

вотных отрицает состояние здорового стада (эпизоотия). В свою очередь животные, перенесшие эпизоотию, приобретают новые свойства невосприимчивости, отрицающие эпизоотию (отрицание отрицания). В процессе отрицания и отрицания отрицания ясно видна преемственность, связь нового со старым. У животных в каждой новой стадии развития эпизоотии на основе старого возникают новые свойства. Развитие эпизоотии в конечном счете имеет прогрессивный характер, так как животные приобретают новые биологические свойства (иммунитет).

Необходимо дальнейшее, более подробное изучение законов о переходе количества в качество, о единстве и борьбе противоположностей и отрицания отрицания в течении и развитии эпизоотий. Такую задачу автор ставит перед собой в следующей работе.

## ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕОМИЦИНА И ТЕТРАЦИКЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАРАТИФОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. Д. ЧЕРНИГОВ

Для лечения и профилактики паратифа у молодняка различных видов животных и птиц применяют антибиотики, причем наиболее эффективными оказались неомидин и препараты тетрациклинового ряда.

В литературе имеется ряд сообщений об эффективном действии неомидина и тетрациклина при лечении паратифа у молодняка различных видов животных (В. А. Фортушный, П. Н. Шмидов, 1965; Н. П. Зеленская, 1963; И. И. Котенко, 1962, и др.) и на возбудителя инфекции *in vitro* (Л. М. Фомина, 1961; И. П. Завьялов, 1965, и др.). Влияние неомидина и тетрациклина на инфекционный процесс в период применения этих антибиотиков изучено недостаточно. Не ясно также, как долго сохраняется возбудитель паратифа в организме животных, которым вводили антибиотики с целью лечения и профилактики. В связи с этим мы изучали влияние неомидина и тетрациклина на динамику инфек-

ционного процесса при экспериментальном паратифе у кроликов.

Под опыт брали 45 кроликов весом 2—2,5 кг, которых распределили на семь групп. В первой, второй, третьей и четвертой группах было по 9 животных, а в пятой, шестой и седьмой — по 3.

Кроликам первой группы вводили неомидин, разведенный в 0,5%-ном растворе новокаина, животным второй группы — препарат тетрациклина «Тетрациклин гидрохлорид для внутримышечного введения» в 2%-ном растворе новокаина. Оба антибиотика инъецировали внутримышечно попеременно в правое или левое бедро и в лопатку за день до заражения и в течение 14 дней после заражения 2 раза в сутки (утром и вечером) в дозе по 20 000 ЕД на 1 кг веса.

Кроликов третьей группы лечили неомидином, четвертой — тетрациклином при появлении клинических признаков болезни. Антибиотики вводили по указанной методике в течение 15 суток со дня начала лечения независимо от общего состояния животных. Кроликам пятой группы вводили только неомидин, шестой — тетрациклин в течение 15 дней, так же как и животным других групп (контроль антибиотиков). Животных седьмой группы только заражали. Относительно большую дозу антибиотиков и двукратное введение их с интервалом в 12 часов мы применяли для того, чтобы обеспечить постоянное пребывание этих препаратов в организме кроликов в период развития инфекционного процесса и иммунитета (14 дней).

Кроликов первой, второй, третьей, четвертой и седьмой групп заражали смывом суточной агаровой культуры возбудителя паратифа свиней *Sal. suispestife* (штамм 203/13), содержащим 2 млрд. микробных тел в 1 мл. Культуру вводили подкожно по 0,5 мл и внутривенно в дозе 0,2 мл. Перед заражением проверяли чувствительность штамма 203/13 к неомидину и тетрациклину методом серийных разведений: антибиотики обладали бактериостатическим действием в концентрации 0,64—1,37 единицы в 1 мл.

Для изучения морфологических изменений и распространения возбудителя в организме часть кроликов из всех групп периодически убивали и проводили подробное патологоанатомическое вскрытие. Из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга убитых и пав-

ших животных делали посевы на питательные среды (МПБ и МПА).

Концентрацию антибиотиков в крови кроликов не определяли, так как из наставлений по применению этих препаратов известно, что при внутримышечном введении неомицина больше всего его (6—12 ЕД) в крови бывает через час после введения и сохраняется в организме в течение 12 часов в концентрациях, достаточных для проявления антибактериального действия.

В результате проведенных исследований установлено следующее. Все кролики седьмой группы (контроль заражения) заболели на 4—8-й день после заражения. Заболевание сопровождалось угнетением и полным отказом от корма. Животные этой группы пали. При патологоанатомическом вскрытии у всех трупов обнаружены на месте введения культуры (в области правого бедра) серозно-геморрагический отек, серозно-геморрагический лимфоденит регионарного лимфоузла, дистрофия и мелкие серые узелки в печени; селезенка септическая, брыжеечные лимфоузлы увеличены в 4 раза. Из крови сердца, из селезенки, печени и костного мозга выделен возбудитель паратифа.

У кроликов первой группы, которым вводили неомицин за сутки до заражения с профилактической целью и в течение 14 дней после заражения, клинического проявления паратифа не наблюдалось. У кроликов, убитых через 6—10 и 27 дней после заражения, видимых морфологических изменений на месте введения культуры возбудителя паратифа и неомицина, а также в паренхиматозных органах не было. Из крови сердца, из селезенки, печени и костного мозга выделить возбудителя паратифа не удалось. Однако на 7-й и 8-й день после заражения внезапно пали 2 кролика из этой группы при следующих обстоятельствах: через 1—2 минуты после очередного введения неомицина на 8-й и 9-й день у кроликов появилось сильное возбуждение (животные быстро бегали по клетке). Такое состояние продолжалось в течение 2—3 минут, после чего наступало резкое угнетение: кролики лежали и периодически подергивали конечностями. Через 10—20 минут они погибли. Необходимо отметить, что до введения неомицина общее состояние кроликов было нормальным: животные двигались и хорошо поедали корм. При вскрытии трупов пав-

ших кроликов обнаружено значительное увеличение регионарного правого подколенного лимфоузла. Реакция на месте введения культуры сильно выражена в виде серозно-геморрагического отека подкожной и мышечной клетчатки. Селезенка незначительно увеличена. Из селезенки, печени и костного мозга одного кролика, а также из селезенки и костного мозга другого выделен возбудитель паратифа.

Внезапное заболевание и гибель двух кроликов этой группы можно объяснить, очевидно, побочным действием неомицина.

У кроликов второй группы, которым вводили тетрациклин с профилактической целью за сутки до заражения и в течение 14 дней после заражения, клинических признаков заболевания также не наблюдалось ни в период применения этого антибиотика, ни в течение 7 дней после прекращения дачи препарата. У кроликов, убитых через 6 и 20 дней после заражения, на месте введения тетрациклина обнаружен серозно-воспалительный отек и участками некроз мышечной ткани. У кроликов, убитых через 6 дней после заражения, кроме этого, на месте введения возбудителя паратифа было фибринозное воспаление подкожной клетчатки. Из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга всех кроликов возбудитель паратифа не выделен.

Для изучения возможности повторного заражения животных в период применения антибиотиков мы заразили пять кроликов из этой группы повторно через 7 дней после первичного заражения. Культуру возбудителя вводили трем кроликам подкожно по 0,5 мл и двум — внутривенно по 0,2 мл. В это время кроликам продолжали вводить тетрациклин в течение 6 дней после повторного заражения. При наблюдении за кроликами в период применения антибиотика (6 дней) и в течение 7 дней после прекращения дачи этого препарата клинических признаков заболевания не обнаружено. Животные были подвижны и хорошо поедали корм. Однако при очередном введении тетрациклина через 6 часов после повторного заражения у всех 5 кроликов появилась резко выраженная реакция: через 0,5—1 минуту после введения антибиотика появлялись судорожные сокращения мышц задних конечностей, а затем спины. Так продолжалось в течение 1—2 минут, после чего наступал период сильного возбуждения: кролики

быстро бегали по клетке и делали резкие прыжки. Через 1—2 минуты наступало полное расслабление мышц. Постепенно общее состояние кроликов улучшалось и через 5—8 минут приходило к норме: кролики были подвижны и хорошо поедали корм. Случаев гибели не наблюдалось. У кроликов, убитых через 4 и 13 дней после повторного заражения, на месте введения тетрациклина был воспалительный отек размером 3×3 см и участки некроза мышц. Селезенка — септическая, и в печени большое количество мелких серых узелков. Из селезенки, печени и костного мозга всех кроликов выделен возбудитель паратифа.

У кроликов третьей группы клинические признаки заболевания начали появляться на 5-й день после заражения и быстро прогрессировали. Этим животным мы начали лечить неомицином в период максимального развития болезни (через 7 дней после заражения). На 2-й день лечения заметного улучшения общего состояния у животных не наблюдалось. На 3-й день один кролик пал, а у остальных наступило улучшение общего состояния. Кролики стали самостоятельно подниматься на ноги, некоторые много пили. На 4-й день они стали подвижны, пили много воды, у некоторых появился аппетит. На 5-й день наступило клиническое выздоровление: кролики были подвижны и хорошо поедали корм. При дальнейшем наблюдении в период лечения (14 дней) и в течение 5 дней после окончания лечения клинических признаков заболевания не наблюдалось.

В первый день выздоровления одного кролика убили. При осмотре тушки и внутренних органов обнаружена реакция на месте введения культуры возбудителя в виде серозного воспалительного отека клетчатки. Селезенка незначительно увеличена, серозно воспалены брыжеечные лимфатические узлы. При бактериологическом исследовании выделен возбудитель паратифа только из печени.

Через 9 дней после клинического выздоровления всех оставшихся кроликов этой группы убили. При осмотре тушек и органов видимых изменений не найдено. Посевы из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга всех кроликов были стерильными.

Для изучения влияния неомицина на динамику инфекционного процесса при реинфекции повторно заразили трех кроликов этой группы через 5 дней после кли-

нического выздоровления. Во время заражения и в течение 5 дней после него кроликам продолжали вводить неомидин. На 2-й день после заражения все кролики заболели, а на 3-й — два из них пали. Из печени и костного мозга этих животных выделен возбудитель паратифа. На 4-й день третий кролик выздоровел. За этим кроликом вели наблюдение в течение 12 дней после повторного заражения, а затем убили. Клинических признаков заболевания в этот период не наблюдалось. Видимых морфологических изменений в органах и тканях не обнаружено. Посевы из крови сердца, из селезенки, печени и костного мозга были стерильными.

У кроликов четвертой группы клинические признаки заболевания начали проявляться на 3—4-й день после заражения, болезнь протекала в тяжелой форме: животные лежали, не принимали корм и воду. В 1-й день лечения тетрациклином по вышеуказанной методике у 2 кроликов через 0,5—1 минуту после введения антибиотика возникла сильная реакция, которая сопровождалась сильным беспокойством в течение 2—3 минут, а затем наступил шок, и кролики пали. При вскрытии трупов обнаружены патологоанатомические изменения в селезенке, печени и лимфоузлах, характерные для паратифозной инфекции. Из селезенки, печени и костного мозга выделен возбудитель паратифа. На 2-й день лечения пали еще 3 кролика и на третий — 1. У остальных наступило улучшение на 3-й день лечения, они стали подвижны и много пили. Выздоровели через 4 дня.

Для изучения возможности повторного заражения животных в период лечения антибиотиками оставшихся в живых 3 кроликов заразили повторно через 5 дней после выздоровления. В период заражения и в течение 5 дней после повторного заражения животным вводили тетрациклин. Наблюдали за кроликами в течение 14 дней после повторного заражения. Клинических признаков заболевания у всех кроликов не отмечено. Однако у одного кролика на 2-е и 3-и сутки, а у другого только на 3-и после повторного заражения через 0,5—1 минуту после очередного введения тетрациклина наблюдалось сильное беспокойство в течение 2—8 минут, затем полное расслабление мышц. Через 5—8 минут они постепенно приходили в нормальное состояние. Через 14 дней после повторного заражения кроликов убили. При осмотре внутренних органов и тушек обна-

ружены в печени отдельные мелкие узелки, селезенка незначительно увеличена. На месте введения тетрациклина — серозно-воспалительный отек и некроз мышц. Из селезенки и печени всех кроликов выделен возбудитель паратифа.

У кроликов пятой группы, которым вводили только неомицин в течение 15 дней, общее состояние было хорошее. Через 7 дней после начала введения неомицина убили одного кролика, а через 15 дней — двух. При осмотре тушек и внутренних органов каких-либо видимых изменений не наблюдалось.

У кроликов шестой группы, которым вводили только тетрациклин в течение 15 дней, общее состояние было также хорошее в течение всего периода наблюдения и только у 2 кроликов через 0,5—1 минуту после очередного введения тетрациклина на 12-й день применения препарата была сильная реакция, такая же, как и у отдельных животных четвертой группы. Через 7 дней после начала введения тетрациклина убили одного кролика, а через 15—двух. При осмотре тушек и внутренних органов обнаружены во всех случаях на месте введения антибиотика воспалительный отек и некроз мышц, желтушность мышечной ткани, почек и моча в мочевом пузыре.

Анализ проведенных исследований показывает, что неомицин и тетрациклин при введении кроликам за день до заражения и в течение 14 дней после него два раза в сутки в дозе 20 000 ЕД на 1 кг веса предупреждают развитие у них паратифозной инфекции. По-видимому, указанные препараты препятствуют проникновению микробов в кровь, селезенку, печень и костный мозг. При повторном заражении кроликов, которым вводили тетрациклин, через 7 дней после первого заражения возбудитель паратифа выделялся из селезенки, печени и костного мозга через 4—13 дней после заражения. Клинических признаков заболевания и характерных для паратифа патологоанатомических изменений не отмечено. Очевидно, длительное применение (7 дней) антибиотиков в сравнительно большой дозе снижает защитные свойства организма, и микробы проникают в паренхиматозные органы, но вызывать септический процесс не могут.

Неомицин, применяемый в дозе 20 000 ЕД на 1 кг веса два раза в сутки для лечения кроликов, больных

паратифом в тяжелой форме, оказал хорошее терапевтическое действие (из 9 животных выздоровело 8). Полное клиническое выздоровление у животных наступило через 4 дня лечения. Тетрациклин, примененный для лечения паратифа у кроликов таким же методом, оказывал гораздо худшее терапевтическое действие: из 9 леченых животных пало 6. В первый день клинического выздоровления у животных, леченных неомицином, сохраняются еще незначительные морфологические изменения, характерные для паратифа, и из печени выделяется возбудитель. Через 9 дней после клинического выздоровления кроликов возбудителя паратифа из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга выделить не удалось.

При повторном заражении (реинфекция) через 5 дней после выздоровления в период применения антибиотиков все кролики, которых лечили неомицином, заболели и 2 из 3 пали. У животных, которых лечили тетрациклином, клинических признаков заболевания не наблюдалось. Через 12 дней после повторного заражения у выздоровевшего кролика, которого лечили неомицином, посевы из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга были стерильными. А через 14 дней после повторного заражения у кроликов, леченных тетрациклином, выделен возбудитель паратифа из селезенки и печени.

Тетрациклин и в меньшей степени неомицин оказывали побочное действие при двукратном применении в дозе 20 000 ЕД на 1 кг веса с целью профилактики и лечения экспериментальной паратифозной инфекции. Оно проявлялось следующими признаками: через 0,5—2 минуты после очередного введения антибиотика у кроликов наблюдалось сильное возбуждение (животные быстро бегали по клетке, внезапно подпрыгивали и кричали), которое продолжалось 2—5 минут. После этого наступало полное расслабление мышц, животные лежали как мертвые 5—20 минут, после чего они приходили в нормальное состояние или гибли.

Побочное действие неомицина мы наблюдали только у двух кроликов, которым этот антибиотик применяли с профилактической целью, на 7-й и 8-й день после заражения и на 8-й и 9-й день введения препарата. Побочные явления, очевидно, обусловлены взаимодействием неомицина с возбудителем паратифа в организме,

в результате чего возникает обострение инфекционного процесса. Подтверждается это тем, что, во-первых, у кроликов, которым вводили только неомидин, подобных явлений не было и, во-вторых, из селезенки, печени и костного мозга кроликов с сильной реакцией выделен возбудитель паратифа, что указывает на обострение инфекции. О возможности такого побочного действия антибиотиков при других инфекциях указывает также З. В. Ермольева (1965).

Побочные действия тетрациклина мы наблюдали у 11 кроликов: у 5, которым применяли этот препарат с профилактической целью, реакция была на 8-й день введения антибиотика через 6 часов после повторного заражения; у 2 кроликов — в первый день лечения; у 2 — на 12-й и 13-й день лечения и на вторые и третьи сутки после повторного заражения; у 2 кроликов, получавших только тетрациклин, — на 12-й день введения препарата.

Кроме того, у всех кроликов, которым вводили препарат тетрациклина в 2%-ном растворе новокаина, на месте введения антибиотика была сильная реакция. В первые 5—6 дней введения препарата (3—4 раза в одно и то же место) эта реакция проявлялась инфильтрацией подкожной клетчатки и мышечной ткани. При последующих введениях (на 7-й день) на месте введения возникал воспалительный отек и участками — некроз мышечной ткани. Такая реакция сохранялась при дальнейшем введении антибиотика и в течение 7 дней после прекращения инъекции.

Объяснить механизм побочного действия тетрациклина чрезвычайно трудно без дополнительных опытов. Можно предположить, что длительное применение этого антибиотика в относительно больших дозах может вызвать состояние аллергии, что и наблюдалось у двух кроликов, которым вводили только тетрациклин на 12-й день. Появление реакций у повторно зараженных кроликов и у животных с тяжелым течением паратифа говорит о том, что аллергия, очевидно, обуславливается наличием инфекционного процесса в организме и бурным взаимодействием антибиотика и возбудителя.

## **Выводы**

1. Неомицин и тетрациклин, введенные кроликам за день до заражения и в течение 14 дней после заражения 2 раза в сутки в дозе 20 000 ЕД на 1 кг веса, предупреждают развитие паратифозной инфекции, вызванной относительно большой массой возбудителя.

2. Неомицин, применяемый в дозе 20 000 ЕД на 1 кг веса 2 раза в сутки для лечения кроликов, больных паратифом в тяжелой форме, оказал хорошее лечебное действие: из 9 больных животных вылечено 8. Полное клиническое выздоровление у животных наступило через 4 дня. Тетрациклин, применяемый таким же методом для лечения аналогичных животных, оказывал гораздо худшее терапевтическое действие: из 9 леченых пали 6 кроликов.

3. Тетрациклин и неомицин, применяемые 2 раза в сутки в дозе 2000 ЕД на 1 кг веса с целью лечения и профилактики паратифа, могут вызвать у отдельных животных побочные явления, которые проявляются в начале сильным возбуждением, а затем полным расслаблением мышц.

## **ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЦИКЛИНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРОЛИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАРАТИФОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**В. Д. ЧЕРНИГОВ, Н. Д. БИРКАН**

В ветеринарной практике широко применяются антибиотики с целью профилактики и лечения животных при различных инфекционных заболеваниях, в том числе и при паратифозной инфекции. Об эффективности антибиотиков для профилактики и терапии этой инфекции у молодняка различных видов животных в литературе имеется достаточно данных, но механизм действия препаратов остается мало изученным.

В устойчивости организма к различным заболеваниям, в том числе и к инфекционным, первостепенную роль играет ретикуло-эндотелиальная система, так как