

Марека, трансмиссивный провентрикулит, респираторный микоплазмоз, респираторная кокковая инфекция, колисептицемия, стафилококкоз, орнитобактериоз, сальмонеллез, пастереллез, гемофиллез). Наибольшее количество случаев ИЛТ выявлено в технологической группе цыплят-бройлеров, наименьшее – у ремонтного молодняка и кур-несушек родительских форм бройлеров. В последние годы установлена тенденция к снижению заболеваемости ИЛТ. На наш взгляд, данный факт связан с улучшением схем вакцинопрофилактики птицепоголовья и высокой эффективностью применяемых в последние годы живых векторных вакцин против ИЛТ.

**Литература.** 1. Бакулин, В. А. Инфекционный ларинготрахеит птиц / В. А. Бакулин // БИО. – 2018. – № 3 (210). – С. 18-25. 2. Болезни домашних и сельскохозяйственных птиц : пер. с англ. / Б. У. Кэлнек [и др.] ; ред. : Б. У. Кэлнек [и др.], пер. : И. Григорьев [и др.]. – 9-е изд. – Москва : АКВАРИУМ БУК, 2003. – 1232 с. 3. Громов, И. Н. Инфекционный ларинготрахеит птиц: патоморфология, диагностика / И. Н. Громов // Ветеринарное дело. – 2017. – № 10 (76). – С. 26–31. 4. Громов, И. Н. Патоморфология и дифференциальная диагностика инфекционных болезней птиц, протекающих с респираторным синдромом / И. Н. Громов // Ветеринария. – 2021. – № 3. – С. 3–7, 16–17. DOI 10.30896/0042-4846.2021.24.3.03-07. 5. Громов, И. Н. Респираторные инфекции в птицеводстве: патоморфология и диагностика / И. Н. Громов // Наше сельское хозяйство. – 2016. – № 6. – С. 18–22. 6. Диагностика и профилактика инфекционного ларинготрахеита птиц / И. Н. Громов [и др.]. - Витебск : Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2023. – 212 с. 7. Кныш, Н. В. Диагностика и профилактика инфекционного ларинготрахеита в Республике Беларусь / Н. В. Кныш // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология и санитария. – 2009. – № 3. – С. 3-6. ID: 26348947 8. Патоморфология и диагностика инфекционных болезней птиц, протекающих с респираторным синдромом : рекомендации / И. Н. Громов [и др.]. - Витебск : ВГАВМ, 2022. – 64 с. 9. Распространение болезней кур, протекающих с респираторным синдромом в условиях интенсивного ведения птицеводства Республики Беларусь / И. Н. Громов [и др.] // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2022. – № 1 (16). – С. 31–35. 10. Фисенко, С. П. Влияние иммунобиологического состояния организма на формирование поствакцинального иммунитета при инфекционном ларинготрахеите птиц : автореф. дис... канд. вет. наук / С. П. Фисенко. - Ленинград, 1990. – 16 с. 11. Шастин, П. Н. Система ветеринарных мероприятий на птицефабриках / П. Н. Шастин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 230. - № 2. – С. 180-185. 12. Этиологические факторы и меры профилактики инфекционного ларинготрахеита птиц / Ф. Хасанов [и др.] // Доклады Таджикской академии сельскохозяйственных наук. – 2019. – № 2 (60). – С. 49-55. 13. Dobson, N. Infectious laryngotracheitis in poultry / N. Dobson // Vet. Rec. - 1935. - Vol. 15. - P. 1467-1471.

Поступила в редакцию 23.03.2024.

УДК 619:615

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПЛЕКСНЫХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ «СУТРИМЕТ-ФОРТЕ» И «СУТРИМЕТ-ЛАЙТ»

**Петров В.В., Белко А.А., Мацинович М.С., Романова Е.В.**

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

В статье приведены результаты определения острой и субхронической токсичности на белых мышах ветеринарных препаратов «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт». Установлено, что средняя смертельная доза ( $LD_{50}$ ) ветеринарного препарата «Сутримет-форте» при однократном пероральном введении для белых лабораторных мышей составила 17505,0 мг/кг, а для ветеринарного препарата «Сутримет-лайт» – 14170,0 мг/кг. Ветеринарные препараты «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт» по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные ( $LD_{50}$  более 5000 мг/кг). При ежедневном выпаивании препаратов в течение 30 суток в дозе в 10 раз ниже среднесмертельной ( $LD_{50}$ ), полученной в остром опыте, хорошо переносятся белыми лабораторными мышами. **Ключевые слова:** токсикологическая характеристика, ветеринарный препарат, белые мыши, острая токсичность, субхроническая токсичность.

#### COMPARATIVE TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS COMPLEX VETERINARY DRUGS «SUTRIMET-FORTE» AND «SUTRIMET-LIGHT»

**Petrov V.V., Belko A.A., Matsinovich M.S., Romanova E.V.**

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

The article presents the results of determining the acute and subchronic toxicity of the veterinary drugs «Sutrimet-forte» and «Sutrimet-light» in white mice. It was established that the average lethal dose ( $LD_{50}$ ) of the veterinary drug «Sutrimet-forte» with a single oral administration for white laboratory mice was 17505,0 mg/kg, and for the veterinary drug «Sutrimet-Lite» - 14170,0 mg/kg. Veterinary drugs «Sutrimet-forte» and «Sutrimet-light» according to the GOST 12.1.007-76 classification belong to hazard class 4 - low-hazard substances ( $LD_{50}$  more than 5000 mg/kg). When given daily for 30 days, the drugs are well tolerated by white laboratory mice at a dose 10 times lower than the lethal average ( $LD_{50}$ ) obtained in an acute experiment. **Keywords:** toxicological characteristics, veterinary drug, white mice, acute toxicity, subchronic toxicity.

**Введение.** Комбинирование антимикробных препаратов с различными химиотерапевтическими средствами широко используется клинической ветеринарной медициной и особенно при работе с большим поголовьем животных и птицы. Это является важным звеном соблюдения правил рационального применения антимикробных средств и позволяет бороться с развитием к ним устойчивости микроорганизмов [1-3].

В настоящее время все большей популярностью в клинической практике пользуются сульфаниламиды и их комбинации. Сульфаниламиды проявляют активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, крупных вирусов, актиномицет, эймерий и др. В последнее время интерес к ним вновь возрос в связи, с одной стороны, с общим ростом антибиотикорезистентности, а с другой – установлением синергизма антибактериального действия сульфаниламидов. Дополнительной мотивацией к их применению является их относительно низкая стоимость [4, 5].

Сочетание триметоприма (производное диаминопирамидина, обладает бактериостатическим действием) и сульфаниламидов обеспечивает бактерицидность комбинации, при этом вероятность развития резистентности к ним значительно уменьшается [4, 6]. Подобные комбинированные препараты применяют в медицине и ветеринарии в виде порошков, суспензий, таблеток (бисептол, трибриссен, котримоксазол), инъекционных растворов (ко-сульфазин, ультрадиазин, триприм), мазей и др. Они активны против большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, ряда простейших и по эффективности сравнимы с антибиотиками, нитрофуранами и фторхинолонами. Также сочетание триметоприма и сульфаниламидов может дополняться, с обоюдным синергизмом, многими фторхинолонами и антибиотиками, в том числе такими как линкомицин и колистин [7, 8].

В основе механизма действия линкомицина лежит угнетение синтеза белка на уровне рибосом вследствие связывания антибиотика с 50S-субъединицей и нарушения образования пептидных связей. Антимикробное действие колистина заключается в нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны, что приводит к ее деструкции и лизису бактериальной клетки [7, 8].

Определение параметров токсичности является неотъемлемой частью разработки новых ветеринарных препаратов [9]. Поэтому целью исследований явилось изучение острой и субхронической токсичности ветеринарных препаратов «Сутримет-лайт», содержащего в качестве действующих веществ триметоприм и сульфадимидин, и «Сутримет-форте», содержащего триметоприм, сульфадимидин, колистин и линкомицин.

**Материалы и методы исследования.** Определение параметров токсичности ветеринарных препаратов «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт» проводили в виварии УО ВГАВМ, а также на кафедре фармакологии и токсикологии УО ВГАВМ. Технология производства изучаемых препаратов разработана сотрудниками ООО «Научно-производственный центр БелАгроГен» (Республика Беларусь).

Исследования по определению параметров острой и субхронической токсичности проводили на клинически здоровых белых нелинейных лабораторных мышах. Расчет среднесмертельной дозы препарата ( $LD_{50}$ ) проводили по методу Першина.

Для определения острой токсичности каждого препарата формировались по четыре опытные группы животных и одна контрольная по шесть животных в каждой средней массой 19-21 г. Подготовку к опыту белых лабораторных мышей проводили в соответствии с указаниями «Испытание на токсичность» ГФ XI [9]. Перед исследованием мышей выдержали на 12-часовом голодном режиме. Мышам опытных групп внутрижелудочно вводили соответствующий препарат в дозах, указанных в таблице 1. Мышам контрольной группы препараты не вводили. Препараты вводили при помощи инсулинового стеклянного шприца и зонда внутрижелудочного с наплавленной оливой. Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 14 суток.

Для определения субхронической токсичности препаратов использовалась доза в 10 раз ниже среднесмертельной, полученной в остром опыте. Исходя из рассчитанной  $LD_{50}$ , готовили взвеси (суспензии) препаратов на воде очищенной (1,4 %-ную – для препарата «Сутримет-лайт» и 1,75 %-ную – для препарата «Сутримет-форте»), которые свободно выпаивали мышам в течение 30 суток. Взвесь препаратов готовили ежедневно и измеряли суточное его потребление, которое составляло не менее 2,0 мл на мышь. Мышам контрольной группы препараты не задавали. Наблюдение за мышами опытной и контрольной групп вели в течение 30 суток.

В 1 мл препарата «Сутримет-лайт» в качестве действующих веществ содержится 400 мг сульфадимидина (сульфадимезина) (в форме сульфадимидина натрия), 80 мг триметоприма, в качестве вспомогательных веществ – полисорбат 80, бензиловый спирт, микрокристаллическая целлюлоза, кармеллоза натрия, сорбитола раствор, сахарин натрий, симетикон, вода очищенная. По внешнему виду препарат представляет собой суспензию от белого до светло-желтого цвета.

В 1 мл препарата «Сутримет-форте» в качестве действующих веществ содержится 100 мг сульфадимидина, 20 мг триметоприма, 100 мг линкомицина гидрохлорида, 800 000 МЕ колистина сульфата, в качестве вспомогательных веществ – полисорбат 80, бензиловый спирт, смесь целлюлоз, сорбитола раствор, сахарин натрий, симетикон, вода очищенная.

Сульфадимидин, триметоприм, линкомицин всасываются из желудочно-кишечного тракта и

проникают во все органы и ткани организма. Терапевтическая концентрация сульфадимидина и триметоприма сохраняется на протяжении 24 часов. Максимальная концентрация линкомицина в крови достигается через 2–4 часа после применения препарата. Колистин в желудочно-кишечном тракте животных и птицы не разрушается под действием ферментов и практически не всасывается в кровь, благодаря чему создается его высокая концентрация в полости кишечника; не накапливается в органах и тканях.

Сульфадимидин и триметоприм выделяются из организма преимущественно почками, в меньшей степени – с желчью, у птиц – с яйцом, линкомицин в неизменном виде выделяется преимущественно почками и с фекалиями, колистин – в неизменном виде с фекалиями [7, 8, 11, 12].

Убой животных и птицы на мясо разрешается не ранее чем через 10 суток после применения препарата «Сутримет-форте».

Убой животных на мясо разрешается не ранее чем через 10 суток, птицы при эймериозе – не ранее чем через 10 суток, а при лечении заболеваний бактериальной этиологии – не ранее чем через 4 суток после последнего применения препарата «Сутримет-лайт».

В случае вынужденного убоя животных и птицы ранее указанных сроков мясо может быть использовано в корм плотоядным животным.

**Результаты исследований.** Было установлено, что высокие дозы ветеринарных препаратов «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт» оказывают значительное влияние на белых лабораторных мышей (таблица 1).

При пероральном введении ветеринарного препарата «Сутримет-форте» в дозе 25000 мг/кг пали все мыши. При этом их гибель происходила в течение 60 минут от момента введения препарата. Клинические признаки интоксикации характеризовались угнетением, атаксией, диспноэ, цианозом видимых слизистых оболочек и кожи, судорогами и смертью.

При вскрытии трупов павших мышей отмечали застойные явления в паренхиматозных органах, остатки препарата в желудке и в тонком кишечнике, отек легких.

**Таблица 1 – Влияние ветеринарных препаратов «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт» на подопытных мышей при однократном пероральном введении (n-6 исходные данные для расчета LD<sub>50</sub>)**

Доза препарата, мг/кг	Сутримет-форте		Сутримет-лайт	
	количество живых мышей	количество павших мышей/%	количество живых мышей	количество павших мышей/%
25000,0	0	6/100	-	-
20000,0	2	4/66,6	0	6/100%
15000,0	4	2/33,3	3	3/50%
10000,0	6	0/0	5	1/16,6%
5000,0	-	-	6	0/0%
Контроль	6	0/0	6	0/0

Как видно из таблицы 1, при уменьшении дозы препаратов выраженность интоксикации уменьшалась.

При введении препарата «Сутримет-форте» в дозах 20000 мг/кг и 15000 мг/кг падеж мышей наступал в интервале от 40 минут до 48 часов. Клиническая картина отравления была аналогична описанной выше. Мыши, остававшиеся в живых, были угнетенными, слабо подвижными, забивались в угол, не двигались, неохотно принимали корм и воду, у большинства отмечали диарею. Через 24–72 часа в опытных группах (в зависимости от дозы) улучшалось общее состояние, аппетит восстанавливался, прием воды соответствовал физиологической потребности.

За период наблюдения в группе, мышам которой задавали препарат в дозе 10000 мг/кг, падежа и клинических признаков интоксикации не регистрировали. Мыши охотно принимали корм, пили воду, адекватно реагировали на внешние раздражители. Шерстный покров был гладкий, блестящий, плотно прилегал к туловищу, акт мочеиспускания и акт дефекации нарушены не были.

Ветеринарный препарат «Сутримет-лайт» в дозе 20000 мг/кг вызывал гибель всех лабораторных животных. Гибель мышей наступала в интервале от двух часов до трех суток после перорального введения препарата. Клинические признаки характеризовались угнетением, атаксией, одышкой, цианозом кожи и видимых слизистых оболочек, комой и затем наступал смертельный исход. Выраженность патологического процесса была меньше, чем при введении ветеринарного препарата «Сутримет-форте» в дозе 25000 мг/кг. При уменьшении дозы выраженность интоксикации также уменьшалась. При патологоанатомическом вскрытии трупов павших мышей было выявлено: трупное окоченение хорошо выражено, цианоз кожи и слизистых; при вскрытии трупов павших мышей отмечали застойные явления в паренхиматозных органах, цианоз подкожной клетчатки, в желудке часть невсосавшегося препарата.

Гибель мышей при введении ветеринарного препарата «Сутримет-лайт» в дозах 15000 мг/кг и 10000 мг/кг происходила в течение 18-72 часов от момента применения указанного лекарственного

средства. Клинические признаки характеризовались слабовыраженным угнетением в течение первых суток наблюдения, отказом от корма и воды; атаксия и кома регистрировались у одной мыши.

У мышей, оставшихся в живых при введении ветеринарного препарата «Сутримет-лайт» в дозах 15000 мг/кг и 10000 мг/кг, отмечали угнетение: слабовыраженное или выраженное в средней степени. Мыши были слабо подвижными, неохотно принимали корм и воду. Диарея отмечалась только у одного животного. Через 24–48 часов улучшалось общее состояние, аппетит и прием воды восстанавливались. За период наблюдения в группе, мышам которой задавали ветеринарный препарат «Сутримет-лайт» в дозе 5000 мг/кг, падежа и клинических признаков интоксикации не регистрировали.

Мыши обеих контрольных групп во время всего эксперимента были подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

Дозы препаратов, использованные для определения параметров субхронической токсичности препаратов, показаны в таблице 2.

**Таблица 2 – Влияние ветеринарных препаратов «Сутримет-лайт» и «Сутримет-форте» на подопытных мышей при 30-суточном выпаивании (субхронический опыт)**

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Количество живых мышей	Количество павших мышей/%
Сутримет-лайт	1417,0	6	0/0
Сутримет-форте	1750,0	6	0/0
Контроль	-	12	0/0

За период наблюдения в опытных группах падежа мышей не было. Мыши охотно пили воду с препаратом, клинических признаков отравления у мышей за время 30-суточного наблюдения не отмечали. Нарушения приема корма и воды, поведения и других витальных функций не отмечали. Мыши были активны, подвижны, адекватно реагировали на внешние раздражители. Акт дефекации и мочеотделения без отклонений от физиологической нормы.

В контрольных группах были получены аналогичные опытным группам результаты.

Терапевтические дозы, рекомендуемые в инструкции к препаратам, ниже исследованных в опыте по определению субхронической токсичности более чем в 1000 раз, что позволяет применять препараты групповым способом при свободном выпаивании или скармливании.

**Заключение.** На основании полученных результатов исследований можно сделать следующие выводы:

1. Среднесмертельная доза (LD<sub>50</sub>) ветеринарного препарата «Сутримет-форте» при однократном пероральном введении для белых лабораторных мышей составила 17505,0 мг/кг.
2. Среднесмертельная доза (LD<sub>50</sub>) ветеринарного препарата «Сутримет-лайт» при однократном пероральном введении для белых лабораторных мышей составила 14170,0 мг/кг.
3. Ветеринарные препараты «Сутримет-форте» и «Сутримет-лайт» по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные (LD<sub>50</sub> более 5000 мг/кг).
4. Ветеринарные препараты «Сутримет-лайт» и «Сутримет-форте» при ежесуточном выпаивании в течение 30 суток в дозе в 10 раз ниже среднесмертельной (LD<sub>50</sub>), полученной в остром опыте, хорошо переносятся белыми лабораторными мышами.

**Литература.** 1. Симджи, Ш. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии / Ш. Симджи, Р. Дул, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 186–190. 2. Проблема антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней и птиц / Е. В. Анганова [и др.] // Вестник АПК Ставрополя. – 2017. – № 2 (26). – С. 55–58. 3. Музыка, Н. Н. Оценка антибиотикорезистентности перед применением антимикробных препаратов у птицы / Н. Н. Музыка, А. В. Белецкая // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2020. – № 23 (2). – С. 183–189. 4. Сидоркин, В. А. Применение препарата «Дитрим – порошок» при бактериальных инфекциях сельскохозяйственных животных // В. А. Сидоркин, М. А. Улизко, Д. Б. Полутов // Российский ветеринарный журнал. – 2018. – № 3. – С. 14. 5. Определения чувствительности микробных клеток к сульфаниламидным препаратам методом электрооптического анализа / О. И. Гулий [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – № 3–4 (60). – С. 14–19. 6. Trimethoprim/sulfamethoxazole: evaluation of the available clinical and pharmacokinetic/pharmacodynamic evidence / E. K. Vouloumanou [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agent. – 2011. – № 38 (3). – P. 197–216. 7. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / Пер. с англ. / В двух томах. Том 1. (А-Н) – Москва : Издательство «Аквариум», 2019. – 1040 с. 8. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / Пер. с англ. / В двух томах. Том 2. (О-Я) – Москва : Издательство «Аквариум», 2019. – 1040 с. 9. Государственная фармакопея. Т. XI. Выпуск 2 / Под ред. М. Д. Машковскою. – Москва : Медицина, 1990. – 349 с. 10. Рахматулин, Э. К. Изучение токсичности ветеринарных препаратов на доклиническом этапе // Э. К. Рахматулин, О. Д. Скларов // Вестник Российской сельскохозяйственной науки. – 2019. – № 5. – С. 61–64. 11. Ветеринарная фармакология : учебное пособие / Н. Г. Толкач [и др.] ; под ред. А. И. Ятусевича. – Минск : ИВЦ Минфина, 2008. – 686 с. 12. Слободяник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие / В. И. Слободяник. – СПб. : Лань, 2014. – 368 с.

Поступила в редакцию 05.02.2024.