

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-4-4-8
УДК 619:615.282

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ТЕРБИНАЗОЛ»

Авдаченок В.Д. ORCID ID 0000-0002-9709-3746, Туминец О.А. ORCID ID 0009-0004-6659-6529
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье приведены данные по токсикологической оценке противогрибкового ветеринарного препарата «Тербиназол» на белых лабораторных мышах. Среднесмертельная доза (LD₅₀) препарата для белых лабораторных мышей составила 12393,87±1258,57 мг/кг м.т.ж., LD₁₆ – 7800 мг/кг м.т.ж., LD₈₄ – 17400 мг/кг м.т.ж. Согласно проведенным исследованиям тербиназол не оказывает токсического влияния на организм животных и не обладает кумулятивными свойствами. **Ключевые слова:** ветеринарный препарат, тербиназол, острая токсичность, хроническая токсичность, белые мыши, дерматомикозы.*

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF THE VETERINARY DRUG TERBINAZOLE

Avdachenok V.D., Tuminets O.A.
Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine,
Vitebsk, Republic of Belarus

*The article provides data on the toxicological assessment of the fungicidal veterinary drug Terbinazole on white laboratory mice. The median lethal dose (LD₅₀) of the drug for white laboratory mice was 12393.87±1258.57 mg/kg b.w., LD₁₆ – 7800 mg/kg b.w., LD₈₄ – 17400 mg/kg b.w. According to studies, Terbinazole does not have a toxic effect on the body of animals and does not have cumulative properties. **Keywords:** veterinary drug, Terbinazole, acute toxicity, chronic toxicity, white mice, dermatomycoses.*

Введение. Успешное развитие животноводства в значительной степени зависит от благополучия хозяйств по многим заболеваниям. В настоящее время кожные болезни животных достаточно распространены и составляют около 20-30% среди остальных заболеваний. Среди них особое значение имеют грибковые инфекции. Дерматофитозы (трихофития) по-прежнему остаются проблемой для животноводства нашей республики и других стран мира, о чем свидетельствуют литературные данные последних лет. Дерматомикозы - инфекционные болезни кожи и ее производных, вызываемые патогенными грибами родов *Trichophyton* и *Microsporum*. Наблюдаются у всех видов домашних и диких животных, а также у людей [1, 2, 4, 6].

В ветеринарной практике часто применяются различные лекарственные препараты для проведения местной терапии как поверхностных, так и глубоких грибковых инфекций. В настоящее время появилось значительное количество новых специфических лечебно-профилактических средств как отечественного, так и зарубежного производства для борьбы с дерматомикозами. Часто противогрибковые препараты имеют высокую стоимость, рассчитаны на длительный период применения и имеют ряд противопоказаний, что делает их малодоступными для использования ветеринарными специалистами и владельцами животных. Большинство противогрибковых препаратов, используемых ветеринарными специалистами Беларуси, относятся к импортным препаратам. Поэтому внедрение в практику отечественных противогрибковых препаратов представляет исключительную важность [3, 4].

Оценка токсикологических свойств ветеринарных препаратов является неотъемлемым этапом при создании нового ветеринарного препарата. Определение острой токсичности препаратов проводят для первичной токсиметрической оценки и изучения симптомокомплекса отравления при ее однократном поступлении в организм [6].

Цель исследований – провести оценку токсикологических свойств ветеринарного препарата «Тербиназол» на организм белых мышей.

Материалы и методы исследований. Ветеринарный препарат «Тербиназол» относится к комбинированным противогрибковым лекарственным препаратам. Его применяют для лечения сельскохозяйственных, мелких и экзотических животных, пораженных дерматомикозами. Активными веществами препарата являются тербинафина гидрохлорид и энилконазол. Терапевтический эффект препарата усиливается благодаря синергической комбинации тербинафина и энилконазола в лекарственном препарате.

Изучение острой и хронической оральной токсичности ветеринарного препарата «Тербиназол» проводили в условиях вивария УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» на клинически здоровых белых нелинейных мышах в соответствии с методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии [5].

Острую токсичность ветеринарного препарата «Тербиназол» изучали на 60 половозрелых белых нелинейных мышах, массой 19-21 г обоего пола. Подопытные мыши ранее не подвергались токсическому воздействию. Животные содержались в условиях вивария УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» на стандартном рационе. В ходе исследований животные содержались в индивидуальных поликарбонатных клетках в отдельном помещении. Во время этого периода контролировали клинические показатели здоровья животных. По истечении карантинного режима животных осматривали, проводили оценку состояния организма и распределяли по группам «опыт» и «контроль». При проведении эксперимента белые мыши были разделены на 5 опытных и 1 контрольную группы, по 10 мышей в каждой. Исследуемый препарат «Тербиназол» вводили внутривенно с помощью стеклянного инсулинового шприца с обрезанной и отшлифованной инъекционной иглой после 12-часовой голодной выдержки в следующих дозах: 1 группе - 0,5 мл препарата (25000 мг/кг ж.м.), 2 группе - 0,4 мл препарата (20000 мг/кг ж.м.), 3 группе - 0,3 мл препарата (15000 мг/кг ж.м.), 4 группе - 0,2 мл препарата (10000 мг/кг ж.м.), 5 группе - 0,1 мл препарата (5000 мг/кг ж.м.), 6 группе (контрольная) - 0,5 мл воды очищенной, что составляет 25000 мг/кг м. т. ж. Наблюдение за подопытными мышами проводили в течение 14 суток.

Целью хронического эксперимента является выявление отдаленных последствий применения химических веществ (препаратов) на животных.

Хроническую токсичность ветеринарного препарата «Тербиназол» изучали на 40 половозрелых белых нелинейных мышах, массой 18-20 г обоего пола. Подопытные мыши также ранее не подвергались токсическому воздействию. Животные содержались в условиях вивария УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» на стандартном рационе. В ходе исследований белые мыши содержались в индивидуальных поликарбонатных клетках в отдельном помещении.

Для проведения эксперимента были сформированы 4 группы белых мышей (3 опытных и 1 контрольная) с массой 20-25 г, по 10 животных в каждой. Исследуемый препарат вводили внутривенно с помощью стеклянного инсулинового шприца с обрезанной и отшлифованной инъекционной иглы после 12-часовой голодной выдержки. После определения LD_{50} в остром опыте были установлены дозы для хронического эксперимента.

Мышам первой опытной группы внутривенно ежедневно вводили $1/10 LD_{50}$ 1240 мг/кг м.т.ж. по препарату, в разведении $1/10$ с водой в объеме 0,25 мл в течение 10 дней.

Мышам второй опытной группы внутривенно ежедневно с водой вводили $1/20 LD_{50}$ 620 мг/кг м.т.ж. по препарату, в разведении $1/10$ с водой в объеме 0,25 мл в течение 10 дней. Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 10 дней.

Мышам третьей опытной группы ежедневно внутривенно с водой вводили $1/50$ от дозы LD_{50} , т.е. 250 мг/кг м.т.ж. по препарату в разведении $1/10$ с водой в объеме 0,25 мл в течение 10 дней.

Мышам четвертой контрольной группы ежедневно внутривенно вводили $0,5 \text{ см}^3$ воды очищенной.

Результаты исследований. Во время проведения эксперимента по изучению острой токсичности на белых мышах за период наблюдения в первой подопытной группе мышей в течение первых 2 часов после введения препарата пали все животные (100%). Клинические признаки отравления характеризовались возбуждением с последующим угнетением. В дальнейшем у мышей снижалась чувствительность к тактильным и звуковым раздражителям, слабой реакцией на внешние раздражители. Регистрировалось учащенное дыхание, далее тахипноэ, судороги, коматозное состояние и смерть.

Во второй подопытной группе мышей в течение первых 4 часов после введения препарата пало 9 животных (90%). Клинические признаки отравления характеризовались резким возбуждением с последующим угнетением, частым поверхностным дыханием, тахикардией, слабой реакцией на внешние раздражители, боковым положением опытных животных, судорогами, коматозным состоянием и смертью. Мышь, оставшаяся в живых, в течение суток была угнетена, не принимала корм и воду. По истечении первых суток после введения препарата общее состояние постепенно нормализовалось, животное охотно принимало корм и воду.

В ходе опыта в третьей группе мышей в течение первых 12 часов после введения препарата пало 7 животных (70%). Клинические признаки отравления характеризовались сильным беспокойством, возбуждением с последующим угнетением, нарушением координации движений, учащенным дыханием, тахикардией, слабой реакцией на внешние раздражители, взъерошенным шерстным по-

кровом, судорогами и смертью. Мыши, оставшиеся в живых, в течение суток были угнетены, неохотно принимали корм и воду. Через 24 часа наблюдения после введения препарата мыши адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. Далее общее состояние животных постепенно нормализовалось.

При наблюдении в четвертой подопытной группе мышей в течение первых 24 часов после введения препарата пало 4 животных (40%). Клинические признаки отравления характеризовались угнетенным состоянием, атаксией, частым поверхностным дыханием, судорогами и смертью. У мышей, оставшихся в живых, отмечалось слабое угнетение, они неохотно принимали корм и воду. Далее общее состояние животных постепенно нормализовалось и внешне они ничем не отличались от животных контрольной группы.

В пятой подопытной группе мышей падежа не отмечено. Клинические признаки отравления характеризовались слабым угнетением, снижением двигательной активности, ослаблением реакций на внешние раздражители, корм и воду мыши принимали неохотно. К концу первых суток общее состояние животных нормализовалось. Мыши были подвижны, адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. В контрольной группе мышей падежа не наблюдалось. В период проведения исследований общее состояние животных не изменялось. Они были подвижны, реагировали на внешние раздражители. Охотно принимали корм и воду.

При вскрытии трупов павших мышей наблюдали отек легких, застойные явления в паренхиматозных органах, гиперемия слизистой оболочки желудка и кишечника, местами катарально-геморрагический гастроэнтерит, отмечали специфический запах содержимого желудка, связанный с введением препарата.

Расчет среднесмертельной дозы (LD_{50}) для мышей ветеринарного препарата «Тербиназол» проводили методом Беренса. Расчет производили на основании первичных данных (таблица 1).

Таблица 1 - Обработка первичных данных по изучению острой пероральной токсичности ветеринарного препарата «Тербиназол» для белых лабораторных мышей

Испытанные дозы, мг/кг	Погибло/Выжило	«Накопленные частоты», погибло/выжило	% смертности
5000	0/10	0/20	0
10000	4/6	4/10	28,57
15000	7/3	11/4	73,33
20000	9/1	20/1	95,23
25000	10/0	30/0	100,0

Среднесмертельная доза (LD_{50}) при однократном введении в желудок белым лабораторным мышам составила 12393,87 мг/кг м.т.ж.

Так как метод Беренса без построения графика не дает возможности вычислить наряду со значением LD_{50} точное значение стандартной ошибки, то для уточнения данных мы воспользовались методом Беренса с построением графика и методикой вычисления стандартной ошибки. Расчет этим методом пригоден не только для вычисления LD_{50} , но и для нахождения доз, вызывающих другие частоты смертельных исходов (LD_{16} и LD_{84}). Величины LD_{16} и LD_{84} находят из графика характеристической кривой. Для оценки величины стандартной ошибки по методу Беренса использовали методику ее вычисления с применением формулы Гэддама. На основании полученных данных при построении графика по методу Беренса установлены следующие параметры острой токсичности ветеринарного препарата «Тербиназол» для мышей: LD_{16} – 7800 мг/кг м.т.ж., LD_{84} – 17400 мг/кг м.т.ж. (рисунок 1). Стандартная ошибка при вычислении составила 1258,57 мг/кг м.т.ж.

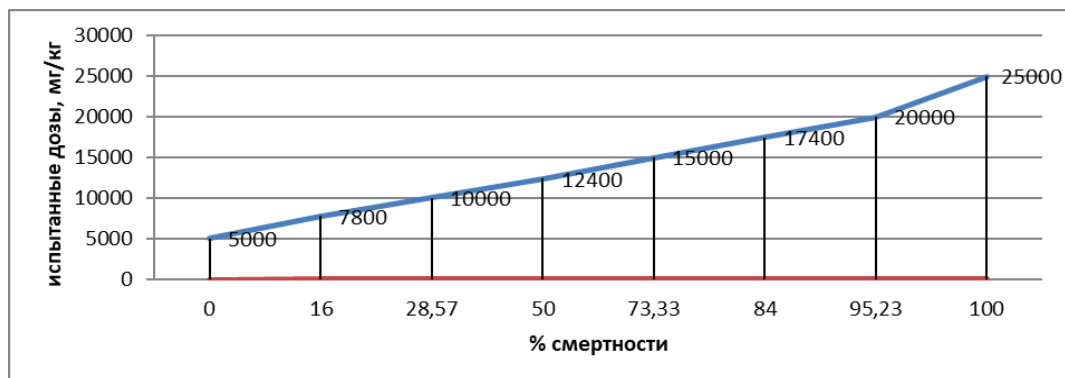


Рисунок 1 - График расчета LD_{16} и LD_{84} для белых лабораторных мышей ветеринарного препарата «Тербиназол» при использовании метода Беренса

Следовательно, среднесмертельная доза (LD₅₀) препарата «Тербиназол» по методу Беренса при однократном введении в желудок белым лабораторным мышам составила 12393,87±1258,57 мг/кг м.т.ж.

В результате хронического опыта было установлено, что гибели в опытных группах у животных не наступало. Животные после введения препарата были активны и подвижны, корм и воду принимали активно. На 5-е сутки эксперимента отмечался незначительный отвес в группах, что, по нашему мнению, связано с введением препарата, как в опытных, так и в контрольной группе. К концу эксперимента эта тенденция прекратилась и отвеса практически не наблюдалось (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика изменения массы тела белых лабораторных мышей в хроническом опыте в группах

Масса животных в группе, г	1-е сутки опыта	5-е сутки опыта	10-е сутки опыта
1-я опытная группа	24,07±0,38	23,24±0,15	24,27±0,22
2-я опытная группа	24,47±0,18	23,37±0,15	23,70±0,27
3-я опытная группа	24,31±0,23	23,32±0,25	24,34±0,22
контроль	23,81±0,40	23,46±0,21	23,75±0,21

По полученным результатам установлено, что ветеринарный препарат «Тербиназол» не обладает кумулятивными свойствами, в опыте не выявлено отдаленных последствий применения препарата на организм животных.

При вскрытии трупов вынужденно убитых животных (по 3 из каждой группы) изменений в группах опыта и контроля не наблюдалось.

Заключение. Ветеринарный препарат «Тербиназол» при однократном пероральном введении не обладает токсическим действием. LD₅₀ препарата для белых лабораторных мышей по методу Беренса составляет 12393,87±1258,57 мг/кг м.т.ж. и по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу опасности – вещества малоопасные (LD₅₀ свыше 5000 мг/кг). LD₁₆ для белых лабораторных мышей составляет 7800 мг/кг, LD₈₄ – 17400 мг/кг соответственно. При изучении хронической токсичности ветеринарного препарата «Тербиназол» установлено, что препарат при внутрижелудочном введении в выбранных дозах не обладает кумулятивными свойствами, в опыте не выявлено отдаленных последствий применения препарата на организм животных.

Conclusion. The veterinary drug Terbinazole does not possess a toxic effect when administered as a single dosing orally. The LD₅₀ of the drug for white laboratory mice is 12393.87±1258.57 mg/kg b.w. and according to the GOST 12.1.007-76 classification it belongs to hazard class IV - low-hazard substances (LD₅₀ over 5000 mg/kg). LD₁₆ for white laboratory mice is 7800 mg/kg, LD₈₄ is 17400 mg/kg, respectively. When studying the chronic toxicity of the veterinary drug Terbinazole, it was established that the drug administered intragastrically in the selected doses, does not have cumulative properties; the experiment did not reveal long-term effect of using the drug on the animal body.

Список литературы. 1. Авдаченок, В. Д. Применение препаратов зверобоя продырявленного при смешанных инвазиях у жвачных животных : методические рекомендации / В. Д. Авдаченок, О. А. Туминец. – Витебск : ВГАВМ, 2017. – С. 4. 2. Клинико-эпизоотическое проявление трихофитии крупного рогатого скота в Республике Беларусь / В. Н. Алешкевич [и др.] // Ветеринарная медицина Беларуси. – 2005. – № 2. – С. 4–5. 3. Костенко, Т. С. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии / Т. С. Костенко, Е. И. Скаршевская, С. С. Гительсон. – Москва : Агропромиздат, 1989. – 272 с. 4. Морозова, В. В. Эффективная схема применения раствора для наружного применения «Нихлобен» при дерматомикозах собак и кошек в г. Харькове / В. В. Морозова, Р. В. Северин, В. А. Головки // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2016. – Т. 52, вып. 2. – С. 57–60. 5. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Беларуси, Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского ; сост.: А. Э. Высоккий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с. 6. Саркисов, К. А. Профилактика и терапия дерматомикозов животных / К. А. Саркисов, И. В. Дмитриева // Успехи медицинской микологии статья. – 2016. – Т. 16. – С. 220–224. 6. Оробец, В. А. Отравления животных : учебное пособие / В. А. Оробец, В. А. Беляев, И. В. Куреев. – Ставрополь, 2011. – 36 с.

References. 1. Avdachenok, V. D. *Primenenie preparatov zverboya prodyryavlennogo pri smeshannykh invaziyah u zhvachnykh zhyvotnykh : metodicheskie rekomendacii* / V. D. Avdachenok, O. A. Tuminec. – Vitebsk : VGAVM, 2017. – S. 4. 2. *Kliniko-epizooticheskoye proyavlenie trihofitii krupnogo rogatogo skota v Respublike Belarus'* / V. N. Aleshkevich [i dr.] // *Veterinarnaya medicina Belarusi*. – 2005. – № 2. – S. 4–5. 3. Kostenko, T. S. *Praktikum po veterinarnoy mikrobiologii i immunologii* / T. S. Kostenko, E. I. Skarshevskaya, S. S. Gitel'son. – Moskva : Agropromizdat, 1989. – 272 s. 4. Morozova, V. V. *Effektivnaya skhema primeneniya rastvora dlya naruzhnogo primeneniya «Nihloben» pri dermatomikozah sobak i koshek v g. Har'kove* / V. V. Morozova, R. V. Severin, V. A. Golovko // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy mediciny»*. – 2016. – T. 52, vyp. 2. – S. 57–60. 5. *Metodicheskie ukazaniya po toksikologicheskoy ocenke himicheskikh veshchestv i farmakologicheskikh preparatov, primenyaemykh v veterinarii* / NAN Belarusi, Institut eksperimental'noj veterinarii im. S. N. Vyshel'sskogo ; sost.: A. E. Vysockij [i dr.]. – Minsk, 2007. – 156 s. 6. Sarkisov, K. A.

Profilaktika i terapiya dermatomikozov zhivotnyh / K. A. Sarkisov, I. V. Dmitrieva // Uspekhi medicinskoj mikologii stat'ya. – 2016. – T. 16. – S. 220–224. 6. Orobec, V. A. Otravleniya zhivotnyh : uchebnoe posobie / V. A. Orobec, V. A. Belyaev, I. V. Kireev. – Stavropol', 2011. – 36 s.

Поступила в редакцию 05.10.2023.

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-4-8-12
УДК 598.115.11:591.4

АНАТОМИЧЕСКОЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПОЧЕК УЖА ОБЫКНОВЕННОГО (*NATRIX NATRIX*)

Журов Д.О. ORCID ID 0000-0003-1438-4183, Старс К.В.

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

*При проведении исследований установлено, что почки обыкновенного ужа (*Natrix natrix*) вытянутой уплощенной формы, отсутствует разграниченность коркового и мозгового вещества, снаружи орган защищен прослойкой из жировой ткани. Как особенность гистологического строения почек обыкновенного ужа можно отметить групповые скопления сосудистых клубочков в корковом веществе, клеточную полиморфность в строении стенок проксимального и дистального извитых канальцев, а также их расширение и переполнение просвета уратами. Данная особенность, на наш взгляд, может иметь приспособительное значение, характеризующееся способностью почек при отсутствии мочевого пузыря превращать отработанные азотистые соединения в мочевую кислоту, которая является трудно растворимым веществом, поэтому выводится с использованием небольшого количества воды. При изучении собирательных канальцев почек ужей отмечалось наличие сильно мутной цитоплазмы с неразличимым ядром внутри клетки. Полученные результаты исследований дополняют и систематизируют сведения о топографии и структурной организации органов мочевого выделения змей, которые рекомендуется учитывать заводчикам и ветеринарным специалистам при проведении диагностических и хирургических манипуляций у данного вида пресмыкающихся. **Ключевые слова:** уж обыкновенный, почки, мочеиспускание, синтопия, гистологическое исследование, морфометрия, фауна Беларуси, пресмыкающиеся.*

ANATOMICAL AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE KIDNEYS OF THE GRASS SNAKE (*NATRIX NATRIX*)

Zhurov D.O., Stars K.V.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine,
Vitebsk, Republic of Belarus

*The research findings show that the kidneys of the grass snake (*Natrix natrix*) are elongated flattened, there is no differentiation between the cortex and medulla, from the outside the organ is protected by a layer of adipose tissue. As a feature of the histological structure of the common grass snake kidneys, one can distinguish group accumulations of vascular glomeruli in the cortical substance, cellular polymorphism in the structure of the walls of the proximal and distal convoluted tubules, as well as their expansion and overflow of the lumen with urates. This feature, in our opinion, may also have an adaptive value, characterized by the ability of the kidneys, in the absence of a bladder, to convert waste nitrogenous compounds into uric acid, which is a hardly soluble substance, therefore, it is excreted using a small amount of water. When studying the collecting ducts of the common snake kidneys, the presence of a highly turbid cytoplasm with an indistinguishable nucleus inside the cell was noted. The obtained results of the research complement and systematize the information about the topography and structural organization of the urinary organs of snakes, which is recommended for breeders and veterinarians to take into account when performing diagnostic and surgical procedures in this species of reptiles. **Keywords:** grass snake, kidneys, urination, syntopy, histological examination, morphometry, fauna of Belarus, reptiles.*

Введение. Обыкновенный уж (*Natrix natrix*) – наиболее распространенный в умеренных широтах евразийского континента вид неядовитых змей из семейства ужеобразных. Для этих змей характерно широкое разнообразие биотопов [10]. Внешне обыкновенные ужи обычно легко отличаются от других змей «желтыми ушками» – ярко выраженными отметинами на голове, чаще желтыми, а иногда белыми или оранжевыми. Обитают они в местах, так или иначе связанных с водой, по берегам рек, озер, прудов, на пойменных лугах, в тростниковых зарослях, болотах, горных ручьях, у родников, на морском побережье и островах. Эта неядовитая змея может жить в непосредственной близости от человека, в черте городов и поселков, на полях с сельскохозяйственными культурами, в садах, парках, на огородах, в подвалах, сараях, стогах сена, кучах мусора [6]. Уж прекрасно плавает и ныряет, в том числе и в морской воде. Он ведет наземный образ жизни, активен днем и в сумерки. В качестве укрытий ужи обычно используют норы грызунов, валежник, груды камней [8]. Охотится на разную мелкую живность, отдавая особое предпочтение лягушкам и жабам. В редких случаях