

Таблица 2 - Динамика интенсивности инвазии стронгилят желудочно - кишечного тракта овец при введении отвара и порошка сабельника болотного в профилактических целях

Группы животных	Количество животных	До обработки		После обработки		
		ЭИ, %	ИИ, в 1 г фекалий	ЭЭ, %	ИИ, в 1 г фекалий	ИЭ, %
1 группа	4	0	0	100	0	100
2 группа	4	0	0	100	0	100
3 группа (контроль инвазии)	4	100	487	0	893	0
4 группа (чистый контроль)	4	0	0	0	4	0

Заключение. Отвар в дозе 7 мл/кг 1 раз в день в течение трех дней и порошок сабельника болотного в дозе 500 мг/кг двукратно с интервалом 24 часа могут быть рекомендованы для профилактики стронгилятозов желудочно-кишечного тракта овец. Среднесуточный прирост живой массы овец, получавших отвар и порошок сабельника болотного, составил 13% и 14% соответственно, по сравнению с животными третьей и четвертой групп, не получавших препараты, у которых потеря прироста живой массы составила, соответственно, 16 % и 11%.

Литература. 1. Адаптационные процессы и паразитозы животных : монография / А.И. Ятусевич [и др.]. - Витебск : УО ВГАВМ, 2006. - 404 с. 2. Алтымышев, А.А. Природные целебные средства / А.А. Алтымышев - Москва : Профиздат, 1991. - 272 с. 3. Арестов, И.Г. Ветеринарная токсикология : учебник / И.Г. Арестов, Н.Г. Толкач ; под ред. И.Г. Арестова. - Минск : Ураджай, 2000. - 256 с. 4. Аскариоз и эзофагостомоз свиней и меры борьбы с ними : рекомендации / подгот. А.Д. Решетников [и др.]. - РАСХН Сибирское отделение. - Якутск, 2007. - 7 с. 5. Атлас ареалов и лекарственных растений / под общ. ред. П.С. Чикова. - Москва, 1976. - С 17. 6. Базанов, Г.А. Клиническая фитотерапия как раздел современной фармакологии / Г.А. Базанов // Человек и лекарство : тезисы докладов II Российского национального конгресса. - Москва, 1995. - С. 230. 7. Барнаулов, О.Д. Введение в фитотерапию / О.Д. Барнаулов. - Санкт-Петербург : Лань, 1999. - 160 с. 8. Блохина, И.Н. Дисбактериозы / И.Н. Блохина, В.Г. Дорофейчук. - Москва : Медицина, 1979. - 191 с. 9. Богуш, А.А. Ветеринарно-санитарная экспертиза с основами технологии переработки продуктов животноводства : учебник / А.А. Богуш. - Минск : Ураджай, 1997. - 232 с. 10. Борисов, М.И. Лекарственные свойства сельскохозяйственных растений / М.И. Борисов. - Минск : Ураджай, 1974. - 335 с. 11. Гришин, В.В. Эпизоотология миксттрематодозов крупного рогатого скота в лесостепной зоне / В.В. Гришин // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2007. - № 4. - С. 15 -18. 12. Кирпанева, Е.А. Эффективность отечественных антгельминтиков при ассоциативных нематодозах молодняка крупного рогатого скота / Е.А. Кирпанева // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия аграрных наук. - 2003. - № 1. - С 69-71.

УДК 619:615

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРОТИВОПАЗИТАРНОГО ПРЕПАРАТА «КЛОЗАВЕРМ-А»

Тишин А. Л.

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, г. Львов, Украина

Введение. Важным этапом в разработке препаратов являются токсикологические исследования, в том числе выявление отдаленных последствий, в частности, мутагенной активности. Действующие вещества противопаразитарного препарата «Клозаверм-А», – аверсектин С и клозантел широко используются в лечебной

практике. Каждый из них в терапевтической дозе не проявляет мутагенных свойств, но так как Клозаверм-А является комплексным препаратом на основе этих субстанций, проведение исследований по его мутагенной активности является актуальным.

Следует отметить, что единого метода, с помощью которого можно было бы установить все типы мутаций, не существует, поэтому используется комплекс методов. Каждый тест имеет свои пределы чувствительности, то есть рассчитан на выявление мутаций определенного типа. Наиболее распространенными, доступными и дешевыми при данных исследованиях являются кратковременные тесты [1]. Чаще всего используются метафазный анализ клеток костного мозга и микроядерный тест на эритроцитах, а также тест учета АГС на основе выявления влияния препаратов на половые клетки лабораторных животных [2, 3]. В основе метода метафазного анализа клеток костного мозга лабораторных животных лежит регистрация видимых структурных нарушений хромосом в клетках на стадии метафазы. Образование микроядер связывают с нарушением митоза, а уникальным объектом для наблюдения и регистрации микроядер являются полихроматофильные эритроциты, в которых впервые они были обнаружены и обозначаются как тельца Жолли [4]. Этот тест хорошо коррелируется с данными анализа хромосомных аберраций.

Целью работы было на основании комплекса методов изучить мутагенные свойства Клозаверма-А в остром и хроническом опытах, а также восстановительной способности организма лабораторных животных после многократного применения противопаразитарного препарата.

Материал и методы исследований. Изучение частоты и спектра хромосомных аберраций в клетках костного мозга проводили на 72 крысах в остром опыте и на 96 крысах – в хроническом. Опытные животные в остром опыте были разделены на 4 группы по 18 крыс и в хроническом – на 4 группы по 24 крысы в каждой. В опытах I группа животных была контрольной. В остром опыте животным осуществляли инъекцию Клозавермом-А однократно, подкожно в дозах: II группы – терапевтической 0,05 мл/кг ($1/50 DL_{50}$), III группы – 0,25 мл/кг ($1/10 DL_{50}$) и IV группы – 1,25 мл/кг ($1/2 DL_{50}$).

При проведении хронического опыта крысам осуществляли инъекцию препаратом в течение 14 суток однократно, ежедневно. Животным осуществляли инъекцию Клозавермом-А в дозах: II группы – терапевтической, III группы – 0,125 мл/кг ($1/20 DL_{50}$) и IV группы – 0,25 мл/кг ($1/10 DL_{50}$). У 50 % животных из каждой группы после 14-суточной инъекции изучали восстановительные свойства организма. Для изучения динамики токсического воздействия и восстановительных свойств организма на 7 и 14 сутки во время инъекции и на 21 и 28 сутки периода восстановления проводили исследования по методике С. Е. Forda (1956) [2, 3]. Оценку мутагенного действия осуществляли с помощью микроскопа «Jenamed 2» с увеличением 1000 в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1975) [5].

Для оценки мутагенной активности препарата на эритроцитах периферической крови было использовано по 24 крысы для острого и хронического опыта. Исследования проводили при тех же условиях, что и при изучении спектра хромосомных аберраций в клетках костного мозга. Микроядерный тест проводили по методике W. Schmid (1975) [4].

Изучение влияния препарата «Клозаверм-А» на половые клетки проводили согласно методике «Оценка мутагенного действия методом учета аномальных головок спермиев (АГС) у мышей» (1988) [6]. Было использовано 36 самцов мышей, из которых было сформировано 4 группы. Первая (I) группа животных была контрольной. Мышам II группы осуществляли инъекцию препаратом «Клозаверм-А» в дозе 0,5 мл/кг ($1/2 DL_{50}$), III группе – в дозе 0,16 мл/кг ($1/6,25 DL_{50}$) и IV группе – в дозе 0,05 мл/кг ($1/20 DL_{50}$). Инъекцию проводили подкожно, однократно. Подсчет аномальных головок спермиев и мутагенную оценку на эритроцитах проводили с помощью микроскопа с увеличением 90 x 10.

Результаты исследований. В остром опыте на метафазных пластинках было установлено увеличение процента всех типов аберраций, по сравнению с животными контрольной группы, в клетках костного мозга крыс, после однократной инъекции Клозавермом-А в дозе $1/2 DL_{50}$ уже через 24 часа на 46,2 %, в том числе по типу

хромосомных aberrаций – на 37,1 %, хроматических – на 56,3 % и полиплоидных – на 44,4 %, а через 48 часов – на 63,2 %, в том числе – на 69,2; 40,2 и 79,7 % и через 72 часа – на 98,5 %, в том числе – на 100; 68,0 и 131,5 %, соответственно. После применения Клозаверма-А в дозе 1/10 DL₅₀ увеличение процента всех типов aberrаций отмечалось через 72 часа на 54,2 %, в том числе, по типу хромосомных aberrаций – на 62,0 %, хроматических – на 21,6 % и полиплоидных – на 83,8 %, а через 48 часов – на 40,4 %, в том числе – на 28,8; 20,5 и 69,5 %, соответственно. Через 24 часа всего aberrаций увеличилось на 32,2 %, в том числе хроматических – на 49,1 % и полиплоидных – на 31,6 % и проявилась только тенденция к увеличению количества хромосомных aberrаций. При инъекции препарата в терапевтической дозе отмечалась, по сравнению с крысами контрольной группы, лишь тенденция к увеличению всех типов aberrаций (таблица 1).

Таблица 1 - Aberrация в клетках костного мозга белых крыс при однократной подкожной инъекции препаратом «Клозаверм-А» ($M \pm m$, n = 6)

Экспозиция, час.	Группы, дозы	Метафазные пластинки	Aberrации, %	Типы aberrаций		
				хромосомные, %	хроматические, %	полиплоидные, %
24	контрольная	300	3,42	0,97±0,12	1,12±0,09	1,33±0,09
	1/50 DL ₅₀	300	3,59	1,00±0,07	1,23±0,10	1,36±0,11
	1/10 DL ₅₀	300	4,52	1,10±0,09	1,67±0,11**	1,75±0,12*
	1/2 DL ₅₀	300	5,00	1,33±0,07***	1,75±0,10***	1,92±0,09***
48	контрольная	300	3,34	1,04±0,14	1,12±0,08	1,18±0,09
	1/50 DL ₅₀	300	4,09	1,31±0,16	1,13±0,09	1,65±0,12
	1/10 DL ₅₀	300	4,69	1,34±0,11*	1,35±0,06*	2,00±0,12***
	1/2 DL ₅₀	300	5,45	1,76±0,05***	1,57±0,10**	2,12±0,06***
72	контрольная	300	3,36	1,00±0,15	1,25±0,10	1,11±0,12
	1/50 DL ₅₀	300	3,76	1,09±0,12	1,36±0,09	1,31±0,09
	1/10 DL ₅₀	300	5,18	1,62±0,11**	1,52±0,06*	2,04±0,11***
	1/2 DL ₅₀	300	6,67	2,00±0,07***	2,10±0,12***	2,57±0,08***

Примечание: степень достоверности к крысам контрольной группы *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$

Аналогичная картина отмечалась в хроническом опыте, где на 7 сутки установлено увеличение процента всех типов aberrаций, по сравнению с животными контрольной группы, на 59,2 %, в том числе, по типу хромосомных aberrаций – на 90,2 %, хроматических – на 43,5 % и полиплоидных – на 54,6 % после многократной инъекции Клозавермом-А в дозе 1/10 DL₅₀, а на 14 сутки на 74,4 %, в том числе – на 130,2; 63,5 и 48,5 %, соответственно. После инъекции Клозавермом-А в дозе 1/20 DL₅₀ на 7 сутки установлено увеличение процента aberrаций на 46,2 % лишь при полиплоидном типе, а через 14 суток – хромосомных, хроматических и полиплоидных aberrаций на 72,1; 28,6 и 47,0 %, соответственно, и всех типов aberrаций на 45,3 %. При подкожной инъекции Клозавермом-А в терапевтической дозе мутагенного действия противопаразитарного препарата не установлено. На 21 и 28 сутки после 14-суточной инъекции Клозавермом-А в дозах 1/20 и 1/10 DL₅₀ организм восстанавливал свои свойства в генетическом аппарате, то есть на этот период не обнаружено мутагенного действия препарата на хромосомы в клетках костного мозга белых крыс (рисунок 1).

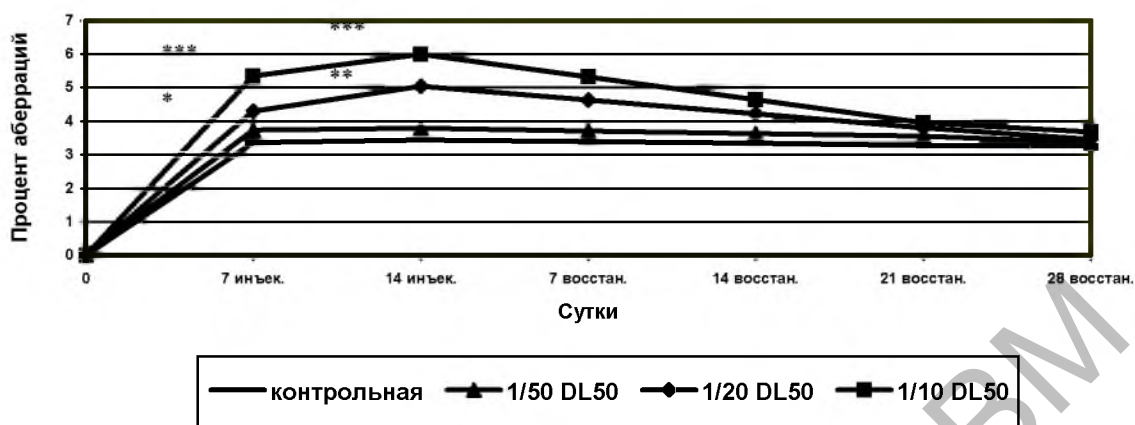


Рисунок 1 - Процент аберраций в клетках костного мозга крыс после многократной инъекции Клозавермом-А

Микроскопическими исследованиями в остром опыте установлено, что при однократной инъекции Клозавермом-А в дозе 1/10 DL₅₀ количество клеток с микроядрами, по сравнению с крысами контрольной группы, увеличилось через 24 часа на 79,2 %, через 48 часов – на 76,9 % и через 72 часа – на 88,0 %, а при дозе 1/2 DL₅₀ – на 112,5; 111,5 и 164,0 %, соответственно. При однократном применении препарата в терапевтической дозе вероятного увеличения количества телец Жоли в эритроцитах животных через 24, 48 и 72 часа не установлено (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика эритроцитов с микроядрами в периферической крови белых крыс при однократной подкожной инъекции препаратом «Клозаверм-А» (M ± m, n = 6)

Группы	Дозы Клозаверма-А	Количество эритроцитов с микроядрами, час		
		24	48	72
I (контрольная)	(-)	0,48±0,08	0,52±0,11	0,50±0,08
II (терапевтическая)	1/50 DL ₅₀	0,60±0,10	0,64±0,03	0,65±0,08
III (средняя)	1/10 DL ₅₀	0,86±0,04*	0,92±0,04**	0,94±0,11**
IV (максимальная)	1/2 DL ₅₀	1,02±0,06***	1,10±0,06***	1,32±0,05***

Примечание: степень достоверности к крысам контрольной группы *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ***— $p < 0,001$

Такая же картина обнаружена в эритроцитах крови животных на разных периодах хронического опыта. Так, на 7 сутки применения препарата в дозах 1/20 и 1/10 DL₅₀ количество телец Жоли, по сравнению с крысами контрольной группы, увеличилось на 51,8 и 71,4 %, а на 14 сутки – на 74,5 и 135,3 %, соответственно. В условиях многократного введения Клозаверма-А в терапевтической дозе не установлено на эти сутки достоверного увеличения числа эритроцитов с микроядрами. На 28 сутки после последней инъекции противопаразитарным препаратом не обнаружено его мутагенного действия, а на 21 сутки – установлено его достоверное мутагенное действие после предыдущего применения препарата в дозе 1/10 DL₅₀. Так, при многократном применении препарата в дозе 1/20 DL₅₀ на 21 и 28 сутки периода восстановления установлена лишь тенденция к увеличению количества телец Жоли в эритроцитах крови опытных крыс. При инъекции Клозавермом-А в дозе 1/10 DL₅₀ на 21 сутки периода восстановления, установлено увеличение количества телец Жоли в эритроцитах крови на 46,3 %, а на 28 сутки отмечена лишь тенденция к его увеличению (рисунок 2).

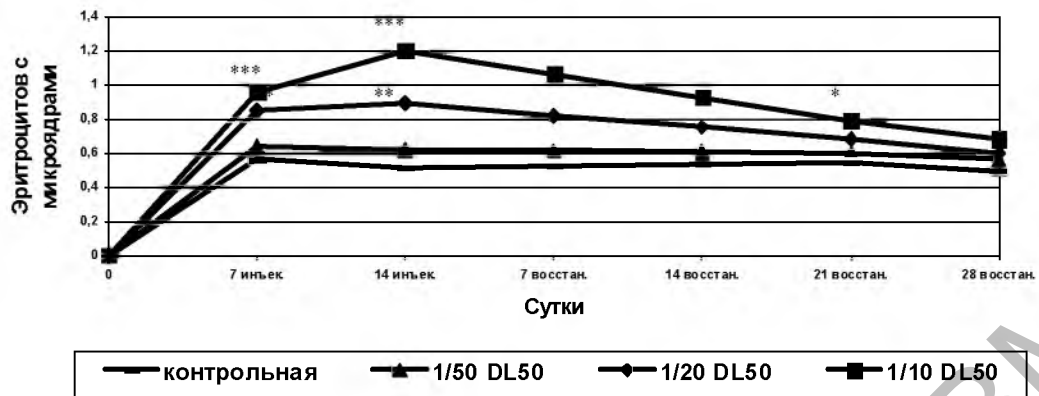


Рисунок 2 - Количество эритроцитов с микроядрами в периферической крови белых крыс после многократной инъекции Клозавермом-А

В результате проведенного опыта установлено, что количество аномальных головок спермиев во II группе животных, которым проводили инъекцию препаратом в максимальной дозе 0,5 мл/кг (1/2 DL₅₀), по сравнению с мышами контрольной группы, увеличилось на 147,4 %, и количество аномальных головок составляло 0,62 %. В других опытных группах эти результаты достоверно не отличались от показателей контрольной группы и составляли менее 1 %, а количество аномальных головок спермиев не превышало 0,55 % (таблица 3).

Таблица 3 - Количество аномальных головок спермиев у мышей после однократной инъекции Клозавермом-А (M ± m)

Группы мышей	Доза, мл/кг (DL ₅₀)	Количество самцов	Количество аномальных спермиев	
			абсолютное	процент
I	- (контрольная)	8	0,76±0,36	0,25±0,13
II	0,5 (1/2 DL ₅₀) – Клозаверма-А	10	1,88±0,35*	0,62±0,12*
III	0,16 (1/6,25 DL ₅₀) – Клозаверма-А	8	1,67±0,58	0,55±0,20
IV	0,05 (1/20 DL ₅₀) – Клозаверма-А	10	1,00±0,27	0,33±0,09

Примечание: степень достоверности к мышам контрольной группы *– p<0,05

Заключение. Результаты исследований, полученные при изучении мутагенных свойств методом метафазного анализа клеток костного мозга и микроядерным тестом, указывают на то, что препарат «Клозаверм-А» в дозах 1/10 и 1/2 DL₅₀ после однократной подкожной инъекции и при 14-суточном применении в дозах 1/20 и 1/10 DL₅₀ проявлял мутагенное действие. Период реабилитации в 28 суток достаточный для восстановления организма от мутагенного влияния данного препарата. При однократном и многократном применении Клозаверма-А в терапевтической дозе мутагенного действия не отмечалось. Однократная инъекция мышам Клозаверма-А в дозе 0,5 мл/кг (1/2 DL₅₀) вызывала достоверное увеличение общего количества аномальных головок спермиев, которое отсутствовало при инъекции противопаразитарного препарата в дозах 0,16 и 0,05 мл/кг (1/6,25 и 1/20 DL₅₀).

Литература. 1. Худолей В. В. Перспективы использования краткосрочных тестов для первичной профилактики рака / В. В. Худолей, Г. В. Плисс // Вопросы онкологии. – 1984. – Т. 30, № 8. – С. 3–12. 2. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с. 3. Доклінічні дослідження

лікарських засобів: методичні рекомендації / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; за ред. О. В. Стефанова. – Київ: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 527 с. 4. Schmid W. The micronucleus test / W. Schmid // *Mutat. Res.* – 1975. – Vol. 31, № 1. – P. 9–16. 5. Методы анализа хромосомных абераций у человека; под ред. К. Бактон, Г. Эванса. – Женева, ВОЗ: Медицина, 1975. – 64 с. 6. Маланин Л. П. Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве / Л. П. Маланин, А. П. Морозов, А. С. Селиванова // *Ветеринарные препараты: справочник*; под ред. А. Д. Третьякова. – Москва: Агропромиздат, 1988. – С. 239–289.

УДК 619:616.98:578.27:636.2

РОТАЦИОННАЯ СХЕМА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОБРАБОТОК РЕМОНТНОГО ПОГОЛОВЬЯ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Фотина А.А., Фотин А.И.

Сумский национальный аграрный университет, г. Сумы, Украина

Введение. Антибиотикорезистентность бактерий - одна из основных проблем в терапии и профилактике заболеваний птицы. Формирование антибактериальной устойчивости - это естественная способность микроорганизмов оставаться неизменными к бактерицидному или бактериостатическому действию антибактериального средства [1].

Стратегия борьбы с резистентностью должна быть направлена на сдерживание формирования и сосуществования устойчивых микробов.

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам может быть сформирована различными комбинациями этих трех ведущих механизмов образования устойчивости [2].

Происхождение антибактериальной резистентности в условиях производства: длительное применение антибиотиков одного класса (особенно в субтерапевтических дозах); необоснованное применение антибиотиков (низкоэффективных, неспецифичных), несоблюдение дозировки и длительность курса лечения [3].

Для снижения резистентности к антибиотикам необходимо применять антибиотики со специфическим спектром действия, основываясь на результатах определения чувствительности; строго соблюдать дозировки и длительность курса лечения препаратом; проводить ротацию антибактериальных средств: применять антибактериальные препараты с различными механизмами действия - фторхинолоны, пенициллины, полимиксины, тетрациклины в зависимости от вида бактериальной вспышки; избегать применения препаратов одного класса в лечебно-профилактических схемах для родительского поголовья и цыплят-бройлеров [4].

Ротация основана на временном изъятии отдельного антибактериального средства из ветеринарной практики с последующим его использованием и позволяет сдерживать антибиотикорезистентность на производстве за счет снижения вероятности появления резистентных клонов. При этом антибактериальные препараты для замены должны быть из другой группы и преодолевать предшествующий механизм резистентности. Однако вопрос о длительности циклов ротации остается спорным. Для его решения надо четко установить, с какой скоростью формируется и распространяется устойчивость к различным антибактериальным препаратам [5].

Ротация антибактериальных препаратов - это, несомненно, надежный способ интенсификации лечебно-профилактических мероприятий. На протяжении всего периода выращивания птицы ветеринарному врачу необходимо обеспечить антибактериальную защиту, а также профилактику стрессов и гиповитаминозов [4,5].

Целью наших исследований было создание ротационной схемы лечебно-