

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 мышях 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 исследований. 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 LD₅₀)

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 (LD₅₀) ветеринарного препарата «Сутримет-форте» при однократном пероральном введении для белых лабораторных мышей составила 17505,0 мг/кг.
2. Среднесмертельная доза (LD₅₀) 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 (LD₅₀ 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 (LD₅₀), 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 Ставрополья. – 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. Склярков // 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.