

Таблица 5 - Влияние «Семерик» на показатели минерального обмена цыплят-бройлеров на РУСПП «Смолевичская бройлерная птицефабрика»

Группы птиц	Общий кальций, ммоль/л	Неорг. фосфор, ммоль/л	Ca/P
На 7-й день исследований			
Контрольная группа	2,43±0,172	1,82±0,120	1,33
Опытная группа	2,47±0,125	1,89±0,089	1,30
На 20-й день исследований			
Контрольная группа	2,61±0,372	2,04±0,280	1,27
Опытная группа	2,72±0,432	2,00±0,249	1,36
На 41-й день исследований			
Контрольная группа	2,53±0,348	1,92±0,226	1,31
Опытная группа	2,64±0,312	1,80±0,164	1,46

При биохимическом исследовании сыворотки крови у цыплят-бройлеров опытной группы наблюдалась увеличение содержания общего белка в 1,2 раза и нормализация кальций-фосфорного соотношения.

Реализация мяса, обогащенного селеном и йодом позволило получить экономический эффект в расчете на 1000 голов в размере 59,1 тыс. руб.

Литература. 1. Внутренние незаразные болезни животных // Под общ. ред. Г.Г.Щербакова, А.В. Коробова. - СПб.: Издательство «Лань», 2002. - 729 с. 2. Георгиевский, В.И., Анненков, Б.Н., Самохин, В.Т. Минеральное питание животных. - М.: Колос, 1979. - 471 с. 3. Громова, О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов // О.А. Громова, А.В. Кудрин. - М.: Алев-В, 2001. - 300 с. 4. Кузнецов, С., Кузнецов, А. Микроэлементы в кормлении животных // Животноводство России. - 2003. - № 3. - С. 16-18. 5. Микроэлементы человека / А.П. Авцин [и др.]. - М.: Медицина, 1991. - 496 с. 6. Спиричев, В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология [Текст] / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский. - Новосибирск: Сиб. ун-в, изд-во, 2004. - 548 с. 7. Эндемические болезни сельскохозяйственных животных / Н.А. Уразаев [и др.]. - М.: Агропромиздат, 1990. - 271 с.

ПОСТУПИЛА 24 мая 2007 г

УДК 619:615. 9:616-008. 9

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩИХ СВОЙСТВ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТЕТРАМИНЕРАЛА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Кучинский М.П., Кучинская Г.М.

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», Республика Беларусь.

Приводятся результаты изучения на лабораторных животных местно-раздражающих свойств и субхронической токсичности препарата «Тетраминерал». Установлено, что по указанным выше критериям, данное лекарственное средство соответствует требованиям нормативных документов.

There are results of studying the local irritating characteristics and subacute toxicity of the preparation "Tetramineral" carried out on laboratory animals. It was stated that according to the stated above criteria, this medicine corresponds to the orders of the normative documents.

Введение. В хозяйствах Республики Беларусь довольно широко распространены болезни минеральной недостаточности [2]. Они преобладают в структуре болезней обмена веществ и являются одной из основных причин низкой сохранности и продуктивности молодняка, гибель которого от гипомикроэлементозов может быть весьма значительной. Это связано с тем, что многие биогенные элементы катализируют или ингибируют основные биохимические реакции организма, следовательно, являются связующим звеном в обмене белков, углеводов, жиров, витаминов и гормонов, поэтому их дефицит негативно сказывается на продуктивности и состоянии здоровья животных [1].

В последние годы из-за дефицита финансовых средств во многих хозяйствах республики увеличивается использование концентратов собственного производства, которые дефицитны по макро-, микроэлементам и другим биологически активным веществам. Это привело к еще большему распространению болезней обмена веществ.

С учетом вышесказанного, лечебно-профилактические мероприятия в отношении ряда болезней свиней, обусловленных недостаточностью минералов, являются обязательным элементом ветеринарной технологии, но, как правило, направлены против какого-то одного микроэлемента. Нами же разработан и предложен производству новый комплексный инъекционный препарат «Тетраминерал», содержащий в своем составе четыре микроэлемента (железо, йод, цинк и селен). Его выпуск освоен на ЧУП «Минский завод ветеринарных препаратов».

Целью настоящих исследований является изучение местно-раздражающих свойств и субхронической токсичности тетраминерала на лабораторных животных.

Материалы и методы. Опыт проводили в виварии РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» на клинически здоровых лабораторных животных.

Местно-раздражающее действие тетраминерала изучали на 3-х морских свинках и 3-х кроликах жи-

вой массой соответственно 290-310 г и 2,4-2,5 кг. У животных выстригали участки кожных покровов и наносили препарат однократно в нативном виде из расчета 0,1 мл/см². Через 4 часа остатки препарата удаляли ватным тампоном, смоченным в теплой мыльной воде, а место аппликации высушивали.

Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Реакцию кожи учитывали сразу после окончания экспозиции и через 1 и 16 часов, отмечая состояние кожи и измеряя толщину кожной складки. В качестве контроля служил противоположный участок кожи морских свинок и кроликов.

Кожно-резорбтивное свойства тетраминерала изучали на 6-ти кроликах живой массой 1,8-2,2 кг и 6-ти белых беспородных крысах (260-280 г), разделенных на две равные группы.

На выстриженные участки кожи крыс (2x2 см²) и кроликов (6x6 см²) 1-ой группы препарат наносили двукратно с интервалом 4 часа в разовой дозе соответственно по 0,4 и 3 мл на аппликацию или 1500 мг/кг живой массы. Животным 2-ой группы тетраминерал в течение 9 часов наносили четырехкратно в аналогичной дозе. Следовательно, для крыс и кроликов 1-ой группы общая доза препарата составила 3000, а для 2-ой - 6000 мг/кг, что выше рекомендуемой лечебно-профилактической дозы для поросят в 3 и 6 раз.

Состояние лабораторных животных оценивали в течение 14-ти суток после последнего нанесения препарата.

Влияние препарата на функциональное состояние кожи крыс и кроликов оценивали согласно методических указаний по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии [3].

При оценке влияния тетраминерала на слизистую конъюнктивы глаза опыт проводили на 3-х клинически здоровых кроликах живой массой 1,8-2,2 кг. В нижний конъюнктивальный мешок правого глаза животных пипеткой однократно вносили по 100 мкл нативного препарата. В левый глаз кроликов закапывали такое же количество дистиллированной воды.

Визуальное наблюдение за состоянием слизистой глаз кроликов после инстилляции проводили в течение 14 дней, причем в первые 8 часов - ежечасно, регистрируя при этом признаки раздражения.

Субхроническую токсичность тетраминерала определяли на 48 беспородных белых крысах обоего пола живой массой 90-110 г, разделенных на 4 группы, по 12 особей в каждой (по 6 самок и самцов). Животным препарат вводили ежедневно внутрь с помощью шприца, снабженного иглой-зондом. Для крыс 1-ой группы доза составляла 1/10, 2-ой - 1/25, 3-ей - 1/50 от LD₅₀ (55950 мг/кг массы), которая была определена в отдельном опыте. Животным контрольной группы ежедневно внутривенно вводили по 1 мл дистиллированной воды.

Ежедневно в течение 30 дней за крысами вели наблюдение, учитывая их клиническое состояние, поведение и сохранность. На 15 и 30 сутки опыта по 4 животных из каждой группы убивали, взвешивали и макроскопически исследовали внутренние органы. Определение живой массы и взятие проб крови в две пробирки проводили в начале, середине (15-ые сутки) и конце эксперимента. В крови определяли морфологические, а в сыворотке - биохимические показатели.

Результаты. Анализ результатов опыта по изучению местно-раздражающего действия показал, что нанесение тетраминерала на кожу кроликам и крысам в указанных дозах вызывало лишь некоторое беспокойство и снижение аппетита в течение 1-1,5 часов. На месте аппликации препарата кожа животных в течение первых 12-16 часов была несколько утолщена, гиперимирована и теряла эластичность. Указанные симптомы исчезали через 1-1,5 суток, а спустя 8-14 дней с момента обработки выстриженные участки покрывались равномерным шерстным покровом.

При изучении кожно-резорбтивных свойств выяснено, что кожно-оральный коэффициент препарата, который вычисляется по отношению среднесмертельной дозы при накожной аппликации к таковой при введении в желудок, равен нулю, так как он при нанесении на кожу гибели не вызывает, что свидетельствует о низкой способности тетраминерала проникать через кожу.

Следовательно, по степени токсичности на кожные покровы крыс препарат тетраминерал согласно ГОСТ 12.1.007-76 может быть отнесен к 4 классу опасности (вещества малоопасные), так как его LD₅₀ при таком воздействии составляет более 2500 мг/кг живой массы.

Исследования показали, что функциональное состояние кожи при местном влиянии тетраминерала практически не изменялось. Однако, как у кроликов, так и у морских свинок, на месте аппликации в течение первых суток отмечалась слабая эритема и отечность, незначительно увеличилась толщина кожной складки, расчесов, трещин и болезненности кожи не наблюдалось.

В целом суммарное влияние препарата на кожные покровы лабораторных животных согласно существующей классификации [3] может быть оценено на уровне 1 балла.

В первые 8 часов после инстилляции препарата отмечали прогрессирующую гиперемию, инъецирование сосудов, слезотечение, набухание век. Однако уже на вторые сутки воспалительный процесс затухал, а через 3-4 суток состояние слизистых глаз и век приходило в норму.

Таким образом, тетраминерал оказывает незначительное и кратковременное местно-раздражающее действие на слизистые оболочки.

Данные о влиянии испытуемых доз тетраминерала на морфологический состав крови белых крыс, находящихся в субхроническом опыте представлены в таблице 1.

Из анализа данных таблицы 1 видно, что в начале опыта существенных межгрупповых различий по приведенным показателям не наблюдалось. На фоне применения белым крысам 2-ой и 3-ей групп тетраминерала к середине опыта произошло некоторое увеличение в крови содержания эритроцитов и уровня гемоглобина. Самая же высокая доза препарата (1-ая группа), напротив, способствовала снижению отмеченных показателей соответственно на 15,4 и 15,3%.

Количество лейкоцитов у всех животных в течение первых двух недель опыта также возросло, причем наиболее существенно в 1-ой группе - с 15,10±0,57 до 18,76±0,84 10⁹/л.

Таблица 1 - Влияние различных доз тетраминерала на показатели гемопоэза белых крыс

Группа	Показатель			
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Тромбоциты, $10^9/л$
начало опыта				
1	7,04±0,42	142,45±6,22	15,10±0,57	371,80±43,34
2	6,72±0,46	145,81±5,10	15,68±0,35	381,40±37,52
3	7,40±0,36	151,02±4,08	15,78±0,48	387,40±41,83
4	7,12±0,39	148,83±4,76	15,58±0,43	374,00±39,19
середина опыта				
1	5,96±0,58	120,70±7,18*	18,76±0,84	276,60±38,95
2	7,08±0,76	148,62±7,56	16,64±0,71	357,00±38,33
3	7,62±0,34	155,44±4,48	16,80±0,64	362,20±37,09
4	7,34±0,64	143,41±8,90	17,02±0,45	364,60±41,61
конец опыта				
1	6,66±0,59*	136,88±8,86	15,62±0,61	340,20±28,24
2	8,44±0,45	149,82±6,54	15,82±0,47	378,60±26,19
3	8,42±0,37	153,88±5,83	16,14±0,57	354,40±25,67
4	7,92±0,28	150,20±4,85	15,92±0,58	381,20±24,62

Примечание: * достоверные различия по сравнению с 4 группой.

К концу эксперимента на фоне применения тетраминерала в дозе 1/10 от LD₅₀ содержание эритроцитов и гемоглобина в крови несколько возросло, однако оставалось более низким по сравнению с начальным периодом исследований. У опытных крыс 2-ой и 3-ей групп количество эритроцитов выросло по сравнению с серединой эксперимента соответственно на 10,4 и 19,2%. У контрольных животных в данный период также отмечалась положительная, но менее выраженная (7,9%) динамика гемопоэза.

Что касается тромбоцитов, то их количество, как в середине, так и в конце опыта, было наиболее низким у крыс 1-ой группы. Так, через 14 дней опыта различия по данному показателю между ними и контрольными животными составили 31,8%.

Выявленные нарушения морфологического состава крови у крыс 1-ой группы, на наш взгляд, свидетельствует о негативном влиянии испытуемой дозы тетраминерала на состояние гемопоэза.

Следует отметить и то, что на фоне применения препарата в максимальной дозе наблюдается изменение и ряда биохимических показателей крови (табл.2). Так, к середине опыта у крыс 1-ой группы снизилось содержание общего белка на 11,2%, мочевины на 24,3%, общего кальция на 13,3% по сравнению с началом эксперимента. Многие из анализируемых показателей за данный период, напротив, возросли. Особенно это касается общего билирубина (89%), общего холестерина (41,2%), железа (19,7%) и цинка (17,2%).

Тетраминерал в дозе 1/25 (2-ая группа) и особенно 1/50 (3-я группа) от LD₅₀ вызывал менее значимые метаболические изменения в организме опытных животных.

К концу опыта различия между биохимическими показателями крови крыс 1-ой опытной группы по сравнению с его началом, в целом, уменьшились, однако, например, в отношении общего билирубина все еще были значительными и составили 37,7%. На наш взгляд, это связано с гепатоповреждающим действием препарата в дозе 1/10 от LD₅₀, вследствие чего нарушается превращение свободного билирубина в связанный. В пользу этого свидетельствуют и изменения в содержании общего белка, АлАТ, общего холестерина и мочевины, а также более высокая на 15-ый день испытаний масса печени (на 3,9%) по сравнению с контрольными животными (5,07±0,15 г).

Крысы 1-ой группы хуже поедали корм, а их живая масса в конце опыта на 10,2% была ниже, чем в контроле.

Заключение. Суммируя полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

1. Препарат «Тетраминерал» обладает слабыми кожно-резорбтивными свойствами и практически не оказывает местно-раздражающего действия на кожные покровы лабораторных животных.

2. Местно-раздражающее действие тетраминерала на слизистые оболочки глаз кроликов может быть оценено как незначительное и кратковременное.

3. При многократном внутрижелудочном введении тетраминерала белым крысам наиболее существенные изменения обнаруживаются в печени, что подтверждается результатами биохимического исследования крови и макроскопии внутренних органов.

Таблица 2 - Влияние различных доз тетраминерала на биохимические показатели крови белых крыс

Показатель	Группа			
	1	2	3	4
начало опыта				
Общий белок, г/л	68,20±2,15	66,01±2,72	67,40±4,16	69,00±3,24
Общий билирубин, мкмоль/л	6,33±1,61	6,50±1,08	6,84±1,21	6,16±1,32
Мочевина, ммоль/л	8,53±0,61	8,97±0,69	8,37±0,65	8,20±0,57
Общий холестерин, ммоль/л	1,53±0,09	1,59±0,10	1,64±0,08	1,61±0,09
АлАТ, ммоль/(ч·л)	0,51±0,03	0,49±0,06	0,48±0,04	0,50±0,04
АсАТ, ммоль/(ч·л)	0,90±0,05	0,87±0,05	0,91±0,07	0,90±0,04
Общий кальций, ммоль/л	2,41±0,06	2,45±0,11	2,37±0,10	2,45±0,13
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,25±0,08	2,24±0,19	2,24±0,15	2,16±0,14
Магний, ммоль/л	2,25±0,08	2,22±0,16	2,14±0,13	2,20±0,15
Железо, мкмоль/л	24,67±1,01	24,75±1,76	25,74±2,16	25,06±1,86
Цинк, мкмоль/л	11,54±1,23	11,84±1,12	11,20±1,25	11,38±1,12
середина опыта				
Общий белок, г/л	60,60±3,30*	67,00±1,94	68,40±2,07	68,20±3,03
Общий билирубин, мкмоль/л	11,97±1,37*	9,23±1,54	7,52±2,39	7,52±1,53
Мочевина, ммоль/л	6,43±0,77	8,03±1,14	8,43±0,51	8,43±0,77
Общий холестерин, ммоль/л	2,16±0,16	1,75±0,20	1,57±0,18	1,65±0,16
АлАТ, ммоль/(ч·л)	0,69±0,06*	0,57±0,06	0,50±0,08	0,52±0,08
АсАТ, ммоль/(ч·л)	0,93±0,05	0,88±0,05	0,87±0,05	0,84±0,05
Общий кальций, ммоль/л	2,09±0,22*	2,31±0,26	2,50±0,14	2,57±0,16
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,31±0,16	2,27±0,14	2,54±0,18	2,42±0,17
Магний, ммоль/л	2,24±0,25	2,08±0,21	2,10±0,27	1,89±0,23
Железо, мкмоль/л	29,54±2,32	26,24±1,64	24,95±1,94	25,24±1,09
Цинк, мкмоль/л	13,53±1,17	11,87±1,02	10,99±0,91	10,56±0,79
конец опыта				
Общий белок, г/л	67,60±1,14	69,40±2,07	70,60±2,41	71,20±2,59
Общий билирубин, мкмоль/л	8,72±1,20	7,87±1,21	7,35±1,03	7,01±1,08
Мочевина, ммоль/л	8,07±0,92	8,17±1,01	8,53±0,60	8,93±0,85
Общий холестерин, ммоль/л	1,75±0,16	1,54±0,14	1,57±0,17	1,75±0,16
АлАТ, ммоль/(ч·л)	0,56±0,07	0,55±0,05	0,51±0,06	0,60±0,05
АсАТ, ммоль/(ч·л)	0,88±0,06	0,86±0,03	0,85±0,06	0,84±0,05
Общий кальций, ммоль/л	2,38±0,19	2,40±0,20	2,40±0,18	2,43±0,22
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,15±0,15	2,18±0,14	2,30±0,21	2,23±0,12
Магний, ммоль/л	2,01±0,29	1,94±0,24	2,02±0,23	2,00±0,23
Железо, мкмоль/л	26,60±2,41	25,02±1,24	24,42±1,06	25,56±1,15
Цинк, мкмоль/л	11,96±1,14	11,08±1,26	10,28±1,19	10,16±0,73

Примечание: * достоверные различия по сравнению с 4 группой.

Литература. 1. Георгиевский В.И., Анненков Б.Н., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. - М.: Колос, 1979. - 471с. 2. Кучинский М.П. Биозлементы- фактор здоровья и продуктивности животных.- Минск: Бизнесофсет, 2007. -372с. 3. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии./ А.Э. Высоцкий, М.П. Кучинский, Б.Я. Бирман и др.- Минск: 2007. -155с.

ПОСТУПИЛА 18 мая 2007 г