
МЕСТНОЕ И ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЭНРОФЛОКСАЦИНА С КОЛИСТИНОМ

В.И. Паршина¹, В.Е. Абрамов²

¹Кафедра фармакологии и токсикологии
Московская государственная академия
ветеринарной медицины и биотехнологии
ул. Академика Скрябина, 23, Москва, Россия, 109472

²Отдел качества и стандартизации фармакологических лекарственных средств
для животных и биологически-активных препаратов
Всероссийский государственный центр качества и стандартизации
лекарственных средств для животных и кормов (ФГУ ВГНКИ)
Звенигородское шоссе, 5, Москва, Россия, 123022

Изучены местно-раздражающее, кожно-резорбтивное и аллергизирующее действие инъекционной формы препарата энрофлоксацина с колистином на животных. Установлено слабовыраженное раздражающее действие лекарственного средства на кожу и слизистые оболочки и отсутствие кожно-резорбтивного и аллергизирующего свойств. Композиция энрофлоксацина и колистина в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного при внутримышечном введении не оказывает отрицательного влияния на общее состояние лабораторных животных, не изменяет морфологические и биохимические показатели их крови. Курсовое использование лекарственного средства в терапевтической дозе не влияет на качество мясопродуктов.

Ключевые слова: энрофлоксацин, колистин, раздражающее действие, кожно-резорбтивное действие, аллергизирующие свойства.

Задачей настоящего исследования являлось изучение раздражающего, кожно-резорбтивного действия, аллергизирующих свойств, влияния на физиологический статус животных инъекционной лекарственной формы нового антибактериального препарата на основе энрофлоксацина и колистина.

Материалы и методы исследований. Изучение раздражающего действия на кожу проведено на 12 кроликах массой 2,2—2,4 кг. В состав опытной и контрольной групп животных входило по 6 особей. Исследуемый препарат наносили в чистом виде. Площадь нанесения составляла 80—82 см² (5% от общей поверхности тела животных). За два дня до эксперимента тщательно выстригали шерсть на спине, избегая механических повреждений кожных покровов. Лекарственное средство равномерно распределяли по поверхности участка в дозах от 20 до 100 мг/см² (соответственно 0,02—0,10 мл/см²). Экспозиция составляла 4 часа, после чего кожу аккуратно протирали ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Реакцию кожи на воздействие препарата оценивали через 1 и 16 часов после однократного нанесения с учетом функциональных и структурных изменений кожи: эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменения температуры.

Животным контрольной группы проводили аппликации лекарственной основы препарата.

Определение раздражающих свойств препарата при внутрикожном методе введения провели в опыте на 2 кроликах. Животных фиксировали в спинном по-

ложении; на животе выстригали шерстный покров. Выстриженный участок кожи делили на 6 полей площадью около 20 см². В центре 3 полей каждого кролика вводили лекарственное средство внутрикожно в объеме 0,1 см³. Через 20 минут внутривенно вводили 1%-й раствор трепанового синего в дозе 1 см³/кг массы тела кролика. Через 30, 60 и 180 минут после введения красителя исследовали окраску кожных зон в местах инъекции композиции по интенсивности окрашивания тканей по 8-балльной системе.

Определение раздражающего действия препарата на конъюнктиву глаз кроликов проводили визуальной оценкой в баллах.

Оценка кожно-резорбтивного действия неразведенного препарата на 40 белых мышках массой 20 ± 2 г проведена с использованием «пробирочного метода». Время экспозиции — по 2 часа в сутки в течение 14 суток. Учет реакции проводили по гибели животных, изменению массы и температуры тела, изменению количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови, общему состоянию и внешнему виду животных.

Оценку кожно-резорбтивного действия лекарственного средства проводили в опытах на 40 белых крысах массой 210 ± 10 г нанесением препарата на предварительно подготовленные участки кожи при плотности нанесения 50—60 мл/см² и экспозиции 2 часа. Продолжительность опыта составила 20 суток, кратность нанесения — 6 раз в неделю. Критериями кожно-резорбтивного действия препарата служили выживаемость животных, изменения их массы и температуры, показатели крови, внешний вид, поведение, изменения со стороны кожных покровов.

Изучение алергизирующих свойств лекарственного средства проведено на 16 белых беспородных крысах массой 200—220 г в двух группах по 8 особей. Животным опытной группы на выстриженные участки кожи боковой поверхности тела наносили по 0,5 мл препарата на площадь 5 см² при плотности нанесения 0,1 мл /см² на протяжении 18 дней. Первое тестирование проводили путем нанесения препарата в дозе, в 5 раз превышающей сенсibiliзирующую после 10 аппликаций, затем через 14 и 20 суток от начала аппликации реакцию кожи учитывали по шкале оценки проб.

Общее действие препарата при внутримышечном введении кроликам оценивали по клиническому состоянию животных, морфологическим, биохимическим и иммунологическим показателям крови.

В первом опыте изучено влияние однократного применения препарата на общее состояние кроликов. По принципу парных аналогов были подобраны 3 группы кроликов по 5 животных в каждой. Кролики первой группы служили контролем. Животным второй и третьей групп применяли препарат в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного внутримышечно однократно. В течение 24 часов за животными вели клиническое наблюдение, учитывая общее состояние, поведение, аппетит. После убоя кроликов была взята кровь для изучения влияния препарата на морфологические, биохимические и иммунологические показатели.

Во втором опыте изучено действие препарата на общее состояние животных при длительном применении. Опыт проводили на 10 кроликах, разделенных на 2 группы. Кролики первой группы служили контролем. Им внутримышечно вводили физиологический раствор натрия хлорида в дозе 0,3 мл на кг массы животного.

го. Кроликам второй группы в течение 7 дней внутримышечно применяли препарат в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного. В ходе опыта учитывали изменение массы тела, температуры, двигательной активности, аппетита. До начала эксперимента и через 7 дней после применения препарата исследовали кровь для изучения морфологических, биохимических и иммунологических показателей.

Опыт по изучению влияния лекарственного средства на качество мясопродуктов проведен на двух группах кроликов-аналогов массой 2,7—3,0 кг. 3 кролика первой группы препарат не получали, они служили контролем. Животным второй группы (3 кролика) препарат вводили внутримышечно в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного один раз в сутки в течение 7 дней. Через 7 суток после окончания применения препарата животные были убиты и проведена комиссионная органолептическая оценка вареного мяса и бульона. Влияние на качество мясопродуктов изучено с использованием слепого метода по 9-бальной шкале для органолептической оценки качества вареного мяса и бульона, разработанного ВНИИМП (1985).

Результаты исследований. Результаты опыта по изучению раздражающего действия на кожные покровы приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Местно-раздражающее действие препарата
при однократном воздействии на кожные покровы кроликов**

Плотность нанесения, мл/см ²	Наблюдаемый эффект		Средний балл выраженности			
			эритемы		отека	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
0,020	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
0,037	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
0,074	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
0,100	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

Согласно полученным данным, при однократной аппликации на кожные покровы кроликам при плотности нанесения от 0,020 до 0,10 мл/см² лекарственное средство не вызывает повреждение кожи в виде эритемы или отека.

В опыте по изучению раздражающих свойств препарата при внутрикожном методе введения установлено (табл. 2), что через 30 минут после введения отмечается слабое раздражающее действие, через 60 и 180 минут раздражающее действие препарата было умеренным, через 4 часа — слабым, а через 5 часов отсутствовало.

Таблица 2

Раздражающее действие препарата при внутрикожном методе введения

Время исследования	Кролик № 1		Кролик № 2	
	оценка в баллах	раздражающий эффект	оценка в баллах	раздражающий эффект
Исходное	0	отсутствует	0	отсутствует
Через 30 минут	4	слабый	4	слабый
Через 1 час	6	умеренный	6	умеренный
Через 3 часа	6	умеренный	6	умеренный
Через 4 часа	4	слабый	4	слабый
Через 5 часов	0	отсутствует	0	отсутствует

При изучении раздражающего действия лекарственного препарата на конъюнктиву кроликов установлено, что клиническое состояние кроликов остается в пределах показателей здоровых животных (табл. 3).

Таблица 3

Данные о клиническом состоянии организма кроликов

Время исследования	Кролик № 1			Кролик № 2		
	температура, °С	пульс	дыхание	температура, °С	пульс	дыхание
Исходное	38,8	128	56	38,9	129	54
Через 30 минут	38,6	126	54	38,7	129	59
Через 1 час	38,8	127	52	38,9	130	57
Через 2 часа	38,7	129	56	38,6	128	59
Через 3 часа	38,7	129	52	38,9	130	58
Через 4 часа	38,8	128	53	38,9	129	58
Через 5 часов	38,8	127	55	38,9	129	58
Через 6 часов	38,7	129	54	38,7	128	57

При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз кроликов установлено, что препарат вызывает слабое раздражение конъюнктивы спустя 1 час после закапывания; раздражение самопроизвольно исчезает к 5-му часу (табл. 4).

Таблица 4

Влияние препарата на глаз кролика

Время исследования	Кролик № 1		Кролик №2	
	оценка в баллах	раздражающий эффект	оценка в баллах	раздражающий эффект
Исходное	0	отсутствует	0	отсутствует
Через 30 минут	0	отсутствует	0	отсутствует
Через 1 час	2	слабый	2	слабый
Через 2 часа	2	слабый	2	слабый
Через 3 часа	2	слабый	2	слабый
Через 4 часа	2	слабый	2	слабый
Через 5 часов	0	отсутствует	0	отсутствует
Через 6 часов	0	отсутствует	0	отсутствует

Данные, полученные при оценке кожно-резорбтивного действия (табл. 5), свидетельствуют о том, что лекарственный препарат не обладает кожно-резорбтивным эффектом. Органического повреждения хвоста животных опытной группы не выявлено.

Таблица 5

Кожно-резорбтивное действие препарата на белых мышях

Исследуемые показатели	Время наблюдения (сутки)							
	Исходное		5		10		14	
	Группы животных							
	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль
Гибель животных, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Масса, г	16,5 ± 0,42	16,9 ± 0,48	16,9 ± 0,53	17,0 ± 0,55	17,3 ± 0,45	17,4 ± 0,57	17,8 ± 0,37	17,8 ± 0,46
Температура, °С	38,1 ± 0,55	38,3 ± 0,61	38,2 ± 0,46	38,3 ± 0,39	38,4 ± 0,51	38,3 ± 0,49	38,4 ± 0,37	38,3 ± 0,41
Лейкоциты, ×10 ⁹	7,9 ± 0,67	7,8 ± 0,55	8,1 ± 0,79	8,0 ± 0,60	7,9 ± 0,61	7,8 ± 0,76	8,0 ± 0,59	7,9 ± 0,47
Эритроциты, ×10 ¹²	6,9 ± 0,43	6,8 ± 0,69	6,7 ± 0,51	6,9 ± 0,57	7,1 ± 0,48	7,0 ± 0,54	6,9 ± 0,76	6,8 ± 0,67

При изучении кожно-резорбтивного действия препарата на белых крысах (табл. 6) установлено, что 18-кратная аппликация препарата на кожные покровы крыс не вызывает гибели животных, не нарушает целостности кожи на месте нанесения, не влияет на клиническое состояние животных.

Таблица 6

Кожно-резорбтивное действие препарата на белых крысах

Исследуемые показатели	Время наблюдения (сутки)							
	исходное		5		10		20	
	Группы животных							
	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль	опыт	конт-роль
Гибель животных, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Масса, г	202 ± ± 5,22	204 ± ± 5,31	204 ± ± 4,54	206 ± ± 4,52	206 ± ± 5,47	207 ± ± 6,15	200 ± ± 5,42	200 ± ± 5,62
Температура, °С	38,3 ± ± 0,22	38,0 ± ± 0,24	38,4 ± ± 0,23	38,2 ± ± 0,25	38,3 ± ± 0,21	38,1 ± ± 0,29	38,2 ± ± 0,20	38,3 ± ± 0,21
Лейкоциты, × 10 ⁹	7,3 ± ± 0,46	7,2 ± ± 0,27	7,4 ± ± 0,34	7,5 ± ± 0,39	7,4 ± ± 0,38	7,5 ± ± 0,41	7,6 ± ± 0,32	7,5 ± ± 0,44
Эритроциты, × 10 ¹²	6,9 ± ± 0,32	6,9 ± ± 0,34	7,0 ± ± 0,46	7,0 ± ± 0,45	7,2 ± ± 0,38	7,1 ± ± 0,44	7,1 ± ± 0,42	7,1 ± ± 0,37

Результаты опыта по изучению аллергизирующих свойств препарата представлены в табл. 7.

Таблица 7

Показатели аллергизирующего действия препарата

Группа животных	Срок наблюдения	Наблюдаемые симптомы		
		гиперемия	отек кожи	десквамация
Контроль	10-е сутки	0/8	0/8	0/8
	14-е сутки	0/8	0/8	0/8
	21-е сутки	0/8	0/8	0/8
Опыт	10-е сутки	0/8	0/8	0/8
	14-е сутки	0/8	0/8	0/8
	21-е сутки	0/8	0/8	0/8

В эксперименте установлено, что 18-кратная аппликация препарата не вызывает явлений сенсibilизации.

В эксперименте по изучению общего действия препарата установлено, что в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного при однократном внутримышечном введении он не оказывает отрицательного влияния на общее состояние кроликов, не изменяет их поведение, аппетит.

У кроликов контрольной и опытной групп не отмечено существенных различий в морфологических и биохимических показателях крови. Композиция не вызывает существенных изменений в содержании общего белка, белковых фракций, общих липидов, но способствует увеличению содержания холестерина и бета-липопротеидов (табл. 8).

Таблица 8

Влияние однократного применения препарата на показатели крови кроликов

Показатели	Контроль	Препарат на основе энрофлоксацина и колистина	
		0,5 мл на 10 кг	1,0 мл на 10 кг
Эритроциты, $10^{12}/л$	$7,8 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Лейкоциты, $10^9/л$	$10,4 \pm 1,5$	$11,1 \pm 1,6$	$11,8 \pm 1,1$
Гемоглобин, г/л	$139,7 \pm 5,0$	$136,9 \pm 3,8$	$137,7 \pm 5,2$
Гематокрит, %	$39,9 \pm 2,1$	$39,8 \pm 1,7$	$39,2 \pm 1,6$
Глюкоза, мМ/л	$4,31 \pm 0,4$	$4,21 \pm 0,5$	$4,40 \pm 0,4$
Общий белок, г/л	$79,2 \pm 2,1$	$80,4 \pm 1,9$	$81,9 \pm 1,2$
Общие липиды, г/л	$2,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$
Мочевина, мМ/л	$5,5 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,3$
Альбумины, %	$74,3 \pm 3,5$	$73,9 \pm 3,9$	$75,1 \pm 3,7$
Бета-глобулины, %	$3,3 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,4$
Гамма-глобулины, %	$9,9 \pm 1,2$	$13,9 \pm 0,7$	$14,0 \pm 0,8$
Холестерин, мМ/л	$1,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$
Бета-липопротеиды, мг/л	$2,7 \pm 0,27$	$3,8 \pm 0,51$	$3,9 \pm 0,49$

Изучение действия препарата на общее состояние кроликов при длительном применении показало, что композиция не оказывает отрицательного действия на организм животных. Клинические показатели животных контрольной и опытной групп не отличались.

Исследования крови по морфологическим, биохимическим и иммунологическим показателям при многократном применении лекарственного средства, результаты которых представлены в табл. 9, показали, что препарат не оказывает отрицательного влияния на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови. Отмечена лишь тенденция увеличения гамма-глобулинов.

Таблица 9

Показатели крови кроликов при многократном применении препарата

Показатели	Контроль	Опыт
Эритроциты, $10^{12}/л$	$8,0 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,4$
Лейкоциты, $10^9/л$	$10,4 \pm 1,2$	$11,1 \pm 1,3$
Гемоглобин, г/л	$128,4 \pm 5,5$	$128,7 \pm 4,8$
Гематокрит, %	$41,9 \pm 2,0$	$39,9 \pm 1,9$
Глюкоза, мМ/л	$4,9 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,5$
Общий белок, г/л	$79,9 \pm 2,5$	$80,9 \pm 0,8$
Общие липиды, г/л	$2,1 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,5$
Мочевина, мМ/л	$5,3 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,2$
Альбумины, %	$76,3 \pm 2,8$	$74,2 \pm 2,9$
Бета-глобулины, %	$8,1 \pm 1,2$	$7,9 \pm 0,5$
Гамма-глобулины, %	$5,07 \pm 0,6$	$12,98 \pm 0,89$
Холестерол, мМ/л	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$
Бета-липопротеиды, мг/л	$2,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,5$

По результатам опыта по изучению влияния препарата на качество мясопродуктов (табл. 10) установлено отсутствие различий качества проб мяса и мясного бульона кроликов контрольной и опытной групп. Пробы мяса имели хороший, свойственный продукту цвет и вид на разрезе, ароматный запах, приятный вкус, нежную консистенцию и достаточную сочность. Бульоны были прозрачные, слегка золотистого цвета, с капельками жира, приятные на вкус и достаточно ароматные. Общая органолептическая оценка проб мяса и бульона — хорошая.

Таблица 10

Влияние препарата на качество мясопродуктов

Показатели качества	Группа животных	
	контрольная	опытная
Мясо		
Внешний вид	7,38 ± 0,55	7,43 ± 0,44
Цвет	7,49 ± 0,46	7,43 ± 0,49
Аромат	7,74 ± 0,72	7,75 ± 0,76
Вкус	7,36 ± 0,72	7,34 ± 0,70
Консистенция	7,24 ± 0,59	7,31 ± 0,55
Сочность	7,17 ± 0,59	7,21 ± 0,66
Средний балл	7,40 ± 0,64	7,40 ± 0,62
Общая оценка	хорошая	хорошая
Бульон		
Внешний вид	7,04 ± 0,57	7,09 ± 0,55
Цвет	7,37 ± 0,75	7,24 ± 0,71
Аромат	7,53 ± 0,29	7,67 ± 0,84
Вкус	7,47 ± 0,71	7,57 ± 0,74
Средний балл	7,35 ± 0,58	7,39 ± 0,70
Общая оценка	хорошая	хорошая

Выводы:

— инъекционная форма препарата на основе энрофлоксацина и колистина обладает слабовыраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки;

— препарат при длительном применении не обладает кожно-резорбтивным и аллергизирующим свойствами;

— препарат на основе энрофлоксацина и колистина при внутримышечном однократном введении в дозах 0,5 и 1,0 мл на 10 кг массы животного и многократном введении в дозе 0,5 мл не оказывает отрицательного влияния на общее состояние кроликов, не изменяет морфологические и биохимические показатели их крови;

— курсовое использование лекарственного средства в терапевтической дозе (0,5 мл на 10 кг массы животного) не изменяет качество мясопродуктов убойных животных.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Алексеева О.Г., Дудева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. — М.: Медицина, 1978.
- [2] Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 81—83.

- [3] Соколов В.Д. Комбинированное применение антимикробных средств // Фармакология и токсикология новых лекарственных средств и кормовых добавок в ветеринарии. — Л., 1990. — С. 5—9.
- [4] Соколов В.Д. Ветеринарная фармакология. Учебник для вузов. — М., 1997.

LOCAL AND GENERAL EFFECTS OF INJECTION OF MEDICINAL FORMS OF ENROFLOXACIN WITH COLISTIN

V.I. Parshina¹, V.E. Abramov²

¹Department of pharmacology and toxicology
Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology
Akad. Stryabin str., 23, Moscow, Russia, 109472

²Department of quality and pharmacological standardization of medicines
for animals and biologically-active agents
All-Russian State Center for Qualities and Standardizations of Medicinal Means
For Animals and Forages (VGNKI)
Zvenigorodskoye highway, 5, Moscow, Russia, 123022

The carried out research of local — irritant, skin — resorvent and allergic effect of injection form of drug including enrofloxacin and colistin in animals. It has slight irritant effect on the skin and doesn't have any skin — resorvent and allergic properties. The influence of composition of enrofloxacin with colistin on the physiological status of animals. It was found that an intramuscular injection of the drug in doses of 0,5 and 1,0 ml per 10 kg bodyweight doesn't have any negative impact on the overall condition of laboratory animals, does not alter the morphological and biochemical indices of their blood. Exchange of drug in a therapeutic dose does not change.

Key words: enrofloxacin, colistin, irritant effect, skin — resorvent effect, allergic effect.