

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИКОЛИФЛОКСА В ОСТРОМ ОПЫТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШАХ

*Петров Василий Васильевич¹, Романова Екатерина Владимировна²,
Веремейчик Вадим Алексеевич³, Шафранович Дмитрий Владимирович⁴,
Новиков Евгений Алексеевич⁵, Ивашкевич Тимур Андреевич⁶*

¹к.в.н., доцент, ² магистр в.н. ассистент, ^{3,4,5,6} студенты

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

vasvit00@mail.ru

Аннотация: Разработка ветеринарных препаратов является приоритетным направлением современной ветеринарной фармации в Республике Беларусь.

Все вновь разработанные ветеринарные препараты должны быть исследованы не только на предмет соответствия нормативно-технической документации или технических нормативных правовых актов, но и определена безопасность препарата для животных в токсикологическом плане.

Определение токсикологической характеристики препарата (острая токсичность) является неотъемлемой частью разработки ветеринарных препаратов и рекомендации в последующем в клинической практике.

Ключевые слова: триколифлокс, ветеринарный препарат, острая токсичность, летальная доза, белые мыши.

Изучение острой оральной токсичности ветеринарного препарата «Триколифлокс» проводили в виварии УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины».

Опыты проводили на клинически здоровых белых нелинейных мышях в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [2].

Объектом для исследований служил ветеринарный препарат «Триколифлокс» произведенный ООО «Биомика» (Республика Беларусь) в рамках регистрации указанного препарата на территории Республики Беларусь.

Триколифлокс (Tricolifloxum). Международное непатентованное наименование активных фармацевтических ингредиентов: триметоприм, колистин, левофлоксацин. Препарат представляет собой прозрачную вязкую жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета. Лекарственная форма – раствор для перорального применения. В 1 мл препарата содержится: левофлоксацина гемигидрата – 100 мг, колистина сульфата – 1000 000 МЕ, триметоприма – 50 мг, гидрофильной основы – до 1,0 мл.

Триколифлокс относится к комплексным антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Левофлоксацин – синтетическое противомикробное средство из группы фторхинолонов третьего поколения. Обладает широким

спектром бактерицидного действия в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium necroforum*, а также *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Rickettsia spp.* Блокирует ДНК-гиразу (топоизомераза II) и топоизомеразу IV, что нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, нарушает метаболизм в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микроорганизма [1, 2, 3, 5, 6].

К левофлоксацину чувствительны микроорганизмы резистентные к фторхинолонам предыдущих поколений, в том числе к энрофлоксацину.

Колистин сульфат относится к полипептидным антибиотикам. Активен в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.* и др. Грамположительные аэробы устойчивы к колистину. Колистин разрушает структуру фосфолипидов клеточной мембраны, повышает ее проницаемость, что вызывает гибель микроорганизма.

Триметоприм – производное пиримидина, оказывает бактериостатическое действие в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Haemophilus spp.*, и др. Ингибирует дегидрофолатсинтетазу нарушая переход фолиевой кислоты в фолиниевую, необходимую для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований у микроорганизмов [1, 2, 3, 5, 6].

Левофлоксацин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и распределяется в органы и ткани не равномерно. Максимальная его концентрация в крови достигается через 2 часа после приема препарата. Выводится из организма преимущественно в неизменном виде в основном с мочой в течение 48 часов и в незначительных количествах – с фекалиями.

Колистин практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта и выводится с фекалиями в неизменном виде.

Триметоприм хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная антибактериальная его концентрация в крови отмечается через 3-4 часа после введения препарата и удерживается на терапевтическом уровне в течение 12 часов. Препарат выводится почками.

Все антимикробные компоненты препарата обладают синергидным действием между собой [1, 2, 3, 5, 6].

Триколифлукс применяют молодняку крупного рогатого скота и свиньям при колибактериозе, сальмонеллезе, пастереллезе, микоплазмозе, бордетеллезе, листериозе, стафилококкозе; цыплятам-бройлерам и ремонтному молодняку кур при ларинготрахеите, инфекционном синовите, колибактериозе, сальмонеллезе, пастереллезе, микоплазмозе, и других инфекционных заболеваний вызванных микроорганизмами, чувствительными к препарату [4].

Не допускается одновременное применение препарата с тетрациклинами, макролидами и амфениколами, стероидами, непрямыми антикоагулянтами.

Препарат противопоказан при нарушениях функции почек, печени, повышенной чувствительности к фторхинолонам, колистину и триметоприму.

Запрещается применение препарата курам-несушкам в период яйцекладки, чье яйцо предназначено для пищевых целей.

Убой птицы на мясо разрешен не ранее, чем через 12 суток, а свиней и телят через 15 суток после последнего применения препарата. В случае вынужденного убоя ранее этого срока, мясо может быть использовано на корм непродуктивным животным.

Определение острой токсичности ветеринарного препарата «Триколифлоркс» проводили на белых, беспородных не линейных мышах, обоего пола, массой 19 – 21 г.

Для опытов были сформированы пять опытных групп и одна контрольная по шесть животных в каждой. Перед исследованием мышей выдержали на 12-часовом голодном режиме.

Мышам первой опытной группы внутрижелудочно ввели 0,2 мл препарата, что соответствует дозе 10000,0 мг/кг (по препарату).

Мышам второй опытной группы внутрижелудочно ввели 0,1 мл препарата, что соответствует дозе 5000,0 мг/кг (по препарату).

Мышам третьей опытной группы внутрижелудочно ввели 0,1 мл раствора препарата в соотношении 1:1 с водой очищенной, что соответствует дозе 2500,0 мг/кг (по препарату).

Мышам четвертой опытной группы внутрижелудочно ввели 0,1 мл раствора препарата в соотношении 1:4 с водой очищенной, что соответствует дозе 1250,0 мг/кг (по препарату).

Мышам пятой опытной группы внутрижелудочно ввели 0,1 мл раствора препарата в соотношении 1:8 с водой очищенной, что соответствует дозе 625,0 мг/кг (по препарату).

Мышам контрольной группы внутрижелудочно ввели 0,5 мл воды очищенной.

Наблюдение за подопытными мышами вели в течение 14 суток.

Результаты исследований отображены в таблице 1.

Таблица 1.

Влияние ветеринарного препарата «Триколифлоркс», на подопытных мышей при однократном пероральном введении (n-6 исходные данные для расчета LD₅₀)

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество живых мышей	Количество павших мышей/%
1	10000	0	6/100
2	5000	2	4/66,6
3	2500	3	3/50
4	1250	4	2/33,3
5	625,0	6	0/0
контроль	–	6	0/0

За период наблюдения в первой подопытной группе погибли все животные, во второй – четыре, в третьей – три, четвертой – две, в пятой и контрольной группах гибели мышей не было.

Признаки токсикоза характеризовались возбуждением, одышкой, фибрилляциями мышц переходящими в судороги, выраженным цианозом кожных покровов, потливостью, комой и смертью. Признаки токсикоза начали появляться спустя 4-6 минут после введения препарата.

Гибель подопытных животных в первой и во второй группах наблюдалась в течение первых часов от момента введения препарата. Гибель животных в третьей и четвертой группах наблюдали в течение первых суток после введения препарата.

При вскрытии трупов павших мышей отмечали застойные явления в паренхиматозных органах, дистрофические процессы в печени, цианоз кожи и подкожной клетчатки. Отек легких, скопление жидкости темно-желтого цвета в грудной и брюшной полости. На серозных оболочках отмечали точечные кровоизлияния. Слизистая оболочка желудка и тонкого кишечника гиперемирована, у отдельных животных с изъязвлениями. В мочевом пузыре моча красноватого цвета. Данные патологоанатомические изменения носили дозозависимый характер.

Состояние выживших животных нормализовалось только на вторые сутки опыта. В оставшееся время наблюдения мыши были подвижными, охотно принимали корм и воду, отклонения от физиологической нормы не отмечено.

Мыши контрольной группы во время всего эксперимента были подвижными, реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

Расчет среднесмертельной дозы (DL_{50}) проводили по методу Першина. LD_{50} препарата при однократном пероральном введении белым лабораторным мышам составляет 3753,75 ($3629,4 \div 3878,1$) мг/кг.

Исходя из проведенных исследований и полученным в результате этого данным можно заключить что, ветеринарный препарат «Триколифлоркс» при однократном пероральном введении белым лабораторным мышам обладает определенным токсическим действием, LD_{50} препарата для белых лабораторных мышей составляет 3753,75 ($3629,4 \div 3878,1$) мг/кг. Данный препарат по классификации ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности – вещества умеренно опасные (LD_{50} 151- 5000 мг/кг).

Список использованных источников

1. Ветеринарная фармакология : учебное пособие / Н. Г. Толкач [и др.] ; под. ред А. И. Ятусевича. – Минск : ИВЦ Минфина, 2008. – 686 с.

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» / Р. У. Хабриев [и др.]; под ред. Р. У. Хабриева. – М. :ЗАО ИИА «Медицина», 2005. – 892 с.

3. Слободяник, В.И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие. / В И. Слободяник – Спб.: – Лань, 2014. – 368 с

4. Теоретическое и практическое обеспечение высокой продуктивности коров / А. И. Ятусевич [и др.]; ред. А. И. Ятусевич; Витебская государственная академия ветеринарной медицины – Витебск : ВГАВМ, 2015 – 360 с

5. Фармакология / В. Д. Соколов [и др.]; под ред. В. Д. Соколова – СПб. :Издательство «Лань», 2013. – 576 с.

6. Plumb, Donald C. Veterinary Drug. Handbook / Donald C.Plumb. – Iowa state Press, 2015 .- 1279 p.