павших мышей	Гибель мышей, %
25000,0 мг/кг, в желудок	0	10	100
12500,0 мг/кг, в желудок	1	9	90
6250,0 мг/кг, в желудок	2	8	80
3125,0 мг/кг, в желудок	6	4	40
1562,5 мг/кг, в желудок	8	2	20
781,25 мг/кг, в желудок	10	0	0

Таким образом, следует, что препарат суспензия «Триклафен» производства ООО «Рубикон» в дозе 25000,0 мг/кг вызвал гибель 100%, 12500,0 мг/кг – 90%, 6250,0 мг/кг – 80%, 3125,0 мг/кг – 40%, 1562,5 мг/кг – 20% подопытных лабораторных животных при однократном введении в желудок. В дозе 781,25 мг/кг массы животного препарат не вызывает летального исхода у подопытных животных. ЛД₅₀ составляет 5390,6 мг/кг.

Таблица 2 - Влияние суспензии «Триклафен» на крыс при энтеральном однократном введении

Доза, мг/кг, путь введения	Количество выживших крыс	Количество павших крыс	Гибель крыс, %
20000,0; в желудок	0	6	100
17500,0; в желудок	1	5	83,3
15000,0; в желудок	2	4	66,7
12500,0; в желудок	2	4	66,7
10000,0; в желудок	4	2	33,3
7500,0; в желудок	4	2	33,3
5000,0; в желудок	5	1	16,7
2500,0; в желудок	6	0	0

Как видно из таблицы 2, препарат суспензия «Триклафен» в дозе 20000,0 мг/кг вызвал гибель 100 %, 17500,0 мг/кг – 83,3 %, 15000,0 мг/кг и 12500,0 мг/кг – 66,7 %, 10000,0 мг/кг и 7500,0 мг/кг – 33,3 %, 5000,0 мг/кг – 16,7 % подопытных лабораторных животных при однократном введении в желудок. В дозе 2500,0 мг/кг массы животного препарат не вызвал летального исхода у подопытных животных. ЛД₅₀ составила 11475,0 мг/кг.

После окончания эксперимента по три крысы из каждой группы было подвергнуто эвтаназии и патологоанатомическому вскрытию. При вскрытии крыс из контрольной и из 6-9 подопытных групп видимых изменений со стороны внутренних органов обнаружено не было. При вскрытии животных был произведен отбор органов для гистологического исследования.

При проведении подострой токсичности препарата на мышах суспензия «Триклафен» в дозе 1617,18 мг/кг вызывала явления одышки и гибель 10% мышей, 2156,24 мг/кг – 40%, 3234,36 мг/кг – 60%, 4312,48 мг/кг – гибель всех мышей (100%). Среднесмертельная доза при изучении подострой токсичности суспензии «Триклафен» составила 2757,3 мг/кг.

При проведении подострой токсичности препарата на крысах суспензия «Триклафен» в дозе 2200,0 мг/кг вызывала гибель 16,7%, 4400,0 мг/кг – 66,7%, 8800,0 мг/кг – 100% животных. Среднесмертельная доза при изучении подострой токсичности суспензии «Триклафен» составила 4123,3 мг/кг.

Результаты изучения влияния суспензии «Триклафен» на подопытных животных при изучении подострой токсичности представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 - Влияние суспензии «Триклафен» на мышей при энтеральном семидневном введении

Доза, мг/кг, путь введения	Количество выживших мышей	Количество павших мышей	Гибель мышей, %
539,06, в желудок	10	0	0
1078,12, в желудок	10	0	0
1617,18, в желудок	9	1	10
2156,24, в желудок	6	4	40
3234,36, в желудок	4	6	60
4312,48, в желудок	0	10	100

Таблица 4 - Влияние суспензии «Триклафен» на крыс при энтеральном семидневном введении

Доза, мг/кг, путь введения	Количество выживших крыс	Количество павших крыс	Гибель крыс, %
1100,0; в желудок	6	0	0
2200,0 ; в желудок	5	1	16,7
4400,0; в желудок	2	4	66,7
8800,0; в желудок	0	6	100

В связи с тем, что основными органами выведения являются почки и печень, то для более подробного уточнения действия испытуемого лекарственного средства на организм подопытных крыс нами был проведен мониторинг массы вышеуказанных органов, а также сердца. По окончании опыта после эвтаназии было произведено патологоанатомическое вскрытие животных из контрольной и подопытных групп с отбором и определением массы органов. Взвешивание внутренних органов животных подопытных групп проводилось после падежа не позднее, чем за 3-5 часов до патологоанатомического вскрытия, а также в конце опыта после эвтаназии. Результаты исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Масса внутренних органов крыс при введении им суспензии «Триклафен»

Группы животных	Массы органов		
	Сердце	Печень	Почки
<i>Контроль</i>	1,42 ± 0,03	10,04 ± 0,09	4,02 ± 0,04
<i>Опыт 1</i>	1,35 ± 0,04	10,17 ± 0,36	3,89 ± 0,07
<i>Опыт 2</i>	1,31 ± 0,05	9,94 ± 0,36	3,91 ± 0,04
<i>Опыт 3</i>	1,39 ± 0,04	10,09 ± 0,24	3,94 ± 0,06
<i>Опыт 4</i>	1,35 ± 0,02	9,77 ± 0,15	3,90 ± 0,06

Как видно из таблицы 5, применение подопытным животным суспензии «Триклафен» не вызывает достоверных изменений массы внутренних органов с аналогичными показателями у контрольных крыс.

При изучении влияния испытуемого препарата в дозе 5 мл на морфологические изменения в органах подопытных крыс были отмечены следующие гистологические изменения:

На гистологических препаратах, изготовленных из печени, отмечены

1. Зернистая дистрофия гепатоцитов;
2. Местами нарушено балочное строение в печеночных дольках.

На гистологических препаратах, изготовленных из селезенки, отмечены признаки венозной гиперемии.

На гистологических препаратах, изготовленных из сердца, отмечались:

1. Гиперемия сосудов;
2. Отек между волокнами;
3. Поперечная исчерченность сглажена;
4. Местами волокна разорваны.

На гистологических препаратах, изготовленных из почек, наблюдали следующую картину:

1. Гиперемия сосудов;
2. Кровоизлияния;

3. Белковый нефроз;
4. Некроз эпителия почечных канальцев. Канальцы сжаты, просветы их увеличены, отдельные клубочки разрушены.
5. В отдельных неразрушенных канальцах в эпителиоцитах выявлена их зернистая дистрофия, обнаружены скопления белковых масс в просвете канальцев;
6. Архитектоника почечных телец значительно не нарушена.

На гистосреззах, изготовленных из легких, обнаружено, что

1. Стенки альвеол истончены, местами разорваны с образованием полостей.
2. Гиперемия сосудов.

При введении подопытным животным препарата в дозе 1 мл гибели их не наступало, но процесс сопровождался следующими патологическими изменениями:

В печени отмечались:

1. Гиперемия сосудов;
2. Зернистая дистрофия гепатоцитов;
3. Местами деструкция балочного строения.

В почках отмечены:

1. Зернистая дистрофия эпителия извитых почечных канальцев;
2. Гиперемия сосудов.

В легких:

1. Гиперемия сосудов;
2. Небольшие участки с разрывами стенок альвеол.

В селезенке и в сердце отклонений от нормальной гистологической картины не обнаружено [6].

Заключение. Исходя из проведенных исследований и полученных в результате этого данных можно заключить, что препарат суспензия «Триклафен» по результатам исследования острой токсичности относится к IV группе – веществ малоопасные. Однако препарат оказался более токсичным для мышей, чем для крыс: ЛД₅₀ для мышей составила 5390,6 мг/кг, для крыс – 11475,0 мг/кг. Указанная тенденция прослеживается и при определении подострой токсичности препарата: ЛД₅₀ для мышей составила 2757,3 мг/кг, для крыс – 4123,3 мг/кг. Микроскопическая картина в органах при введении препарата внутрь в разных дозах указывает на его дозозависимое общетоксическое действие на организм.

Литература. 1. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А.Э. Высоцкий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с. 2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В.П. Фисенко [и др.]. – М., 2000. – 398 с. 3. Тишков, А.И. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных / А.И. Тишков, И.Н. Аргунов, Н.И. Ляшко. – Воронеж, 1987. – 22 с. 4. Токсикологическая оценка нового комплексного ветеринарного препарата / М.П. Кучинский [и др.]. // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. – 2008. - № 3. – С. 52-61. 5. Финогенов, А.Ю. Химико-токсикологическая оценка препарата эввикар / А.Ю. Финогенов, Е.Г. Финогенова // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. – 2008. - № 2. – С. 54-59. 6. Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / А.В. Жаров [и др.]. – 4-е изд., перераб и доп. – М.: Колос, 2003. – 568 с. 7. Hedrich J. Hans. The laboratory mouse / Hans J. Hedrich, G. Bullock. - Elsevier Inc., 2004. – 600 p. 8. Suckow, A. Mark. The laboratory rat / Mark A. Suckow, Steven H. Weisbroth, Craig L. Franklin. – Elsevier Inc., 2006. – 883 p.

Статья передана в печать 3.01.2011 г.

УДК: 619:616.1/4:615.28:636.2.053

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ЖИДКОСТЕЙ – НОВАЯ ОБЛАСТЬ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Богомольцева М.В., Корикова С.И., Москалева М.В., Скурьят А.И.

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

Электрохимическая активация – это метод обработки воды или минерализованных растворов солей в анодной или катодной камере электрохимического реактора. Растворы, образующиеся в результате такой обработки – анолит и католит, находятся в метастабильном состоянии, проявляют повышенную реакционную способность. Применение электроактивированных растворов позволяет уменьшить либо полностью исключить расход дорогостоящих химических реагентов и одновременно увеличить эффективность процессов, для которых предназначены данные растворы.

The electrochemical activation is a method of processing of water or mineralized solutions of salts in the anod or katod chamber of electrochemical reactor. The solutions formed as a result of such processing - anolit and katolit, are in metastabile condition and show the increased reactionary ability. The application of the electroactivated solutions allows completely to reduce, or to exclude the charge expensive chemical reagents and simultaneously to increase efficiency of processes, for which the given solutions intended.

Введение. Термин «электрохимическая активация» был предложен В.М. Бахиром в 1975 году для определения процесса получения и технологии применения электрохимически активированных растворов [2]. В 1985 году электрохимическая активация официально была признана в СССР самостоятельным научно-техническим направлением [7]. Основой процессов электрохимической активации жидкостей являются процессы перемещения ионов в пространстве между электродами и электродные процессы, в основе которых лежит процесс электролиза.

Активация жидкостей позволяет без применения химических реагентов изменять кислотно-основные, окислительно-восстановительные и каталитические свойства водных растворов.

Под действием электрического поля происходит изменение свойств и состава жидкостей (химического состава, концентрации ионов водорода - рН, окислительно-восстановительного потенциала (ОВП), микрокластерной структуры)[1]. В результате этих изменений вода или растворы солей переходят в активированное состояние и проявляют при этом в течение нескольких десятков часов повышенную