с. 3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев [и др.] ; под ред. Р. У. Хабриева. – Москва : ЗАО ИИА «Медицина», 2005. - 892 с 4. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / Пер. с англ. / В двух томах. Том 2. (О-Я) – Москва : Издательство Аквариум, 2019. – 1040 с. 5. Фармакология / В. Д. Соколов [и др.] ; под ред. В. Д. Соколова. – СПб. : Издательство «Лань», 2013. - 576 с.

УДК 619:615

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ДЕНАВЕРИН БТ» В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ПЛАНЕ

Петров В.В., Романова Е.В., Новиков Е.А., Шафранович Д.В., Веремейчик В.А.
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Введение. Фармацевтическая отрасль в ветеринарной медицине с каждым годом дает все новую и новую продукцию в виде лекарственных и дезинфицирующих средств, средств для диагностики болезней животных, сывороток и вакцин. Фармацевтические предприятия в Республике Беларусь претерпевает крупномасштабную реконструкцию, что позволяет производить более сложные и качественные продукты для ветеринарного рынка.

Все вновь разработанные ветеринарные лекарственные средства, кормовые добавки и др., должны подвергаться доклиническим испытаниям, одним из моментов которых являются токсикологические испытания на лабораторных животных (острая и хроническая токсичность, эмбриотоксическое и тератогенное действие и другие). Результаты токсикологических испытаний используются для составления технических нормативных правовых актов и занимают особое место в контроле качества препарата (токсичность в тест-дозе).

М**атериалы и методы исследований.** Определение острой оральной токсичности (класса опасности) и токсичности при однократном подкожном введении ветеринарного препарата «Денаверин БТ» проводили на клинически здоровых белых нелинейных мышах в соответствии с методическими рекомендациям [2]. Ветеринарный препарат «Денаверин БТ», в 1 мл препарата содержится 40 мг денаверина гидрохлорида.

Денаверина гидрохлорид, входящий в состав препарата, относится к β-адреноблокаторам, который обладает расслабляющим действием на гладкую мускулатуру шейки матки и тем самым способствует увеличению эластичности родовых путей. Препарат усиливает действие эндогенного окситоцина и сократительную способность миометрия; обладает анальгезирующим, противосудорожным, жаропонижающим и седативным действием.

Денаверина гидрохлорид быстро метаболизируется в печени и полностью выводится из организма в течение 3-5 часов. Терапевтический эффект денаверина гидрохлорида при подкожном или внутримышечном применении коровам наблюдается через 10-15 минут. Релаксация мышц сохраняется до нескольких часов, а анальгезирующее действие до полутора часов [1. 4]

Препарат применяют крупному рогатому скоту для родовспоможения у первотелок и коров при узости шейки маски и для стимуляции родовой

деятельности матки, при патологическом положении плода или аномальном его развитии, для ограничения риска повреждений родовых путей при фетотомии [3].

Для опытов были сформированы: пять опытных групп и одна контрольная по шесть животных в каждой. Перед исследованием мышей выдержали на 12-часовом голодном режиме.

Мышам первой опытной группы подкожно ввели 0,9 мл препарата, что соответствует дозе 45000,0 мг/кг, второй опытной группы ввели 0,8 мл препарата, что соответствует дозе 40000,0 мг/кг, третьей опытной группы ввели 0,7 мл препарата, что соответствует дозе 35000,0 мг/кг, четвертой опытной группы ввели 0,6 мл препарата, что соответствует дозе 30000,0 мг/кг. Мышам пятой подопытной группы внутрь задали 0,5 мл препарата, что соответствует дозе 25000,0 мг/кг (по препарату). Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 14 суток.

Результаты исследований. В первой опытной группе после введения препарата в течение первых тридцати-сорока минут наблюдения наблюдали падеж 100% мышей. При этом, регистрировали кратковременное возбуждение, отказ от корма и воды, у отдельных регистрировали судорожные подергивания конечностями, одышку, не ярко выраженный цианоз, атаксию, кому. Мыши пали при явлении выраженного угнетения и комы.

После введения препарата у животных второй опытной группы отмечалось возбуждение, судороги, атаксию, и у отдельных мышей кому. В этой группе пало 66,6% животных в течение первых четырех часов от момента введения исследуемого препарата.

Животные третьей опытной группы переносили введение препарата легче, чем мыши предыдущих групп. Признаки отравления характеризовались отказом от корма и воды, кратковременным возбуждением, атаксией, брадипноэ. В данной группе пало 33,3% мышей в течение первых суток наблюдения, от момента введения препарата. На месте введения препарата выраженной отечности не отмечали.

У мышей четвертой опытной группы признаки отравления от действия исследуемого препарата проявлялись в слабой степени и характеризовались кратковременным угнетением и отказом от корма. Падежа в этой группе не регистрировали. Клинические признаки интоксикации наблюдались в течение 2-3 часов после введения препарата.

В пятой опытной группе (пероральное введение препарата) в течение первых двух часов наблюдения пали две мыши, что составило 33,3%. При этом у мышей наблюдалось возбуждение, у некоторых отмечались фибрилляции, брадипноэ, атаксия. Мыши пали при явлениях угнетения и комы.

Трупы павших мышей в день гибели были осмотрены и вскрыты. Трупное окоченение павших мышей было выражено хорошо. При вскрытии отмечались застойные явления во внутренних органах, скопление жидкости в брюшной полости, отек легких, не ярко выраженный цианоз видимых слизистых оболочек, кожи и подкожной клетчатки. На месте введения препарата обнаруживался инфильтрат разной интенсивности в зависимости от количества введенного препарата. Подкожная клетчатка отсутствовала.

Расчет среднесмертельной дозы ветеринарного препарата (LD_{50}) проводили по методу Першина. LD_{50} ветеринарного препарата «Денаверин БТ» при однократном подкожном введении белым лабораторным мышам составила 37505,0 мг/кг, а при

однократном пероральном введении белым лабораторным мышам составила более 5000,0 мг/кг.

Заключение. Ветеринарный препарат «Денаверин БТ» по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу опасности – вещества малоопасные, так как среднесмертельная доза препарата при однократном пероральном введении составила более 5000,0 мг/кг (LD_{50} свыше 5000 мг/кг).

Литература. *1. Ветеринарные препараты [Электронный ресурс] – Режим доступа : https://veterinarka.ru. – Дата доступа : 08.10.2021. 2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев [и др.] ; под ред. Р. У. Хабриева. – Москва : ЗАО ИИА «Медицина», 2005. - 892 с. 3. Кузьмич, Р. Г. Клиническое акушерство и гинекология животных / Р. Г. Кузьмич. – Витебск, 2002. – 313 с. 4. Слободянник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие / В. И. Слободянник. - Спб. : Лань, 2014. – 368 с.*

УДК 619:615

ВЕТЕРИНАРНЫЙ ПРЕПАРАТ «ФОСЦИТИЛ» И ЕГО ТОКСИЧНОСТЬ ДЛЯ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ В ОСТРОМ ОПЫТЕ

Петров В.В., Романова Е.В., Новиков Е.А., Шафранович Д.В., Веремейчик В.А.
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Введение. Проведение токсикологической оценки на лабораторных животных является необходимым этапом для создания новых ветеринарных препаратов. Выполнение данных исследований необходимо для определения токсического воздействия препарата на организм с последующим определением класса опасности. По результатам исследований можно сделать вывод об особенностях применения лекарственных средств, а также создания ветеринарных препаратов, в том числе и комбинированных.

Материалы и методы исследований. Определение острой оральной токсичности (класса опасности) ветеринарного препарата «Фосцитил» проводили на клинически здоровых белых нелинейных мышах в соответствии с методическими рекомендациям [1].

Препарат представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до коричневого цвета. В 1 л препарата содержится 100 мг фосфомицина в виде фосфомицина натрия, 100 мг ципрофлоксацина гидрохлорида и 50 мг тилмикозина фосфата.

Фосфомицин – антибиотик с бактерицидным действием, производное фосфоновой кислоты; эффективен против большинства грамположительных (*Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Listeria monocytogenes*) и грамотрицательных (*Escherichia coli, Salmonella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp.*) микроорганизмов. Механизм антимикробного действия связан с подавлением первого этапа синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-