

Hasegawa // *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. – 1999. – Vol. 40(1). – P. 9–14. 4. Алешкевич, В. Н. Трихофития крупного рогатого скота в Республике Беларусь / В. Н. Алешкевич, П. А. Красочко // *Ветеринарная практика*. – 2005. – № 1–2 (28–29). – С. 45–47. 5. Новикова, Т. В. Зоонозные дерматомикозы на территории Вологодской области / Т. В. Новикова // *Актуальные вопросы ветеринарной медицины : материалы Сибирского Международного ветеринарного конгресса / Новосибирский государственный аграрный университет*. – Новосибирск, 2005. – С. 49–50. 6. The epidemiology of canine and feline dermatophytoses in southern / C. Cafarchia [et al.] // *Mycoses*. – 2004. – Vol. 47. – P. 508–513. 7. Chatterjee, A. Ringworm in domestic animals / A. Chatterjee, D. N. Sengupta // *Indian J. anim. health*. – 1999. – № 18(2). – P. 37–46. 8. Медведева, Е. А. Медико-географические аспекты распространения заболеваний, обусловленных трихофитонами / Е. А. Медведева, Э. В. Чистякова, Х. С. Фахретдинова // *Материалы 9 Международной науч. конф. по медицинской географии*. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 130–131. 9. Насер, А. А. Дерматофитозы животных в Сибирской республике : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.03 / А. В. Насер ; ВИЭВ. – М., 1992. – 24 с. 10. Morretti, F. Epidemiological aspects of dermatophyte infections in horses and cattle / F. Morretti, L. Boncio, P. Pasquali // *J. veter. med. ser. b*. – 1998. – Vol. 45(4). – P. 204–205. 11. Kuklova, I. I. Dermatophytoses in Prague, Czech Republic, between 1987 and 1998 / I. I. Kuklova, H. Kucerova // *Mycoses*. – 2001. – Vol. 44(11–12). – P. 493–496. 12. Усовершенствование специфических мер борьбы против дерматофитозов животных / А. Н. Панин [и др.] // *Совершенствование методов контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов : тезисы докладов Всероссийской науч. конф.* – М., 2001. – С. 148–158. 13. Парманов, М. П. Вспышка трихофитии у овец и эффективность вакцины *триховис* / М. П. Парманов, К. Л. Саркисов, Н. П. Головина // *Ветеринария*. – 1993. – № 5. – С. 33–34.

Статья передана в печать 08.09.2015 г.

УДК 619:615.28

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «ОФЛАМИКС»

Ковалёнок Ю.К., Напреенко А.В.

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

Исследованиями установлено, что ветеринарный препарат «Офламикс» является веществом малоопасным и относится к IV классу опасности, препарат обладает слабо выраженным местно-раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки, проявляет умеренную кумулятивную активность.

During the experiment it was discovered that the veterinary preparation «Ophlamix» is a low-hazard substance and refers to a hazard class IV, preparation has low local irritant effect on the skin and mucous membranes and showed moderate accumulation.

Ключевые слова: антимикробный препарат, токсичность, летальная доза, кумулятивные свойства.
Keywords: antimicrobial preparation, toxicity, average lethal dose, accumulation.

Введение. По данным ветеринарной статистики последних лет, проблема желудочно-кишечных расстройств молодняка жвачных продолжает оставаться актуальной, несмотря на множество разработанных способов лечения телят [6, 7, 10]. Немалую роль в развитии болезней пищеварительного аппарата, в частности абомазоэнтеритов, играет условно-патогенная микрофлора [5, 6, 7, 10]. В этой связи в схемы лечения больных телят включают антимикробные препараты (антибиотики), не имеющие в современных условиях достойной этиопатогенетической альтернативы [3]. Широкий спектр негативных побочных действий антибиотиков на организм, в том числе развитие антибиотикоассоциированного дисбактериоза, формирует весомые предпосылки для создания новых стандартов антибактериальной терапии [1, 3, 8, 11]. Одним из таких направлений может являться разработка эубиотиков (гр. *oikos* - дом, жилище, гр. *bios* - жизнь) – антибиотиков, селективно действующих на условно-патогенные микроорганизмы, способствуя тем самым сохранению индигенной микрофлоры. Данный эффект достигается за счет введения в антимикробную композицию пребиотика, стимулирующего рост и/или метаболическую активность бифидо- и лактобактерий, восстанавливая эндоэкологию пищеварительного тракта, тем самым нивелируя негативное воздействие противомикробных субстанций. Целью настоящего исследования было изучение общетоксического действия разработанного антимикробного препарата «Офламикс» (эубиотика) на организм лабораторных животных.

Материалы и методы исследований. Токсикологическая оценка опытного образца ветеринарного препарата «Офламикс», состоящего из офлоксацина, колистина сульфата и оригинальной композиции вспомогательных веществ (лактолоза, пропиленгликоль, молочная кислота) (производство Унитарное предприятие «Могилевский завод ветеринарных препаратов») осуществлялась в условиях лабораторий кафедры клинической диагностики УО ВГАВМ терапии [4, ГОСТ 12.1-007-76].

Схема общетоксикологических исследований включала: установление параметров острой токсичности с целью определения класса опасности препарата при внутрижелудочном введении на двух видах животных (белые мыши, крысы); исследование кумулятивных свойств и характера токсического действия офламикса на организм белых мышей; оценку местно-раздражающих свойств (действие на кожные покровы и слизистые оболочки) на кроликах.

Изучение острой токсичности проводилось на клинически здоровых белых мышах массой 18 - 21 граммов обоего пола и на беспородных крысах массой 180–220 граммов), опытные и контрольные группы

формировались из животных, не подвергавшихся ранее токсическому воздействию, характеризующихся одинаковым поведением, клиническим состоянием, находящихся в одинаковых условиях содержания и кормления.

Определение острой пероральной токсичности препарата проводилось в несколько этапов. На первом этапе в предварительном эксперименте были установлены ориентировочные уровни смертельных доз. С этой целью были сформированы 3 группы белых мышей и крыс (n=5) которым внутрижелудочно вводился препарат в дозе (мг/кг) от 7000 до 25000. Таким образом были определены ЛД₀, которая не вызвала гибели животных и ЛД₁₀₀, которая вызвала 100% гибель мышей и составили 7000 и 15000 мг/кг, соответственно.

На следующем этапе были сформированы 6 групп белых мышей и 9 групп крыс по 5 животных в каждой, одна - служила контролем. Препарат вводили мышам 1-5-й подопытных групп внутрижелудочно в объеме 0,5 мл после 12-часовой диеты, в дозах (мг/кг по препарату) от 7000 до 11000.

Крысам 1- 8 групп испытуемый препарат вводили в том же режиме в объеме 3 мл, в дозах (мг/кг по препарату) от 8000 до 11500, соответственно. В качестве растворителя использовалась дистиллированная вода. Чтобы избежать ошибок при оценке токсических свойств препарата контрольным животным вводилась дистиллированная вода в аналогичном объеме.

Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 суток. В первый день после введения препарата подопытные животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировались внешний вид, изменения общего состояния, особенности поведения (угнетение, возбуждение), интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, частота и глубина дыхательных движений, тип дыхания, состояние шерсти и слизистых оболочек, аппетит, жажда, реакция на внешние раздражители и другие признаки интоксикации. Особое внимание при этом уделялось времени возникновения признаков интоксикации, срокам гибели животных. Погибшие и выжившие животные были подвергнуты патологоанатомическому исследованию, при этом отбирались те особи, гибель которых наступала не позднее, чем за 3-5 часов до исследования.

Расчет параметров острой токсичности испытуемого препарата для белых мышей осуществлялся методом Беренса (без построения графика) на основании того, что интервал между испытанными нами дозами был одинаковый, и для испытания каждой из доз было использовано одинаковое количество лабораторных животных [4].

Расчет «накопленных частот» проводился путем прибавления к числу животных, погибших от каждой из испытанных доз, количества животных, погибших от всех меньших испытанных доз, а к числу животных, выживших от каждой из испытанных доз, прибавляют количество животных, выживших от более высоких испытанных доз.

Расчет среднесмертельной дозы по методу Беренса (без построения графика) вычисляется путем прямолинейного интерполирования между ближайшими к ЛД₅₀ меньшей и большей дозами по формуле:

$$ЛД_{50} = A + \frac{(50-a)d}{b-a}, \quad (2)$$

где А – доза, вызывающая % смертельных исходов близких к ЛД₅₀, (а < 50% смертельных исходов);

d – интервал между испытанными дозами;

b – процент смертельных исходов близких к ЛД₅₀ (b > 50% смертельных исходов).

Ускоренное определение кумулятивного эффекта проводилось на 10 белых мышах. Препарат вводился внутрижелудочно один раз в сутки в течение 21 суток в следующих дозах: в первые 4 дня - 916 мг/кг, на пятые сутки дозу увеличили в 1,5 раза, что составило 1374 мг/кг, на 9-е сутки эту дозу увеличили в 2 раза и животным вводили 2748 мг/кг в течение 6 дней, на 15-е сутки вводимую дозу довели ½ ЛД₅₀, полученной в остром опыте, что равнялось 4580 мг/кг массы и вводили мышам до конца опыта. Продолжительность эксперимента составила 21 день, у мышей регистрировались те же признаки изменения внешнего вида и поведения, свидетельствующие об интоксикации организма, что и в остром опыте. Погибшие мыши подвергались патоморфологическому исследованию с целью установления токсического действия на внутренние органы и причины смерти животных.

Оценку результатов исследования проводили по отношению средних летальных доз (LD_{50n}) при многократном (n) и однократном (LD_{50o}) введениях по следующей формуле:

$$K_k = \frac{ЛД_{50n}}{ЛД_{50o}}, \quad (3)$$

K_k – коэффициент кумуляции;

ЛД_{50n} – средняя летальная доза при n-кратном введении;

ЛД_{50o} – средняя летальная доза при однократном введении.

На основании полученных результатов определяли класс опасности препарата исходя из степени его кумуляции в организме подопытных животных [2].

Изучение местно-раздражающих свойств проводилось на кроликах массой 1,9 – 2,3 кг. Для оценки степени воздействия на кожу 3 животным выстригали участки кожных покровов 2x3 см и предварительно снимали фоновые показатели – температуру кожи, толщину кожной складки. После этого наносили испытуемый препарат в нативном виде в дозе 0,1 мл. Через 4 часа остатки вещества аккуратно удаляли

теплой водой с мылом, избегая повреждения кожи. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Реакцию кожи оценивали сразу после окончания экспозиции, а также через 1 и 16 часов. Контролем служил противоположный участок кожи. Вывод о наличии у препарата раздражающих свойств делали на основании появления на месте нанесения отечности, покраснения и утолщения кожи, расчесов, болезненности при пальпации.

Для изучения местно-раздражающего действие препарата на слизистые оболочки использовали метод конъюнктивальных проб. Для этого 4 кроликам глазной пипеткой вводили под верхнее веко по 1 капле препарата. Второй глаз животных служил контролем. Учет реакции проводили спустя 5 минут, 1 час, 10 часов, 24 часа, 48 часов, 3, 4 и 5 суток. При этом обращали внимание на изменение цвета конъюнктивы, реакцию склеры, развитие зуда, острого офтальмита, истончение эпителия роговицы, появление ожогов.

Количественная оценка интенсивности эритемы и отека кожи, реакции слизистых оболочек (в баллах) проводилась путем суммирования баллов для каждого животного в отдельности и вычисления средней оценки выраженности местно-раздражающих свойств препарата для группы подопытных животных.

Результаты исследований. При изучении острой пероральной токсичности препарата на белых мышах было установлено, что в 1-4-й группах смертность составила 100%, 87,5%, 42,9% и 11,1% мышей, соответственно. Клиническая картина острого отравления характеризовалась первоначальным кратковременным возбуждением животных, сменявшимся сопорозным состоянием, тахикардией, одышкой, дыханием преимущественно брюшного типа, гипергидрозом, судорогами и парезами конечностей. Гибель мышей в первой подопытной группе наступала в течение 5-20 минут, во второй - в течение суток, в третьей и четвертой - на 5-9-е сутки, у животных отмечалось взъерошенность шерсти, особенно в области головы, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших животных отмечались следующие макроскопические изменения: в трахее и бронхах - пеннистая жидкость, легкие неспавшиеся, цвет от бледно-розового до темно-красного, с поверхности разреза выдавливается пеннистая жидкость, при погружении легких в воду - большая часть не тонет, погружаясь до половины своего объема, печень несколько увеличена в размере, цвет пестрый, отмечается чередование коричнево-красных и серых участков.

За весь период наблюдения, составивший 14 суток, мыши пятой подопытной и контрольной групп вели себя активно, охотно принимали корм и воду, шерсть была гладкая и блестящая.

Расчет параметров острой токсичности испытуемого препарата для белых мышей методом Беренса (без построения графика), показал, что при пероральном однократном введении среднесмертельная доза (LD_{50}) составляет 9159 мг/кг, минимальная пороговая (LD_0) - 7000 мг/кг, а абсолютная смертельная доза (LD_{100}) - 11000 мг/кг по препарату (таблица 3).

При изучении острой пероральной токсичности препарата на крысах было установлено, что в 1-7 группах смертность составила 100%, 93,3%, 76,9%, 58,3%, 30,7%, 13,3% и 5,6% особей, соответственно. Клиническая картина острого отравления и патологоанатомические изменения у крыс не отличались от таковых, вышеописанных у белых мышей. Животные 8 подопытной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения не проявляли видимых признаков отравления, охотно поедали корм, активно передвигались, адекватно реагировали на внешние раздражители, визуально ничем не отличались от контрольных животных.

Расчет параметров острой токсичности испытуемого препарата для крыс методом Беренса (без построения графика), показал, что при пероральном однократном введении LD_{50} , LD_0 , LD_{100} составили (мг/кг по препарату) 9850, 8500, 11500 соответственно (таблица 1).

Таблица 1 - Параметры острой токсичности экибиотика для лабораторных животных (пероральное введение)

Показатель	Мыши	Крысы
LD_0 , мг/кг	7000	8500
LD_{50} , мг/кг	9159	9850
LD_{100} , мг/кг	11000	11500

В результате исследований было установлено, что морфофункциональное состояние кожи у подопытных животных при эпикутанном воздействии препарата не изменялось. На месте аппликации экибиотика за весь период наблюдения у кроликов не отмечалось эритем и отеков, толщина кожной складки практически не изменялась, а расчесов, трещин и болезненности кожи не наблюдалось. Спустя 8-12 дней выстриженные участки покрывались равномерным шерстным покровом.

Согласно «Классификации выраженности раздражающих кожу свойств веществ при их однократном местном воздействии» [4] офламикс относится к веществам первого класса, характеризующимся отсутствием раздражающего действия.

При исследовании раздражающего действия на слизистые оболочки и орган зрения методом конъюнктивальных проб у всех животных первоначально отмечали незначительное слезотечение, беспокойство, гиперемию, указанные признаки исчезали спустя 2 - 2,5 часа.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о слабораздражающем действии препарата на слизистые оболочки органа зрения (итоговая оценка - 0,5 - 3 балла).

В ходе изучения кумулятивных свойств разработанного препарата за подопытными животными велось наблюдение в течение 21 суток. В результате исследования было установлено, что на 11-е сутки погибло одно животное, а в последующие 10 суток остальные. У животных наблюдалась взъерошенность

шерсти, особенно в области головы, апатия, сменяющаяся сопорозным состоянием, тахикардия, смешанная одышка, судороги и парезы конечностей. При патологоанатомическом вскрытии трупов павших животных отмечалось незначительное уменьшение печени в размере, с поверхности и на разрезе темно-коричневые участки, чередовались с серо-желтыми. В результате расчёта кумулятивного эффекта эфобиотика был получен коэффициент кумуляции равный 4,7.

Заключение. Офламикс является веществом малоопасным и относится к IV классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76), средняя смертельная доза при введении в желудок белых мышей и крыс составляет 9159 мг/кг и 9850 мг/кг, соответственно. Препарат обладает слабо выраженным местно-раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки (0,5 – 3 баллов), проявляет умеренную кумулятивную активность ($K_k=4,7$).

Литература. 1. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Новости медицины и фармации.* 2010;11–12:331–32. 2. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений/ под ред. Л.И. Медведя. - Киев : Здоров'я, 1965. - 590 с. 3. Захарченко С.М. Клиническая микробиология и антимикробная терапия/ С.М. Захарченко -2001. Т. 3, № 1. - С. 79-80. 4. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии: утв. МСХПРБ № 10 – 1-5/198 от 16.03.2007 г. – Мн. : РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелеского», 2007. – 156 с. 5. Морозов, Д.Д. Детоксикационная терапия телят, больных гастроэнтеритом / Д.Д. Морозов, Ю.К. Ковалёнок // Ветеринарная медицина Беларуси. – № 3. – 2001. – С. 26 – 27. 6. Оздемиров, А.А. Желудочно-кишечные болезни молодняка крупного рогатого скота в Прикаспийском регионе России / А. А. Оздемиров [и др.] // Ветеринарная патология. - 2013. - № 2 (44). - С. 19-22. 7. Олейник А.В. Расстройства желудочно-кишечного тракта у телят раннего возраста / А.В. Олейник // Ветеринария. 2009. - №1. - С. 6-8. 8. Пинегин, Б.В. Дисбактериозы кишечника / Б.В. Пинегин и [др.]. - М. : Медицина, 1984. – С. – 6–7. 9. Раицкая, В.И. Препарат «Биостил» для лечения желудочно-кишечных болезней телят и ягнят / В.И. Раицкая, В.М. Севастьянова, О.В. Распутина // Достижения науки и техники АПК. 2011. - № 4. – С. 69-70. 10. Шахов, А.Г. Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях / А. Г. Шахов // Ветеринарная патология : Научно-практический журнал по фундаментальным и прикладным вопросам ветеринарии. - 2003. - №2. - С. 6-7. 11. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // РМЖ. 2007. Т. 15 № 6. С. 467–74.

Статья передана в печать 09.09.2015 г.

УДК 619:615.322:58

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ЩАВЕЛЯ КОНСКОГО (RUMEX CONFERTUS WILLD.) НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ОВЕЦ

Косица Е.А.

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

Применение щавеля конского в ветеринарной медицине практически не исследовано, поэтому изучение его влияния на организм является актуальной задачей. Препараты из щавеля конского («Руминал» и отвар) не оказывают отрицательного влияния на организм овец. Благоприятно воздействуют на гемостаз, эритропоэз и лейкоцитопоэз, активизируют синтез гемоглобина и тромбоцитов, фагоцитоз. Под влиянием руминала и отвара из корней и корневища щавеля конского стабилизируется ферментативная активность сыворотки крови, нормализуется белковый, углеводный, азотистый и минеральный обмен веществ. При клиническом осмотре на всем протяжении опыта ягнята были активны, хорошо поедали корм, принимали воду, фекалии сформированы.

The application of the sorrel horse in veterinary medicine has not been studied, therefore the study of its effect on body is an urgent task. Preparations of sorrel horse («Ruminal» and decoction) does not have a negative impact on sheep body. They favorably affect hemostasis, erythropoiesis and leukocytes and stimulates the synthesis of hemoglobin and platelet, phagocytosis. Under the influence of ruminal and decoction of the roots and rhizomes of the sorrel horse enzymatic activity of the serum of the blood is stabilized, protein, carbohydrate, nitrogenous and mineral metabolism normalize. At clinical examination throughout the experiment the lambs were active, ate food well, took water, their feces were formed.

Ключевые слова: овцы, конский щавель, гематологические и биохимические показатели, фармакодинамика, влияние на организм, кровь.

Keywords: sheep, horse sorrel, hematological and biochemical parameters, pharmacodynamics, impact on body, blood.

Введение. Несмотря на значительные достижения в области синтетической химии, фитотерапия сохранила свое значение до сих пор и применяется еще с большим успехом. В Республике Беларусь зарегистрировано около 300 лекарственных растений.

Организм животных постоянно подвергается различным влияниям окружающей среды, а также многочисленным препаратам биологического и химического происхождения [2, 4]. Это воздействие может стимулировать или тормозить его жизнедеятельность и сопровождаться ответной реакцией, направленной на сохранение гомеостаза [1, 3, 5, 8]. Особенно сильное влияние оказывают лекарственные растения. В связи с