
ТОКСИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭНРОФЛОКСАЦИНА И КОЛИСТИНА

В.И. Паршина

Кафедра фармакологии и токсикологии
Московская государственная академия
ветеринарной медицины и биотехнологии
ул. Академика Скрябина, 23, Москва, Россия, 109472

Изучены острая и субхроническая токсичность препарата на основе энрофлоксацина и колистина на лабораторных животных. Выявлено влияние композиционного препарата на основе энрофлоксацина и колистина на клиническое состояние и биохимические показатели крови поросят и телят.

Ключевые слова: энрофлоксацин, колистин, острая и субхроническая токсичность, колибактериоз, поросята, телята, терапевтическая эффективность

Длительное и бессистемное применение антибактериальных препаратов приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов. Такое положение с фармакологическими препаратами обязывает к поиску комбинированных средств, повышающих эффективность лечения животных и уменьшающих расход этих средств.

Одним из путей преодоления формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам и расширения спектра антимикробной активности является комбинирование нескольких лекарственных препаратов. Сочетание различных химических структур в композиции позволяет достичь их синергического эффекта и получить препараты с новыми полезными свойствами.

При разработке новых комбинаций надо учитывать то обстоятельство, что сочетание двух или более известных и изученных препаратов является новым лекарственным средством. Отсюда неперемное условие — каждый новый комбинированный препарат, кроме апробации на эффективность, должен быть обязательно проверен на безвредность для организма, должны быть изучены его токсические свойства.

Задачей настоящего исследования являлось изучение острой и подострой токсичности инъекционного препарата на основе энрофлоксацина и колистина для лабораторных животных и терапевтической эффективности инъекционного препарата на основе энрофлоксацина и колистина при колибактериозе поросят и телят.

Материалы и методы исследований. Определение параметров токсичности препарата в остром опыте при однократном внутримышечном и внутрижелудочном введении выполняли на двух видах лабораторных животных: 64 белых крысах и 64 белых мышах.

Среднесмертельную дозу — LD_{50} — композиции определяли аналитическим способом Спирмена-Кербера [1], величины LD_{16} и LD_{84} находили графически на основании пробитов и доз в мг/кг и мл/кг массы животных, показатель ошибки средней дозы эффекта — SLD_{50} — аналитически и графически.

Изучение подострой токсичности лекарственного средства проводили на 40 белых крысах-самцах с массой 220—240 г при внутримышечном введении препарата в течение 20 дней в дозах 0,075, 0,2 и 0,4 мл/кг массы животного ($1/50$; $1/20$; $1/10$ доза от LD_{50} , установленной в остром опыте).

При изучении терапевтической эффективности на первом этапе определяли переносимость препарата молодняком животных при внутримышечном введении. Изучение переносимости препарата на сельскохозяйственных животных проведено на 16 поросятах 2-месячного возраста и 16 телятах 2,5—3,0-месячного возраста, разделенных по принципу парных аналогов на четыре группы каждого вида животных. Животным контрольных групп (по 4 головы) препарат не применяли. Поросятам и телятам опытных групп (по 4 головы) применяли препарат внутримышечно в дозах 0,5, 1,0 и 2,5 мл на 10 кг массы животного (условно-терапевтическая доза и дозы, в два и в пять раз превышающие условно-терапевтическую) в течение 20 дней. При изучении переносимости препарата телятами проводили биохимические исследования крови.

Изучение эффективности применения инъекционного препарата для лечения колибактериоза проведено на поросятах и телятах.

Диагноз на колибактериоз устанавливали комплексно на основании данных клинического обследования животных, лабораторных исследований, патолого-анатомического вскрытия, с учетом эпизоотической ситуации в хозяйстве.

Изучение эффективности применения препарата для лечения колибактериоза у поросят проводили на животных 1,5-месячного возраста. По принципу парных аналогов животные были разделены на две группы по 35 голов в каждой. Поросятам первой (контрольной) группы внутримышечно применяли дизпаркол в дозе 0,2 мл на кг массы животного с интервалом 48 часов, а поросятам второй (опытной) группы внутримышечно вводили препарат на основе энрофлоксацина и колистина в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного в день. Препараты применяли в течение 3—5 дней до исчезновения клинических признаков болезни.

Опыт по изучению эффективности применения препарата при лечении колибактериоза у телят проводили на животных 7—10-дневного возраста. Телят контрольной группы (38 голов) лечили дизпарколом, который вводили внутримышечно по 0,2 мл/кг массы животного один раз в сутки с интервалом 48 часов в течение 3—5 дней до исчезновения клинических признаков болезни. Животным опытной группы (43 головы) для лечения применяли препарат на основе энрофлоксацина и колистина внутримышечно в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного в день в течение 3—5 дней до исчезновения клинических признаков заболевания. За животными вели ежедневное клиническое наблюдение в течение 15 дней, при этом учитывали общее состояние, падеж, скорость роста, сроки выздоровления.

Результаты исследований. Испытание препарата в дозах 4000; 9000; 14 000; 19 000; 24 000; 29 000; 34 000; 39 000 мг (4,0; 9,0; 14,0; 19,0; 24,0; 29,0; 34,0; 39,0 мл) на 1 кг массы животного при внутрижелудочном введении позволило получить первичные токсикометрические данные, на основании которых были определены параметры острой токсичности (табл. 1).

Таблица 1

Параметры острой токсичности препарата при внутрижелудочном введении лабораторным животным, мг/кг (мл/кг)

Вид животных	Параметры токсичности					Показатель ошибки SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	4 000,0 (4,0)	14 816,4 (14,82)	24 566,4 (24,57)	34 695,4 (34,69)	39 000,0 39,0	±1 997,6 (±1,99)
Белые крысы	4 000,0 (4,0)	11 377,3 (11,38)	22 572,2 (22,57)	33 222,2 (33,22)	39 000,0 (39,0)	±2 128,8 (±2,13)

На основании испытания лекарственного средства в дозах 1200; 1950; 2700; 3450; 4200; 4950; 5700 мг (1,2; 1,95; 2,7; 3,45; 4,2; 4,95; 5,7 мл) на 1 кг массы при внутримышечном введении были получены первичные токсикометрические данные, позволившие определить параметры острой токсичности (табл. 2).

Таблица 2

Параметры острой токсичности препарата при внутримышечном введении лабораторным животным, мг/кг (мл/кг)

Вид животных	Параметры токсичности					Показатель ошибки SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	1 000,0 (1,0)	1 556,6 (1,55)	3 235,8 (3,24)	4 833,3 (4,83)	5 652,5 (5,65)	±319,4 (±0,32)
Белые крысы	1 000,0 (1,0)	2 207,4 (2,21)	3 752,2 (3,75)	5 437,8 (5,44)	6 245,4 (6,25)	±315,8 (±0,32)

Клинические симптомы острого отравления белых мышей и белых крыс сопровождались непродолжительным периодом возбуждения с усилением двигательной активности. За периодом возбуждения развивалось резко выраженное угнетение, состояние глубокого сна, переходящее затем в кому. К моменту гибели животных отмечалось учащенное дыхание и сердцебиение. Дыхание часто становилось поверхностным, прерывистым. Развивался цианоз кожи и слизистых оболочек. Гибель животных наступала в состоянии глубокого угнетения.

Патологоанатомические изменения острого отравления лабораторных животных (крыс и мышей) характеризовались гемодинамическими расстройствами, застоем венозной крови в подкожной клетчатке и внутренних органах. Слизистая оболочка желудка и тонкого отдела кишечника была гиперемирована, отмечалось наличие мелкоточечных кровоизлияний. Печень и почки полнокровны, незначительно увеличены, окраска неравномерная с фиолетовым оттенком. Легкие гиперемированы с явлениями отека. Под эпикардом отмечалось наличие множественных кровоизлияний.

Изучение подострой токсичности лекарственного средства показало, что многократное внутримышечное введение препарата не вызывает существенных изменений в клиническом состоянии животных: поведение, груминг, аппетит, частота дыхания у всех животных опытных групп как в период применения препарата, так и в течение 2 недель после окончания применения оставались в пределах нормы. За период наблюдения у животных опытных групп не отмечалось нарушений функций пищеварения и мочеотделения.

Относительная масса внутренних органов крыс, которым применяли препарат, не отличалась от массы животных контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3

Относительная масса внутренних органов белых крыс (г/100 г массы тела) при многократном внутримышечном применении препарата

Внутренний орган	Контроль	Доза препарата, мл/кг		
		0,1	0,2	0,4
Головной мозг	8,2 ± 0,21	8,0 ± 0,31	8,2 ± 0,36	8,3 ± 0,29
Легкие	7,1 ± 0,38	7,0 ± 0,32	7,1 ± 0,26	7,2 ± 0,43
Сердце	3,7 ± 0,27	3,8 ± 0,27	3,7 ± 0,35	3,6 ± 0,31
Печень	31,0 ± 0,61	31,9 ± 0,87	33,2 ± 1,79	33,5 ± 1,26
Почки	7,1 ± 0,38	7,2 ± 0,26	7,5 ± 0,64	7,7 ± 0,39
Селезенка	3,8 ± 0,39	3,7 ± 0,36	3,7 ± 0,41	3,8 ± 0,38
Надпочечники	0,18 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,01

При исследовании крови животных опытных групп не отмечено достоверных изменений в морфологическом составе крови, биохимических показателях и показателях иммунного статуса по сравнению с показателями крови животных контрольной группы. При 18-дневном применении препарата в дозе 0,4 мл/кг массы животного у крыс опытной группы возрастало содержание в сыворотке крови мочевины на 58,5%; креатинина — на 64,5%, активность АлАТ — на 58,5%, АсАТ — на 62,5% и уровень билирубина — на 63,6%. Значение этих показателей выходило за верхние границы нормы в 1,4—1,6 раза.

При проведении исследований по изучению переносимости установлено, что применение препарата в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного не оказывает отрицательного влияния на организм поросят. При клиническом осмотре у поросят опытной группы, получавших препарат в дозе 2,5 мл на 10 кг массы животного (в пять раз превышающей терапевтическую), отмечалась гиперсаливация, у некоторых животных наблюдалось угнетение и атаксия в течение 2—3 часов после введения препарата. За изучаемый период среднесуточный прирост поросят опытных групп превышал привесы животных контрольной группы на 5,6, 4,5 и 3,3% соответственно, что свидетельствует об отсутствии токсического действия на организм.

Результаты опыта по изучению влияния препарата на показатели крови поросят представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели крови поросят при применении препарата

Показатели	Контроль	Дозы препарата, мл на 10 кг		
		0,5	1,0	2,5
Эритроциты, 10^{12} /л	5,9 ± 0,36	5,8 ± 0,45	6,1 ± 0,36	6,3 ± 0,32
Лейкоциты, 10^9 /л	10,7 ± 2,47	10,4 ± 1,32	10,9 ± 1,41	10,8 ± 1,17
Гемоглобин, г/л	109,0 ± 3,31	109,4 ± 4,39	110,6 ± 4,98	111,4 ± 3,23
Гематокрит, %	31,8 ± 0,61	30,5 ± 0,52	31,9 ± 0,63	34,7 ± 0,42
СОЭ, мм/час	3,9 ± 0,49	4,0 ± 0,53	3,8 ± 0,42	4,1 ± 0,53
Общий белок, г/л	75,1 ± 0,85	75,8 ± 0,78	80,8 ± 1,34	80,6 ± 1,15
Мочевина, мМ/л	4,0 ± 0,32	4,6 ± 0,44	5,3 ± 0,41	6,7 ± 0,65
Глюкоза, мМ/л	4,9 ± 0,42	4,8 ± 0,52	5,3 ± 0,43	4,7 ± 0,41
Общие липиды, г/л	5,3 ± 0,54	5,6 ± 0,77	5,9 ± 0,63	5,8 ± 0,57
АсАТ, мккат/л	0,30 ± 0,05	0,37 ± 0,03	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,05
АлАТ, мккат/л	0,23 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,44 ± 0,03

Окончание таблицы

Показатели	Контроль	Дозы препарата, мл на 10 кг		
		0,5	1,0	2,5
Креатинин, мкл/л	98,1 ± 3,87	102,4 ± 4,54	107,4 ± 3,48	119,8 ± 5,86
Билирубин, мкл/л	0,71 ± 0,08	0,89 ± 0,16	0,86 ± 0,17	1,27 ± 0,18
Лизоцим, мкг/мл	3,8 ± 0,51	3,9 ± 0,46	4,1 ± 0,39	3,8 ± 0,41
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	58,3 ± 3,17	60,8 ± 2,88	63,2 ± 2,63	71,2 ± 3,25
Фагоцитарная активность, %	75,6 ± 3,78	72,9 ± 3,15	80,4 ± 2,19	75,3 ± 2,43
ФИ	10,9 ± 0,72	11,1 ± 1,03	10,9 ± 0,60	11,3 ± 2,13
ФЧ	8,3 ± 0,77	8,6 ± 0,81	8,3 ± 0,74	8,5 ± 0,66

При многократном применении препарата в дозе 2,5 мл на 10 кг массы животного морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови существенно не отличались от показателей у поросят контрольной группы (табл. 4). Отмечаемое повышение до верхних границ норм в сыворотке крови мочевины, креатинина, билирубина и активности АлАТ при применении лекарственного средства в дозе 2,5 на 10 кг массы животного свидетельствуют о возросшей нагрузке на печень и почки.

В опыте на телятах установлено, что применение препарата в изучаемых дозах также не оказывает существенного влияния на клинический статус, поведение и аппетит животных. В период всего опыта телята контрольной и опытных групп были подвижны, аппетит выражен, рефлексы сохранены. Нарушений функций пищеварения и мочеотделения не установлено.

Результаты опыта по изучению показателей крови телят представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показатели крови телят при применении препарата

Показатели	Контроль	Дозы препарат, мл на 10 кг		
		0,5	0,5	2,5
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,9 ± 0,62	7,5 ± 0,43	7,8 ± 0,32	7,8 ± 0,51
Лейкоциты, $10^9/л$	10,4 ± 1,72	10,5 ± 1,67	10,4 ± 1,79	10,8 ± 1,35
Гемоглобин, г/л	118,3 ± 3,15	119,5 ± 2,41	117,3 ± 4,24	117,2 ± 3,67
Гематокрит, %	39,5 ± 0,43	38,2 ± 0,53	39,2 ± 0,44	39,9 ± 1,16
СОЭ, мм/час	4,6 ± 0,35	4,7 ± 0,48	4,8 ± 0,41	4,7 ± 0,52
Общий белок, г/л	68,9 ± 2,29	67,3 ± 2,65	67,9 ± 1,95	69,8 ± 2,12
Мочевина, мМ/л	3,8 ± 0,41	3,7 ± 0,46	4,1 ± 0,35	6,3 ± 0,45
Глюкоза, мМ/л	4,7 ± 0,42	4,5 ± 0,76	4,8 ± 0,76	4,8 ± 0,51
Общие липиды, г/л	2,9 ± 0,25	3,0 ± 0,36	3,1 ± 0,34	2, ± 0,24
АсАТ, мккат/л	0,27 ± 0,04	0,28 ± 0,043	0,33 ± 0,04	0,36 ± 0,03
АлАТ, мккат/л	0,26 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,51 ± 0,05
Креатинин, мкл/л	104,2 ± 3,58	108,5 ± 3,53	112,6 ± 3,19	135,3 ± 4,82
Билирубин, мкл/л	0,59 ± 0,15	0,68 ± 0,16	0,79 ± 0,25	1,31 ± 0,35
Лизоцим, мкг/мл	1,49 ± 0,21	1,51 ± 0,37	1,52 ± 0,27	1,49 ± 0,43
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	68,9 ± 1,65	68,5 ± 1,77	68,9 ± 2,03	68,1 ± 2,42
Фагоцитарная активность, %	64,2 ± 2,51	64,8 ± 2,41	64,2 ± 1,64	64,3 ± 2,11
ФИ	11,2 ± 0,85	11,3 ± 0,67	10,7 ± 0,55	10,8 ± 0,68
ФЧ	7,1 ± 0,57	6,9 ± 0,42	7,0 ± 0,59	7,0 ± 0,44

Многократное применение композиции в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного не оказывает отрицательного влияния на морфологические, биохимиче-

ские и иммунологические показатели крови телят (табл. 5). Повышение до верхних границ норм в сыворотке крови мочевины, креатинина, билирубина и активности АЛТ при применении лекарственного средства в дозе 2,5 на 10 кг массы свидетельствуют о возросшей нагрузке на печень и почки.

Результаты опытов по изучению эффективности применения препарата на основе энрофлоксацина и колистина при лечении колибактериоза поросят (табл. 6) показали, что композиция обладает высокой терапевтической эффективностью.

Таблица 6

**Эффективность применения препарата на основе энрофлоксацина
и колистина при колибактериозе поросят**

Показатели		Контроль	Опыт
Количество животных в группах, голов		35	35
Выздоровело	голов	28	32
	%	80,0	91,4
Пало	голов	4	1
	%	11,4	2,9
Вынужденно убито	голов	3	2
	%	8,6	5,7
Сохранность, %		80,0	91,4
Среднесуточный прирост	г	120,0	160,0
	% к контролю	—	133,3

Лечебная эффективность препарата составила 91,4%, при этом эффективность дизпаркола равнялась 80,0%. Среднесуточный прирост массы поросят при лечении препаратом на основе энрофлоксацина и колистина составил 160 г и был выше, чем у поросят контрольной группы, на 33,3%.

При изучении эффективности применения препарата на основе энрофлоксацина и колистина для лечения колибактериоза (табл. 7) установлено, что лекарственное средство обладает более высокой терапевтической эффективностью при лечении колибактериоза у телят по сравнению с дизпарколом. При его применении клиническое улучшение (прекращение диареи) и улучшение аппетита наступало чаще всего на 3—4-е сутки лечения. В контрольной группе клинические признаки болезни исчезали обычно на 5—6-й день лечения. При применении композиции на основе энрофлоксацина и колистина значительно снижался падеж телят — с 21,1% в контрольной группе до 9,3% в опытной.

Таблица 7

**Эффективность применения препарата на основе энрофлоксацина
и колистина при колибактериозе телят**

Показатели		Контроль	Опыт
Количество животных в группах, голов		38	43
Выздоровело	голов	30	39
	%	78,9	90,7
Пало	голов	8	4
	%	21,1	9,3
Сроки выздоровления, дней		5,6 ± 0,7	4,0 ± 0,5

Выводы:

— ЛД₅₀ препарата на основе энрофлоксацина и колистина при внутрижелудочном применении для белых мышей и белых крыс составляет 24 566,4 (24,57) и 22 572,2 (22,57) мг (мл)/кг массы животного соответственно. Препарат соглас-

но ГОСТ 12.1.007-76 относится к 3 классу опасности — веществам умеренно опасным;

— ЛД₅₀ препарата при внутримышечном применении для белых мышей и белых крыс составляет 3235,8 (3,24) и 3752,2 (3,75) мг (мл)/кг массы животного соответственно;

— 18-дневное внутримышечное введение крысам препарата в дозах $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$ и $\frac{1}{20}$ ЛД₅₀ оказывает отрицательное влияние на физиологическое состояние печени, почек, сердца, легких и биохимические показатели крови подопытных животных;

— применение комплексного препарата на основе энрофлоксацина и колистина поросятам и телятам парентерально в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного (условно-терапевтической и в два раза превышающей условно-терапевтическую) в течение 20 дней не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние животных и биохимические показатели крови;

— при внутримышечном введении лекарственного средства в дозе 2,5 мл на 10 кг массы животного (в пять раз превышающей условно-терапевтическую) в течение 20 дней отмечаются незначительные изменения в клиническом состоянии и биохимических показателях крови у поросят;

— терапевтическая эффективность композиции на основе энрофлоксацина и колистина в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного в день при колибактериозе телят составила 90,7%, поросят — 91,4%, эффективность дизпаркола (базового препарата) составила 78,9% и 80,0% соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990.
[2] Соколов В.Д. Ветеринарная фармакология. — М., 1997.

TOXICITY AND THERAPEUTIC EFFICACY OF INJECTIONS BASED ON ENROFLOXACIN AND COLISTIN

V.I. Parshina

Department of pharmacology and toxicology
Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology
Akad. Stryabin str., 23, Moscow, Russia, 109472

We studied the acute and sub-chronical toxicity of the drugs on the basis of enrofloxacin and colistin in laboratory animals. The drug according to GOST 12.1.007-76 apply to Class 3 danger — little dangerous. We studied the influence of the drug on the basis of composite enrofloxacin and colistin at doses 0,5, 1,0 and 5,0 ml per 10 kg body weight on the clinical and biochemical indicators of the blood in piglets and calves. It was found that the therapeutical efficacy of new drug with kolibakterioze calves equaled 90,7%, piglets — 91,4%, while the effectiveness dizparcolum (base product) was 78,9% and 80,0% respectively.

Key words: enrofloxacin, colistin, acute and sub-chronical toxicity, piglets, calves, kolibakterioze, therapeutical efficacy.