

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА И ПРОДОВОЛЬ-
СТВИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Применение метода непрямой
электрохимической детоксикации
при желудочно-кишечных болезнях
телят и поросят.**

(теоретическое обоснование, методика получения и применения)

**Учебно-методическое пособие для студентов факультета ветеринар-
ной медицины, ветеринарных специалистов и слушателей ФПК**

ВИТЕБСК 2001

Учебно-методическое пособие подготовили:

С.С. Абрамов – доктор ветеринарных наук, профессор;
А.А. Белко – кандидат ветеринарных наук, доцент;
Ю.К. Ковалёнок – кандидат ветеринарных наук, доцент;
А.А. Мацинович – ассистент;
В.В. Великанов – ассистент;
В.В. Петров – ассистент.
Д.Д. Морозов – аспирант.

(Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины)

Рецензенты:

кандидат ветеринарных наук, профессор Э.И. Веремей;
кандидат биологических наук, доцент Н.С. Мотузко;
кандидат биологических наук, доцент А.В. Синковец.

Рассмотрено и одобрено учебно-методической комиссией Витебской ордена «Знак Почёта» государственной академии ветеринарной медицины (протокол № 3 от 29 марта 2001 года).

Разрешено к печати редакционно-издательским советом академии (протокол № 9 от 25 мая 2001 года).

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
1. Теоретическое обоснование применения метода непря- мого электрохимического окисления в ветеринарной тера- пии	4
2 Характеристика и свойства натрия гипохлорита	14
3. Применение натрия гипохлорита в ветеринарной тера- пии молодняка сельскохозяйственных животных	18
4. Литература	28

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НЕПРЯМОГО ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ТЕРАПИИ

Эволюция сформировала две мощные защитные системы в организме животных и человека — филогенетически более древнюю монооксигеназно-детоксикационную систему печени и иммунную систему, которые находятся в тесной связи с экскреторной системой.

Гидрофобные ксенобиотики и эндогенные токсины в монооксигеназной системе, окисляясь на цитохроме Р-450, трансформируются в гидрофильные и выводятся из организма экскреторными органами. Недоокисленные на цитохроме Р-450 метаболиты, соединяясь с белками и аминокислотами, образуют гаптен-белковые комплексы, обладающие антигенными свойствами, которые дополнительно включают иммунную систему в процесс элиминации. Кроме того, в детоксикацию активно включаются неспецифические факторы иммунитета, а именно микро- и макрофаги, которые после адгезии бактерий, вирусов и других компонентов на мембранах выделяют Cl^- , BrO^- , IO^- , осуществляя микросомальное окисление.

Фактически все желудочно-кишечные болезни молодняка животных сопровождаются развитием в той или иной степени интоксикационных процессов, а печень в данной ситуации, есть естественный и основной барьер на пути поступления образующихся токсических веществ из пищеварительного тракта в общий кровоток и предупреждающий генерализацию интоксикации. В связи с этим поиск возможных путей моделирования естественных процессов обезвреживания токсинов в печени представляется на наш взгляд актуальным и целесообразным. Литературных данных касательно данных вопросов крайне недостаточно, они разрозненны, а иногда и противоречивы, что явилось причиной необходимости концептуального

освещения данной информации в настоящем пособии.

Принципиальных отличий в механизмах детоксикации экзогенных и эндогенных токсических веществ, вероятно, не существует.

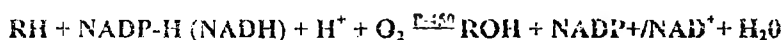
В биологической литературе хорошо известен механизм естественной детоксикации токсических соединений. Так, «судьба» попавших в организм ксенобиотиков, либо токсинов эндогенного происхождения, во многом зависит от степени их гидрофобности. Если это полярное соединение, то его выведение может быть не сопряжено с процессами биотрансформации. Однако, если токсическое вещество представляет собой достаточно гидрофобное соединение, то для эффективного удаления из организма необходимо его превращение в более полярные продукты, как, например, окисление в печени на цитохроме Р-450 (А.И. Арчаков, 1975; В.М. Щербаков, А.В. Тихонов, 1995; D. Kishimoto, A. Oka, D. Kurihara, 1995).

В настоящее время данный механизм, с помощью которого печень обезвреживает ядовитые соединения гидрофобной природы, попадающие в организм извне достаточно известен. Основной реакцией детоксикации в печени является реакция окисления ксенобиотиков на цитохроме Р-450 — специальном детоксицирующем ферменте (E.W. Justi, A.W. Winsel, 1962). Биохимический смысл реакции заключается в том, что окисленное соединение всегда лучше растворимо в воде, поэтому оно может быть гораздо легче, чем исходное вещество, вовлечено в другие метаболические превращения или выведено из организма экскреторными органами.

Простейший детоксицирующий цикл осуществляется всего двумя биомолекулами — альбумином и цитохромом Р-450. Альбумин выполняет транспортную функцию, цитохром Р-450 — окислительную. Попавшие в организм извне гидрофобные вещества соединяются с альбумином и в виде комплекса транспортируются в печень. Часть вещества может попадать в печень и в свободном виде. В ней на цитохроме Р-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцитов происходит окисление ксенобиоти-

ков; они в виде комплекса или в свободном виде поступают в экскреторные органы и удаляются.

Следовательно, именно фермент Р - 450 можно считать основной детоксицирующей системой печени. Однако этот фермент действует не самостоятельно, а в составе окислительно-восстановительной ферментной цепи, поставляющей на него электроны, необходимые для активации молекулярного кислорода. Гидроксигирующие ферментные системы, использующие в качестве окислителя молекулярный кислород, требуют для своего функционирования пиридиннуклеотиды NADP и NADH. Эти ферменты внедряют один атом кислорода в субстрат и восстанавливают другой атом кислорода до воды. В общем виде реакции окисления с участием монооксигеназ характеризуются следующей стехиометрией:



Таким образом, мы имеем дело с гидроксигирующим окислением молекулярным кислородом, катализируемым цитохромом Р-450 (А.К. Мартынов, В.И. Сергиенко, Ю.М. Лопухин и др., 1985). До сих пор окончательно не решен вопрос о механизме активации молекулярного кислорода цитохромами Р-450 и неизвестны природа и строение гидроксигирующего агента (Д.И. Метелица, 1982). Однако это не может служить препятствием для поиска простых каталитических или электрохимических систем, способных заменить уникальный гемопротеид, цитохром Р-450, и вызвать процессы окисления, не уступающие по своей эффективности и селективности ферментативным.

Электрохимический принцип лежит в основе абсолютного большинства, если не всех, процессов жизнедеятельности организмов. Это универсальный принцип живой природы.

Поэтому, электрохимические методы моделирования гидроксиплазных реакций, происходящих в микросомах печени вследствие своей физиологичности, привлекли наше особое внимание.

Впервые идея моделирования детоксицирующей функции печени с помощью электрохимического окисления была выдвинута в 1975 г. S. J. Yao, S. K. Wolfson, которые предложили удалять избыток таких веществ, как аммиак, мочевина, мочевая кислота, лекарственные гликозиды, окись углерода, барбитураты, кетоны, ацетоацетат, метанол, креатинин, анилин, этанол, из крови или других биологических жидкостей во вживляемой или действующей в экстракорпоральном шунте электрохимической ячейке. Эти авторы рассмотрели работу таких ячеек по принципу топливного элемента, когда на катоде происходит электровосстановление газообразного кислорода или кислорода, растворенного в крови больного, а на аноде — окисление токсинов, как и при подключении внешнего постоянного тока, когда он является источником электродвижущей силы. Цитируемые авторы предложили окислять мочевины в диализате при помощи электрохимических методов. Ориентируясь в основном на топливные элементы, т. е. на электрокаталитические системы, эти авторы предполагали возможность электроокисления токсинов при низких анодных потенциалах на электродах-катализаторах с высокоразвитой поверхностью.

Примерно в то же время в СССР Ю. М. Лопухин, А. И. Арчаков и их сотрудники создали электрохимическую модель цитохрома Р-450, а также детоксикационно-эскреторную систему, состоящую из реактора окислителя и диализатора. В простой электрохимической системе гидрофобные вещества окислялись молекулярным кислородом, восстанавливаемым на катоде. Этот электрохимический реактор моделировал окислительную функцию печени, а диализатор — эскреторную функцию почек.

Однако, несмотря на большой интерес к методу электро-

химического окисления, он не находил клинического применения, так как в первых исследованиях рассматривалась лишь принципиальная возможность детоксикации организма прямым электроокислением крови и других биологических жидкостей.

Экспериментально исследовалось электроокисление на платиновом аноде различных типичных токсинов в фосфатных буферных растворах и в изотоническом растворе хлорида натрия. Было показано, что в обоих случаях в основном происходит прямое электроокисление молекулы токсина на поверхности электрода, обычно протекающее через стадию гемосорбции. На платиновом электроде электроокисление осуществляется как путём перехода электрона в замедленной стадии (окисление билирубина в биливердин) с последующим депротонированием или гидроксилированием, так и — наиболее часто — электрокаталитически, с участием адсорбированных радикалов (ОНадс) и гемосорбированных частиц токсинов (окись углерода, метанол, барбитураты, этанол и др.). Окисление почти всех изученных веществ, за исключением мочевины и уксусной кислоты, происходит на платиновом электроде при потенциалах до начала выделения кислорода. Эти результаты исключают возможность заметного вклада в процесс окисления промежуточно образующихся при выделении кислорода радикальных частиц и активного атомарного кислорода. Еще меньшую роль в процессе окисления токсинов играет молекулярный кислород, пересыщающий приэлектродный слой при его выделении. Исследования электроокисления в изотоническом растворе хлорида натрия на платиновом электроде показали, что в большинстве случаев роль процессов опосредованного окисления токсинов образующимися на электроде устойчивыми окислителями (в изотоническом растворе: гипохлоритом натрия, хлором) также незначительна, хотя при переходе от одного вещества к другому несколько изменяется.

Проводились исследования по электроокислению токсинов на электродах из различных материалов (стекло-углерод, сталь, никель, графит и различные углеродистые материалы, в том числе и активированный уголь), однако большинство типичных токсинов с заметной скоростью окисляется только на электродах-катализаторах из металлов платиновой группы. Платиновый электрод является наиболее подходящим катализатором для моделирования цитохрома Р-450, так как на нем окисляются практически все токсины.

Кровь, плазма, лимфа представляют собой неомогенные и очень сложные многокомпонентные системы. Поэтому при изучении крови и других биологических жидкостей разработчики метода прямого электрохимического окисления столкнулись с рядом серьезных проблем.

Первая из них — работоспособность электрохимической ячейки в крови или другой биологической жидкости. При контакте электродов электрохимической ячейки с кровью поверхность электродов быстро покрывается белками и разрушенными форменными элементами. Вследствие блокады поверхности электродов прекращается прохождение электрического тока через ячейку и процесс электроокисления токсических веществ полностью останавливается. Для предотвращения этого были предложены метод вибрирующих электродов (Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Г.Ф. Жирнов и др., 1983) и метод электроокисления в кипящем слое (А.К. Мартынов, В.И. Сергиенко, Ю.Б. Васильев, В.А. Гринберг, 1985). Вибрация электродов при работе в биологической жидкости препятствует образованию на поверхности электрода конденсированной пленки из белков и форменных элементов крови и обеспечивает нормальное протекание тока через электрохимическую ячейку. Метод электроокисления в кипящем слое заключается в том, что процесс проводится при высоких плотностях тока, когда основная его часть затрачивается на электролиз воды с выделением кислорода и водорода. Выделяющиеся пузырьки газов создают у электродов кипящий слой,

препятствующий образованию на поверхности электрода конденсированной пленки из белков и форменных элементов.

Вторая проблема связана с так называемым эффектом белковой защиты. Было обнаружено, что при переходе от окисления токсина в модельном (изотоническом) растворе хлорида натрия к окислению токсина, содержащегося в реальной биологической жидкости, наблюдается резкое снижение парциальной скорости окисления. При одной и той же токовой нагрузке на электрохимическую ячейку часто выявляется, что токсин практически перестает окисляться (особенно в отсутствии ионов хлора). При этом было отмечено, что, хотя токсичный компонент и окисляется в хлоридных растворах, окисление происходит в основном не непосредственно на электроде, а опосредованно, так как вблизи электрода в результате электрохимического процесса образуется окислитель в значительных концентрациях — гипохлорит натрия.

Как показали результаты специальных исследований, такое уменьшение скорости окисления объясняется связыванием токсинов с альбумином с образованием комплекса, не подвергающегося прямому окислению на электроде. Белковая молекула препятствует подходу к поверхности электрода и адсорбции на ней ксенобиотика и его прямому окислению.

Так, молекулы билирубина, прочно связанные с альбумином, экранируются им и не подвергаются окислению. При этом изменяется механизм окисления — оно в значительной степени становится опосредованным. На поверхности электрода основным электрохимическим процессом становится разряд ионов хлора.

Таким образом, «эффект белковой защиты» является важнейшим фактором, который необходимо учитывать при разработке любого способа детоксикации и выведения ксенобиотиков и эндогенных соединений гидрофобной природы. Прямое электроокисление тоже резко замедляется и не может преодолеть белковую защиту.

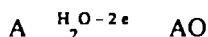
Третья проблема — совместимость электрохимической ячейки с кровью. Основным травмирующим кровь фактором является не вибрация электродов и не соприкосновение крови с материалами электрохимической ячейки, а собственно прохождение электрического тока через кровь. Травмирующее воздействие электрического тока на кровь связано:

- а) с электрофорезом форменных элементов, белков и других заряженных компонентов крови под действием межэлектродного электрического поля;
- б) с прямым переходом электрона при подходе форменного элемента к электроду, т. е. с электрическим пробоем мембраны;
- в) с изменением приэлектродных значений pH;
- г) с воздействием вблизи электрода промежуточно образующихся окислителей и восстановителей высокой концентрации.

Поиски оптимального моделирования электрохимического окисления токсичных компонентов привели исследователей к решению проблемы методом непрямого электрохимического окисления, при котором кровь не вступает в непосредственный контакт с электрохимической системой. Электролизу подвергается раствор переносчика активного кислорода, который в последующем вводится в сосудистое русло больного.

Схема непрямого электроокисления может быть условно представлена в следующем виде:

1. Электрохимическое окисление переносчика кислорода (А) на электроде:



2. Введение АО в организм.
3. Освобождение переносчиком активного кислорода или прямое окисление токсина (RH):

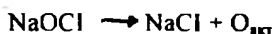


Основные требования к переносчику кислорода сводятся к тому, что он должен быть нетоксичным для организма и легко из него выводиться, легко отдавать активный кислород и по возможности быть способным преодолевать «белковую блокаду». Для того чтобы максимально моделировать функции монооксигеназ печени, он должен обладать окислительно-восстановительным потенциалом, близким к обратимому потенциалу кислорода.

Наиболее удобным переносчиком кислорода является изотонический раствор хлорида натрия (0,89 %), в котором при электролизе на платиновых, окисных платинотитановых и других подходящих анодах происходит накопление активного кислорода в виде натрия гипохлорита (NaOCl).

Идея использования так называемого непрямого электрохимического окисления возникла при изучении механизма действия прямого окисления на биологические жидкости, когда обнаружилось, что при электролизе биологических жидкостей как промежуточный продукт в значительном количестве образуется гипохлорит натрия, являющийся сильным окислителем.

Образующийся при электролизе растворов хлорида натрия гипохлорит натрия является неустойчивым соединением и в отсутствии окисляющихся веществ постепенно разлагается, выделяя активный кислород и хлорид натрия.



Таким образом, при электролизе раствора хлорида натрия в воде в условиях, соответствующих образованию гипохлорита натрия, получается раствор, в котором в виде гипохлорита имеются запасы «активного кислорода».

Поэтому не прямое электрохимическое окисление с использованием в качестве переносчика активного кислорода гипохлорита натрия имитирует функцию биокатализатора цитохрома Р-450. Самое главное преимущество непрямого электроокисления с использованием гипохлорита натрия как переносчика активного кислорода заключается в том, что он позволяет обойти эффект «белковой защиты» токсичных метаболитов.

Известно, что активные соединения хлора, брома, йода и в частности, гипохлорита натрия образуются в организме в макрофагах во время фагоцитоза при адгезии и обездвиживании микробных клеток. Это говорит о физиологичности гипохлорита натрия.

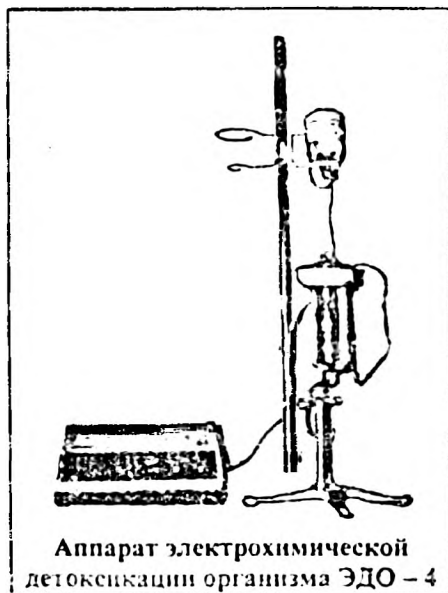
Известны способы получения гипохлорита натрия с помощью электрохимического окисления с применением диафрагменных и бездиафрагменных электролизеров и химическим взаимодействием полученного электролизом хлора со щелочью. Однако выпускаемый промышленностью гипохлорит натрия непригоден для медицинского применения.

Поэтому было предложено получать раствор натрия гипохлорита с помощью специальной электрохимической установки типа ЭДО (электрохимический детоксикатор организма) путем электролиза изотонического раствора хлорида натрия.

Приготовление растворов натрия гипохлорита на аппарате ЭДО-4 (см. рис. на стр. 14) осуществляют по следующей схеме:

- заполнение ячейки аппарата ретроградно из флакона с изотоническим раствором натрия хлорида по принципу сообщающихся сосудов с помощью магистрали из одноразовой инфузионной системы (не вскрывая флакон), а только проколов пробку иглой магистрали «всасывающей»;

- включение установки в режиме 5 А – 30 минут (операцию повторяют дважды !!! для самостерилизации ячейки), полученный раствор используют только для дезинфекции и стерилизации;



- включение установки в режиме 3 или 5 А (в зависимости от требуемой концентрации) – 6 минут;

- по окончании электролиза, выключают установку и сливают полученный раствор в стерильную, плотно закрываемую ёмкость (удобно использовать с этой целью пустой флакон, из которого система заправлялась).

Перспективность метода непрямого электроокисления с использованием гипохлорита натрия как переносчика активного кислорода, показанная в опытах *in vitro*, привела к необходимости изучения возможности его широкого применения в клинической практике.

ХАРАКТЕРИСТИКА И СВОЙСТВА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА.

История применения натрия гипохлорита в качестве дезинфектанта начинается с первой мировой войны, когда натрия гипохлорит, получаемый химическим путем, использовали для орошения ран. I. Вунуан впервые использовал 0,25% раствор натрия гипохлорита во время второй мировой войны для ирригации ожоговых ран с последующим наложением на раны окк-

люзионной повязки, смоченной 0,05% раствором натрия гипохлорита. Этот раствор применялся достаточно активно, вплоть до эры антибиотиков. С открытием антибиотиков интерес к этому средству заметно упал.

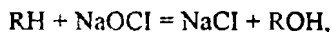
За рубежом промышленностью выпускается целый ряд растворов натрия гипохлорита для наружного применения в различных концентрациях с добавлением стабилизаторов и имеющих собственное название в зависимости от страны-производителя, например: 0,4—0,5% раствор Дейкин (Франция), 8 % раствор (ФРГ), 1% раствор Милтон (Англия), 5,25% раствор Клорокс (США) и др.

Первые сообщения о применении натрия гипохлорита в России были сделаны на конференции «Электрохимические методы в медицине» в Дагомысе в 1991 г.

По мере накопления опыта использования натрия гипохлорита было установлено, что препарат эффективен в отношении большинства распространенных микроорганизмов, включая антибиотикорезистентные. По данным исследований, натрия гипохлорит образуется в организме и естественным путём в клетках фагоцитах в ходе дезактивации захваченного инородного возбудителя клеткой-фагоцитом. Эффект «родного вещества» позволяет объяснить и высокую эффективность применения лекарственного раствора натрия гипохлорита и хорошую переносимость его организмом.

Натрия гипохлорит — переносчик кислорода и за счет этого сильный окислитель (Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, 1989).

Органические вещества натрия гипохлорит окисляет по реакции:



т. е. осуществляет реакцию их гидроксилирования.

В организме натрия гипохлорит освобождает активный кислород, окисляя содержащиеся там токсичные и балластные вещества, такие как билирубин, мочевины, аммиак, мочевую кислоту, креатинин, холестерин, окись углерода, ацетон, ацетоацетат, этанол, метанол, барбитураты, глико-

зиды наперстянки и др., за счет чего он обладает детоксицирующим действием.

В работах А.И. Арчакова показано, что основными окисляющими компонентами гипохлоритных растворов (получаемых химическим путем) являются гипохлорная кислота (HClO) и гипохлорит-анион (OCl^-). А.К. Мартынов отмечает эффективность высокоочищенных растворов натрия гипохлорита в нейтрализации эндотоксинов посредством реакции гидролиза. При pH 8 окислительные процессы обусловлены ионами OCl^- и молекулами гипохлорной кислоты. Детоксицирующее действие натрия гипохлорита проявляется и в нейтрализации экзо- и эндотоксинов патогенных микроорганизмов. Это связано с тем, что натрия гипохлорит представляет собой соединение с небольшой молекулярной массой и малыми структурными размерами, поэтому он свободно проникает через мембраны клеток и окисляет токсины, содержащиеся не только в крови, но и в клетках. Таким образом, являясь переносчиком активного кислорода, натрия гипохлорит моделирует окислительную (детоксицирующую) функцию цитохрома P-450 печени и окислительную (фагоцитарную) функцию нейтрофильных лейкоцитов. В отличие от эфферентных методов, позволяющих снизить интоксикацию преимущественно за счёт удаления средних молекул, циркулирующих в плазме, применение натрия гипохлорита приводит к инактивации крупных токсичных молекулярных соединений, расположенных как на поверхности форменных элементов, так и в плазме крови (Н.М. Федоровский, 1993).

Заслуживает внимания факт активизации перекисного окисления липидов – (эксперимент *in vitro*), что, казалось бы, должно привести к повышению интоксикации за счет токсичности продуктов перекисного окисления липидов. Однако в клинической практике этого не наблюдается, так как сами продукты перекисного окисления, в частности, малоновый диальдегид, по-видимому, подвергается инактивации OCl^- , что ведёт к пониже-

нию его содержания.

Исследования ряда авторов (А.Б. Толкач, Н.Н. Уткин, Б.А. Рейс. 1996; P. Bianchi, 1985 и др.) показали выраженное антимикробное действие натрия гипохлорита в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Механизм антимикробного действия натрия гипохлорита многие исследователи связывают с окислением сульфгидрильных групп в ферментах с помощью хлора. Растворы натрия гипохлорита, приготовленные на аппарате ЭДО-4, по своему антимикробному действию превосходят другие изученные формы препаратов, обладающих окислительными свойствами.

Бактерицидное действие препарата обусловлено разрушением стенки микробной клетки с выходом цитоплазматического содержимого.

Натрия гипохлорит обладает также противогрибковым и антивирусным действиями. Установлено, что натрия гипохлорит инактивирует вирус иммунодефицита человека, поэтому является стандартным госпитальным дезинфектантом для медицинского инструментария и поверхностей, загрязненных вирусом СПИДа.

Работами группы авторов показано гипосенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие натрия гипохлорита на функции иммунокомпетентных клеток (М.Д. Зверева, М.А. Мурина, Н.Н. Трунилина и др., 1994; Г.А. Бояринов, В.А. Верхнев, Н.И. Васин и др., 1996). Установлен иммуностимулирующий эффект малых концентраций натрия гипохлорита (300 мг/л) и иммунодепрессивный – при концентрации свыше 600 мг/л (Н.М. Федоровский, С.М. Сапин, 1991).

Обладая фибринолитическим действием, препарат значительно улучшает микроциркуляцию и реологию крови, проявляя себя как высокоактивный антикоагулянт прямого действия, тромбоцитарный дезагрегант.

ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА В ВЕТЕРИНАРНОЙ ТЕРАПИИ МОЛОДНЯКА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТ- ВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ.

Современная ветеринарная медицина обладает относительно небольшим количеством препаратов детоксикационного действия, при этом необходимо отметить, что большинством исследователей признается факт гибели молодняка животных при желудочно-кишечных болезнях от сильной интоксикации и эксикоза. Следовательно, поиск средств детоксикационного действия и разработка на их основе новых методов лечения носит как научный, так и практический интерес.

В связи с этим рассматриваемая проблема представляется важной, а изыскание новых высокоэффективных и недорогостоящих детоксикационных средств, применяемых в комплексном лечении молодняка, может значительно повысить эффективность терапевтических мероприятий и снизить смертность.

Коллективом авторов настоящего пособия под руководством доктора ветеринарных наук, профессора С.С. Абрамова проводились широкие экспериментальные и научно-производственные исследования по изучению возможности использования метода непрямого электрохимического окисления в ветеринарной терапии молодняка сельскохозяйственных животных. Данная работа проводилась в течение последних 5 лет в ряде хозяйств Республики Беларусь.

Широкому использованию натрия гипохлорита для профилактики болезней и лечения сельскохозяйственных животных предшествовали исследования на лабораторных животных (морские свинки) по определению безвредности данного препарата. Опыт показал, что применение натрия гипохлорита в концентрациях от 370 до 560 мг/л не вызывает существенных изменений в клиническом состоянии лабораторных животных и нега-

тивных морфо-гистологических реакций со стороны органов, контактировавших с препаратом при его введении (С.С. Абрамов, А.А. Белко, Ф.Д. Гуков, А.А. Мацинович, 1998).

Нами изучена эффективность растворов натрия гипохлорита при лечении телят, больных диспепсией, абомазоэнтеритом и поросят, страдающих токсической гепатодистрофией и гастрознтеритом. Разработана так же схема профилактики диспепсии телят с использованием растворов натрия гипохлорита.

В результате проведенных исследований по изучению терапевтической эффективности натрия гипохлорита при лечении телят, больных диспепсией отмечено, что развитие заболевания у подавляющего большинства исследуемых животных начиналось на 2-ые – 3-и сутки жизни. При этом отмечалось некоторое угнетение животных, снижение, либо полное отсутствие аппетита. Положение тела в пространстве оставалось естественным стоячим. При общем исследовании животных и исследовании по системам основные отклонения от физиологически допустимых пределов отмечались со стороны пищеварительной системы. Так, шумы перистальтики в с обеих сторон живота усиливались. Дефекация становилась частой, обильной. Каловые массы бледно-желтого цвета, полужидкой или жидкой консистенции, кислого или «дрожжевого» запаха часто содержали слизь, иногда отмечались прожилки крови.

При появлении первых признаков заболевания применялись диетотерапия: пропуск 1-ой или 2-х выпоек молозива, с последующей заменой последнего отваром льняного семени, в которое с очередным кормлением добавляли молоко, с постепенным возвращением к исходной норме выпойки в течение 2-3 суток, внутривенные инфузии раствора натрия гипохлорита в концентрации 370мг л – 5 мл/кг живой массы один раз в сутки. Внутрь задавали гентамицина сульфат в дозе 0.3 г на животное 2 раза в сутки

Для сопоставления терапевтической эффективности натрия гипохлорита

хлорита с существующими детоксицирующими препаратами из группы окислителей была сформирована группа телят, служивших контролем. Схема лечения животных данной группы включала приемы диетотерапии аналогичные описанным для телят первых двух групп, проводилась энтеральная дача 0,1 - 0,2 %-го раствора калия перманганата в дозе 200 мл 2 раза в сутки, гентамицина сульфата внутрь в дозе 0,3 г 2 раза в сутки, внутривенные инфузии 10%-го раствора кальция хлорида в дозе 40 мл, 40%-го раствора глюкозы - 50 мл и изотонического раствора натрия хлорида в количестве 150 - 200 мл ежедневно на животное.

Дальнейшее наблюдение за животными показало, что у телят, подвергавшихся лечению с использованием раствора натрия гипохлорита, заболевание протекало в легкой форме, которая характеризовалась незначительным угнетением, ослаблением аппетита. Температура тела оставалась в пределах нормы, основным проявлением болезни являлось усиление перистальтики, частая дефекация с выделением полужидких каловых масс желтоватого цвета, иногда с примесью слизи. Исчезновение клинических признаков у телят, подвергавшихся лечению NaOCl происходило в среднем на 3-е - 4-е суток раньше, чем у животных, терапевтические мероприятия с которыми проводились по традиционным схемам, принятым в хозяйствах, с включением в последние препаратов, сходных по механизму действия (калия перманганат) с натрия гипохлоритом.

Следует отметить, что заболевание у животных контрольной группы переходило в токсическую форму, которая характеризовалось очень тяжелым течением, при этом в «разгар» болезни (это как правило были 3-и сутки болезни) отмечалось быстро нарастающее сильное угнетение (вплоть до сопора), видимые слизистые оболочки становились бледными с синюшным оттенком, полное отсутствие аппетита. Чрезмерно бурная перистальтика кишечника приводила к огромным потерям содержимого желудочно-кишечного тракта, анальное отверстие часто оставалось полуоткрытым. из

него самопроизвольно выделялись каловые массы, вследствие чего хвост и задние конечности были испачканы фекалиями. У больных телят развивалась сильно выраженная дегидратация организма, проявлявшаяся глубоким западением глазных яблок в орбиты, сухостью видимых слизистых оболочек, носового зеркала, иногда отмечались кровоизлияния и желтушность слизистых оболочек десен и носового зеркала. У больных животных резко выступали углы тела – лопатки, маклоки, остистые отростки позвонков, плечевые суставы, седалищные бугры. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось сильное ослабление сердечной деятельности: тоны сердца глухие, нередко регистрировалось их расщепление или раздвоение. Пульс от 100 до 138 ударов в минуту, аритмичный, вялый, едва прощупываемый. Дыхание становилось поверхностным, напряженным, отмечалась одышка смешанного типа. Из такого состояния животные «выходили» сравнительно длительное время, отмечалось также значительное увеличение «реабилитационного» периода.

Обращает на себя внимание также и то, что за период проводившихся исследований в подопытных группах падёж составил 2 – 3 %, а то время как в контроле смертность составляла 13 – 20 %.

В процессе опыта проводились лабораторные исследования крови в результате чего установлено, что натрия гипохлорит при лечении телят, больных диспепсией, предупреждает развитие морфофункциональных изменений в органах и тканях и нормализует метаболические процессы. В сыворотке крови отмечается увеличение концентрации общих липидов, стабилизируется протеинограмма, перекисное окисление липидов, повышаются показатели фагоцитоза и бактерицидной активности сыворотки крови, процессы ограниченного протеолиза протекают на более высоком, скоординированном уровне, что подтверждается достоверно высокой активностью сериновых протеиназ и концентрацией их ингибиторов (С.С.Абрамов, Ю.К. Костёнок, И.Н. Фетисов, 1997; С.С.Абрамов, Ю.К.

Ковалёнок, 1997, 1998; С.С.Абрамов, Ю.К. Ковалёнок, Л.Н. Кирпичёнок, 1998; Ю.К. Ковалёнок 1997 – 1999).

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что включение раствора натрия гипохлорита в комплексную схему лечения телят, больных диспепсией приводило к более легкому течению заболевания, срок которого достоверно сокращался в среднем на 3-ое – 4-ро суток, у телят 1-ой группы значительно интенсивнее протекали обменные процессы, что выразилось в достоверной разнице между среднесуточными приростами живой массы тела.

При возникновении у телят симптомов гастроэнтерита, в схему лечения последних необходимо включать внутрибрюшинные инфузии раствора натрия гипохлорита в концентрации 370 мг/л в дозе 5 мл/кг массы один раз в сутки до исчезновения признаков заболевания.

Результаты, показывающие надежную эффективность препарата, были зафиксированы в следующем опыте. Телят, в возрасте 1-го месяца, примерно с одинаковой степенью течения патологического процесса, разделили на две равные группы по 15 голов в каждой. Животным первой опытной группы была назначена монотерапия, в качестве которой применяли раствор натрия гипохлорита по указанной выше схеме. Телятам второй контрольной группы лечение осуществлялось комплексно, с использованием антимикробной терапии, выпойки отваров трав и внутривенных инфузий раствора Рингера, как регидратационного и детоксикационного средства терапии. Ежедневно все телята подлежали клиническому исследованию, а на 1, 3, 7 и 14 сутки от начала лечения проводилось взятие крови для исследований, где определялись гематологические и некоторые биохимические показатели. Было установлено, что молодняк опытной группы выздоравливал на 3 - 4-ые сутки лечения, о чем свидетельствовало прекращение диареи, исчезновение лихорадки, признаков обезвоживания и интоксикации, а также нормализация показателей крови. У контрольных те-

лент, применяемое лечение не только не способствовало купированию характерных симптомов, но степень тяжести болезни возрастала, достигая своего апогея на 3 - 5 сутки от начала терапевтического воздействия. Такие животные все время находились в лежачем положении в сопорозном и даже коматозном состоянии, водянистый кал самопроизвольно вытекал из ануса. Температура тела опускалась ниже нормы, кожа становилась грубой, неэластичной, видимые слизистые оболочки с синюшным оттенком. Стабилизация клинического состояния наступала только на 6 - 8 день лечения, но восстановление показателей крови продолжалось до 14 дня. В контрольной группе пало три телёнка, а в опытной – один.

После применения раствора натрия гипохлорита, у животных часто отмечалась такое побочное явление, как нехарактерные позы и ослабление реакций на внешние раздражители, которые проходили через 1 - 2 часа.

При гастроэнтеритах поросят 1 – 2 месячного возраста раствор натрия гипохлорита в концентрации 370 мг/л следует применять внутриветринно в дозе 10 мл/кг массы животного 1 раз в сутки.

Введение препарата осуществляется с помощью аппарата Шилова или шприца Жане. Выздоровление наступает на 4-ые сутки от начала лечения. При этом происходит нормализация обменных процессов (повышается уровень глюкозы, снижается количество среднемолекулярных пептидов, уровень холестерина и билирубина), повышается концентрация гемоглобина и количество эритроцитов на фоне снижения уровня лейкоцитов, СОЭ. Отмечается увеличение среднесуточных приростов массы тела животных.

Препарат необходимо вводить подогретый до температуры тела. При применении препарата побочных эффектов не отмечено.

Исследования по изучению терапевтической эффективности натрия гипохлорита при лечении поросят, больных токсической гепатодистрофией проводились в хозяйствах Витебской области на протяжении 1998 – 1999 годов. Поросята отбирались 25 – 28 дневного возраста с приближи-

тельно одинаковой живой массой и тяжестью патологического процесса. При проведении исследований установлено, что у опытных животных заболевание проявлялось общим угнетением, поносами, общей мышечной слабостью, желтушностью слизистых оболочек и кожи, иногда судорогами, рвотой, анорексией. При биохимическом исследовании устанавливалось увеличение уровня холестерина, билирубина, общих липидов, бета-липопротеидов, мочевины, глюкозы, общего белка, аланин- и аспартатаминотрансфераз, снижение альбуминов.

Больным животным в качестве основного лечебного препарата вводился раствор натрия гипохлорита в концентрации 370 мг/л в дозе 5 мл/кг массы, один раз в сутки, внутривентрально, в течение 9-ти суток.

В результате проведенной работы было установлено, что натрия гипохлорит значительно восстанавливал антиоксидантную функцию печени, оптимизировал некоторые стороны жирового и пигментного обменов. Так, если в начале заболевания уровень АЛТ и АСТ у животных колебался в пределах 75 – 77 ед/л и 78 – 79 ед/л (у животных контрольной группы), то через 9 дней эти показатели были соответственно порядка 54 и 55 ед/л. Эти данные показывают, что детоксикационная функция печени у поросят фактически восстановилась. У животных происходила также интенсивная нормализация жирового, пигментного, белкового и углеводного обменов. Так, на 9-ые сутки лечения (окончание опыта) в сыворотке крови поросят происходило снижение холестерина, билирубина, бета-липопротеидов в среднем в 2, мочевины в 1,7, общих липидов в 1,5, глюкозы в 1,3 и общего белка в 1,2 раза, уровень альбуминов возрос в 1,2 раза. Аналогично происходило изменение щелочной фосфатазы.

Таким образом, из вышеизложенного можно утверждать, что натрия гипохлорит является эффективным средством при токсической дистрофии печени у поросят. Данный препарат способствует снижению в крови больных животных маркеров эндогенной интоксикации. Что указывает

на нормализацию обменных процессов. Включение данного средства в комплексные схемы лечения поросят, больных токсической гепатодистрофией, способствует повышению эффективности ветеринарных мероприятий и уменьшает смертность молодняка свиней.

При подходе к разработке нового способа профилактики диспепсии телят мы руководствовались тем, что в настоящее время, по данным литературы, подход к развитию так называемой предрасположенности новорожденных телят к переболеванию диспепсией в первые дни жизни несколько изменился, однако ведущее значение в этом по-прежнему отводится рождению молодняка с нарушениями в основных жизнеобеспечивающих процессах, вследствие внутриутробных нарушений, приводящих к недоразвитию органов и систем органов. Вместе с тем следует отметить, что несколько сдвинулся акцент с количественной стороны к качественной. Так, по мнению Криштофоровой Б.В., главными факторами нарушений в развитии плода следует считать не алиментарные - недостаток пластических веществ, а глубокие и до сих пор до конца не установленные нарушения взаимодействия в системе мать-плацента-плод, в результате чего, прежде всего, нарушаются процессы не количественного, а качественного становления его жизнеобеспечивающих систем. На неинформативность количественного признака указывают и другие исследователи, отмечая то, что внешняя нормотрофичность теленка при рождении не является признаком высокой жизнеспособности новорожденного (Митюшин, Немченко и др.). Объясняется это тем, что непродолжительный по времени или незначительный по степени недостаток питательных веществ, как правило, отражается более на материнском организме, чем на процессах формирования плода, так как недостаток пластических и энергетических веществ может компенсироваться за счет тканей материнского организма. И в данном случае на передний план выходят метаболические нарушения, развивающиеся в организме матери. Воздействие на плод этиологического фактора в дан-

ном случае осуществляется через накопление в системе мать-плацента-плод веществ, оказывающих регулирующее влияние на рост и развитие плода. Эти соединения можно подразделить на токсические: экзо- (поступающие в общий кровоток матери и плода из внешней среды) и эндогенные (продукты нарушенного обмена веществ) и условно токсические – биологически активные вещества и нормальные метаболиты, но в чрезмерно больших концентрациях. Этиологическую роль последних можно рассмотреть на примере исследований, проведенных Немченко (1972), по результатам которых он пришел к выводу, что постоянное стресс-воздействие на мать приводит к тому, что гормоны и другие биологически активные вещества, участвующие в выработке адаптационного ответа, накапливаясь в больших количествах, приводят к торможению развития собственных реактивных структур плода, и прежде всего, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечник. В результате чего рождается младенец, не способный выработать адекватный адаптационный ответ и, следовательно, не в достаточной степени приспособленный к существованию во внешней среде. Второй стороной воздействия этих веществ в настоящее время называют потенцирование некоторых биологических процессов и в частности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Основываясь на литературных данных, мы выдвинули предположение о возможности коррекции врожденных метаболических сдвигов при использовании препарата с детоксикационными свойствами. Нормализация метаболизма, снижение интенсивности процессов интоксикации и равновесие в системе гомеостаза – те отправные моменты, которые, по нашему мнению, позволят повысить функциональные возможности новорожденного организма и, следовательно, профилактировать возникновение функциональных расстройств в раннем постнатальном периоде онтогенеза (в т. ч. и диспепсии).

Результаты наших исследований, по изучению профилактической

эффективности применения растворов натрия гипохлорита, проводившихся в 1997 – 2000 годах в скотоводческих хозяйствах республики Беларусь показали следующее.

Включение в схему профилактических мероприятий парентерального (внутрибрюшинного и внутривенного) применения раствора натрия гипохлорита в концентрации 370 мг/л позволяет значительно повысить профилактический эффект мероприятий против диспепсии телят.

Так, в опытной группе, где профилактика осуществлялась посредством внутрибрюшинного применения натрия гипохлорита заболело всего 22,7 % телят, а в группе с внутривенным применением данного препарата заболеваемость составила 21,3 %. Длительность заболевания достоверно сокращалась более чем в два раза, при более легком течении (кратковременные угнетение общего состояния, неинзуряющая диарея без признаков обезвоживания). А в контрольной группе заболеваемость составила 76 %, с летальностью 22,8 %. Длительность заболевания в среднем была более 5-ти суток, более 60 % случаев приходилось на формы с выраженными интоксикационными процессами, сильным общим угнетением, длительной профузной диареей и потерей веса животного.

Таким образом, включение в схему профилактических мероприятий парентерального применения натрия гипохлорита позволяет повысить их эффективность в среднем более чем на 53 %. Дальнейшее наблюдение показало, что к двухнедельному возрасту у таких животных основные клинические и биохимические показатели, а так же уровень естественной резистентности были сопоставимы (достоверно не отличаясь) с таковыми у здоровых животных.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать применение растворов натрия гипохлорита в качестве профилактического средства при диспепсии телят.

Схема профилактики: раствор натрия гипохлорита применять в кон-

концентрации 370 мг/л в дозе 3 мл/кг живой массы (60 – 100 мл на животное) – один раз в сутки, на протяжении пяти дней от рождения, внутривенно или внутривенно.

При внутривенном введении возможны кратковременные побочные реакции, в виде перевозбуждения, принятия неестественных поз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К.* Влияние натрия гипохлорита на клеточные и гуморальные показатели естественной резистентности организма телят, больных диспепсией// *Весці ААНавук РБ.* – № 2. – 1998. – С. 84–87.
2. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К.* Влияние натрия гипохлорита на некоторые показатели липидного обмена у телят, больных диспепсией// *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету.* – Біла Церква, 1998. – Вип.5. – Ч.1. – С. 45–47.
3. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К.* Гипохлорит натрия как патогенетическое средство при лечении телят, больных диспепсией// *Весці ААН РБ* – № 3. – 1997. – С. 58–60.
4. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К.* Лечение телят, больных диспепсией с использованием натрия гипохлорита// *Нти и рынок.* – № 1. – 1998. – С. 33–35.
5. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К., Кирпичёнок Л.Н.* Изменение оксидантно-прооксидантной системы в организме телят, больных диспепсией, и в процессе их комплексного лечения// *Нти и рынок.* – № 6. – 1998. – С. 38–40.
6. *Абрамов С.С., Ковалёнок Ю.К., Фетисов И.Н.* Влияние натрия гипохлорита на некоторые биохимические показатели сыворотки крови телят, больных диспепсией// *Ветеринарные и зооинженерные проблемы в животноводстве и научно-методическое обеспечение учебного процесса*// *Матер. II Междун. научно-практ. конф.* – Минск, 1997. – С. 58–60.
7. *Бояринов Г.А., Верхнев В.А., Васин Н.И. и др.* Применение ксеноселезенки и гипохлорита натрия при ожоговой болезни// *Вестн. интенсивной тер.* — 1996.- С. 16.
8. *Влияние растворов натрия гипохлорита на морфологическое состоя-*

ние брюшины и органов брюшной полости у морских свинок/ С.С. Абрамов, А.А. Белко, Ф.Д. Гуков, А.А. Мацинович// Материалы научно-производственной конференции посвященной 190-летию высшего ветеринарного образования в России и 100-летию ветеринарной науки. – I часть. – С. – Пб. – 1998. – С. 9

9. *Ковалёнок Ю.К. Изменение системы протеолиза в организме телят, больных диспепсией и в процессе их комплексного лечения/* Проблемы патологии, санитарии и бесплодия в животноводстве// Материалы Международной научно-практ. конф. г. Минск, 10-11 декабря 1998. – Минск, 1998. – С. 95–97.
10. *Ковалёнок Ю.К. Натрия гипохлорит – эффективное лекарственное средство в комплексной терапии телят, больных диспепсией/* Ветеринарные и зооинженерные проблемы в животноводстве и научно-методическое обеспечение учебного процесса// Матер. II Междун. научн.-практ. конф. – Минск, 1997. – С. 103 – 105.
11. *Ковалёнок Ю.К. Применение метода непрямого электрохимического окисления крови при лечении телят, больных диспепсией//* Молодежь, наука, аграрное образование и произв. - Витебск, 1999.- С. 98 - 100.
12. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине.—* М.: Медицина.- 1989.— С. 320—340.
13. *Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Жирнов Г.Ф. и др. Способ детоксикации организма. 1985, Бюлл. изобр. и откр., № 42.*
14. *Мартынов А.К. Моделирование окислительной функции печени при гипербилирубинемии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 19 с.*
15. *Мартынов А.К., Сергиенко В.И., Васильев Ю.Б., Гринберг В.А. Способ детоксикации организма. 1985, Бюлл. изобр. и откр., № 32.*
16. *Мартынов А.К., Сергиенко В.И., Лопухин Ю.М. и др. Способ детоксикации организма. 1985, Бюлл. изобр. и откр., № 44.*

17. *Метелица Д.И.* Активация кислорода ферментными системами. — М.: Наука, 1982. — 250 с.
18. *Полищук Е.С., Мельник В.М.* Комплексное применение гемосорбции и электрохимической детоксикации организма во физиопульмонологии// Электрохимические методы в медицине: Тез. докл. научно-практ. конф.— Дагомыс, 1991.— С. 1.
19. *Толкач А.Б., Уткин Н.Н., Рейс Б.А.* Плазмаферез в сочетании с гипохлоритом натрия при гнойно-септических заболеваниях// Вестн. интенсив. тер.- 1996.- Т. 2.- С. 107.
20. *Трунилина Н.Н., Мурина М.А., Зверева М.В. и др.* Модификация гипохлоритом натрия сульфгидрильных и аминогрупп в мембранах тромбоцитов// Эндогенные нитроксики: Тез. докл. междунар. симпоз. - СПб., 1994. - С. 199-200.
21. *Фёдоровский Н.М.* Комбинированная эфферентная детоксикация в комплексном лечении перитонита: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М., 1993. — 25 с.
22. *Федоровский Н.М., Сапин С.М.* Методические рекомендации по клиническому применению аппарата для непрямой электрохимической детоксикации организма ЭДО-4 при эндотоксикозах методом интравенозного введения гипохлорита натрия. - М., 1991. — 25 с.
23. *Bianchi P.* Comparative in vitro study of three disinfectants (hypochlorite, iodine tincture, dichlorhexidine). Their possible use in the treatment of peritonitis. Proceedings Italian Congress on CAPD// Oral Chir.- 1985.- Vol. 60, № 3.- P. 322-326.
24. *Bunyan J.* The treatment of burns and wound by the envelope method // Brit. med. J.— 1941.— Vol. 2.— P. 1-7.
25. *Jao J. L., Wolfson S. K.* Pat. 3878564 22.04.75 USA.

**Абрамов Семен Семенович;
Белко Александр Александрович;
Коваленок Юрий Казимирович;
Мацинович Андрей Алексеевич и др.**

**Применение метода непрямой электрохимической
детоксикации при желудочно-кишечных
болезнях телят и поросят
(теоретическое обоснование, методика получения и применения)**

**Учебно-методическое пособие для студентов факультета ветеринарной
медицины, ветеринарных специалистов и слушателей ФПК**

Подписано в печать 25.05. 2001 г. Формат 60х90 1/16

Тираж 50 экземпляров. Заказ № 113.

Отпечатано в лаборатории множительных средств

Витебской ордена «Знак Почета» государственной академии ветеринарной
медицины

210602 г. Витебск, ул. Доватора, 7/11