

5. Музычин, С.Н. Динамика цинка, меди, белка и антител в носовых секретах и сыворотке крови телят при иммунизации их вакциной «Бивак» против парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота. / С.Н. Музычин, П.М. Шешко. // Сб. научн. тр.: Ветеринарная наука - производству. - 1987. - Вып.25. - С.6-10.
6. Нежданов Профилактика и терапия задержания последа, субинволюции матки и эндометритов у коров. / Нежданов [и др.] // В кн.: Профилактика незаразных и паразитарных болезней животных. - Новосибирск, 1983. - С.104-106.
7. Самохоцкий, А.С. О нервизме и лечебной проблеме его. / А.С. Самохоцкий. // Химия и жизнь, 1989. - Вып.11.
8. Трифионов, Г.А. Влияние введения селеносодержащих препаратов на воспроизводительную функцию коров. / Г.А. Трифионов // В кн.: Современные методы производства и переработки сельскохозяйственной продукции. - Пенза, 2001. - С. 79-82.

УДК 619:615.9-28

Богуш А.А., Каменская Т.Н., Лукьянчик С.А., Черник М.И.

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

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО АНТИМИКРОБНОГО

Приведены данные об острой и хронической токсичности разработанного на основе перекиси водорода комплексного дезинфицирующего средства, его воздействия на организм лабораторных животных при однократных и многократных аэрозольных обработках в герметических камерах, а также результаты исследования кумулятивных и сенсибилизирующих свойств.

Are led data about occut and chronic toxicology of drug on the basis of peroxide hydrogen, it influence on body of laboratory animals in one-fold and repeated processings in air-proof cameras, as well as findings research of accumulative and sensibility affinities.

ПРЕПАРАТА «ПЕРМОКС» ВВЕДЕНИЕ

На животноводческих фермах и комплексах с высокой концентрацией поголовья в процессе их эксплуатации, особенно при круглогодичном стойловом содержании поголовья, в помещениях накапливается большое количество микрофлоры [1].

Высокая контаминация поверхностей и воздуха микроорганизмами, в том числе условно-патогенными и патогенными, в ряде случаев приводит к возникновению у молодняка животных массовых респираторных и других инфекционных болезней [2].

При высокой микробной нагрузке на организм лечебные мероприятия не дают должного эффекта, что приводит к снижению продуктивности, браковке, гибели части животных и ухудшению качества производимых мяса и молока.

В системе мероприятий, направленных на поддержание ветеринарно-санитарного благополучия животноводческих ферм, а также на своевременное уничтожение заразного начала во внешней среде, решающее значение имеет дезинфекция

Большинство из рекомендуемых дезинфицирующих средств имеют те или иные недостатки: представляют опасность для животных и обслуживающего персонала, вызывают коррозию металлов, загрязняют окружающую среду, требуют энергозатрат на подогрев растворов или поступают из-за рубежа в ограниченном количестве и по относительно высокой цене. В связи с этим актуальным является поиск доступных, эффективных и экологически безопасных дезинфектантов, которые могли бы применяться в присутствии животных. К ним можно отнести антимикробные средства, созданные на основе перекиси водорода (оксон, сандим Д и др.).

собой бесцветную жидкость, со слабым кислотным запахом, хорошо растворимую в воде. Проведенные лабораторные исследования свидетельствуют о перспективности данного дезинфектанта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа проводилась по методикам, изложенным в «Методических указаниях по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии», утвержденных Главным управлением ветеринарии Минсельхозпрода Республики Беларусь 25 января 2007 г. [3].

Острую токсичность «пермокса» изучали в опыте на 50 взрослых белых мышах, из которых сформировали 5 групп по 10 голов в каждой. Препарат вводили внутривентриально с помощью шприца и зонда в виде 5% раствора. При необходимости делали повторные введения с интервалом 2 ч в течение 12 часов, чтобы разовые дозы по объему не превышали 0,8 см³. Среднесмертельную дозу (ЛД₅₀) рассчитывали методом Кёрбера.

Хроническую токсичность исследовали на 30 белых мышах, которым внутривентриально давали препарат по 1/10 ЛД₅₀ (1-я группа) и 1/20 ЛД₅₀ (2-я группа) в течение 16 дней. Контрольным животным вводили в таком же объеме воду.

Ставили также опыты на 54 белых мышах по определению острой и хронической ингаляционной токсичности «пермокса» по методикам, изложенным в трудах ВНИИВС [4].

Животных размещали в решетчатые клетки, которые ставили в герметически закрываемые камеры из стекла. Для получения аэрозолей использовали ручные распылители. Обработку проводили в течение 2 ч при температуре 18 – 20 °С, после чего клетки с животными из камеры доставались. Острую ингаляционную токсичность препарата исследовали после однократных обработок животных с последующим наблюдением и вскрытием мышей через 14 дней. Рассчитывали среднюю летальную концентрацию (ЛК₅₀).

В хроническом опыте аэрозольную обработку животных в камерах проводили в течение 20 дней из расчета 1/10 и 1/20 ЛК₅₀. Проводилось взвешивание мышей в начале и в конце опыта, а также их паталогоанатомическое вскрытие.

Кумулятивные свойства определялись на 10 взрослых белых мышах при внутривентриальном введении 2% раствора препарата в возрастающих дозах: 4 дня по 1/10 ЛД₅₀, затем дозу увеличивали в течение 4 дней в 1,5 раза, в течение 6 дней – в 2 раза и 15 дней до 1/5 ЛД₅₀. Коэффициент кумуляции (К_к) рассчитывали по формуле:

$$K_k = \frac{ЛД_{50n}}{ЛД_{50o}}, \text{ где}$$

ЛД_{50n} – средняя летальная доза при n-кратном введении;

ЛД_{50o} – средняя летальная доза, полученная при однократном введении.

Аллергенность выясняли на 10 морских свинок путем накожных аппликаций в течение 16 дней по 0,1 см³ 1% водного раствора «пермокса» с последующим 14 – дневным перерывом. После этого наносили на выстриженный участок кожи животного с противоположной стороны разрешающую дозу препарата в том же количестве. Учитывали реакцию организма и изменения кожного покрова в течение 72 часов.

Раздражающие свойства препарата исследовали на 6 взрослых кроликах. На выстриженные участки кожи спины (3×4см) делали однократные аппликации 1%, 3% и нативного «пермокса» в дозе 0,1 мл, а также в качестве контроля такое же количество физраствора. Реакцию кожи учитывали через 1, 3 и 16 часов и в дальнейшем ежедневно до восстановления по отношению к симметричному участку кожи того же животного. Отмечали функционально-морфологические изменения (эритему, отек, сухость и др.), а также измеряли толщину кожной складки кутиметром. Оценка степени эритемы и отека делалась в баллах для каждого животного в отдельности, после чего вычислялся средний показатель для группы животных. Использовалась шкала, приведенная в таблице 1.

Классификация выраженности раздражающих кожу свойств

Классы	Среднегрупповой балл выраженности отека и эритемы	Выраженность местного раздражающего действия
1	0	Отсутствие раздражающего действия
2	1,0 – 2,0	Слабое раздражающее действие
3	2,1 – 4,0	Умеренное раздражающее действие
4	4,1 – 6,0	Выраженное раздражающее действие
5	6,1 – 8,0	Резко выраженное раздражающее действие вплоть до некроза

В дальнейшем делали кроликам многократные ежедневные накожные аппликации препарата в 1% и 3% концентрациях в течение 27 и 20 дней соответственно и учитывали реакции организма.

Исследование раздражающего действия «пермокса» на слизистую оболочку проводили методом однократной инстилляцией 1 – 2 каплей 1% раствора на конъюнктиву левого глаза кроликов. В правый глаз (контрольный) вносили такое же количество физраствора. Изменения регистрировали сразу после введения препарата, через час и периодически до исчезновения реакции. Количественную оценку реакции проводили в баллах по шкале, приведенной в таблице 2.

Таблица 2

Шкала повреждающего действия вещества на слизистую оболочку глаза кроликов

Показатель	Реакция глаза	Балл
Выделения из глаз	Отсутствие слезотечения	0
	Минимальное слезотечение, исчезающее до 24 ч.	1
	Слезотечение, не исчезающее через 24 ч.	2
	Выделения увлажняют веки и окружающую кожу	3
Гиперемия конъюнктивы и роговицы	Отсутствие гиперемии	0
	Слабо выраженная гиперемия, исчезающая до 24 ч.	1
	Выраженная инъекция сосудов	2
	Диффузное глубокое покраснение	3
Отек век	Отек отсутствует	0
	Слабый отек, исчезающий до 24 ч.	1
	Выраженный отек, не исчезающий через 24 ч.	2
	В результате отека глаз полузакрит	3

Общая оценка раздражающего действия на слизистую оболочку глаза кролика проводилась по нижеследующим баллам: 0 – 0,4 отсутствие раздражения; 0,5 – 3,0 слабое раздражение; 3,1 – 5,0 умеренное раздражение; 5,1 – 8,0 выраженное раздражение; 8,1 – 9,0 резко выраженное раздражение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В опыте по изучению острой токсичности «пермокса» при его внутрижелудочном введении белым мышам установлено, что максимально недействующая доза составила 2000 мг/кг. Минимальное количество препарата, приводящее к гибели всех мышей (ЛД₁₀₀), находилось на уровне 6000 мг/кг (табл. 3).

Результаты опыта по определению острой токсичности препарата «пермокса» при внутрижелудочном введении белым мышам

Группа	Доза препарата, мг/кг	Количество животных, гол	из них			Примечание
			погибло	осталось живых	%гибели	
1	6000	10	10	0	100	Признаки интоксикации (угнетение, вздутие живота, отказ от корма) и гибель проявлялись в первые 1 – 2 дня после введения препарата
2	5000	10	8	2	80	
3	4000	10	5	5	50	
4	3000	10	2	8	20	
5	2000	10	0	10	0	

Среднесмертельную дозу определяли по формуле:

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \frac{\sum(zd)}{m}, \text{ где}$$

z – половина суммы числа животных, павших от двух последующих доз;

d – разница в величинах двух последующих доз;

m – количество животных, взятых в опыте на каждую дозу.

В результате получено:

$$ЛД_{50} = 6000 - \frac{20000}{10} = 4000(\text{мг/кг})$$

Таким образом, согласно ГОСТ 12.1.007 – 76, «пермокс» относится к III классу – умеренно опасным веществам.

В хроническом опыте внутрижелудочное введение белым мышам в течение 16 дней 1/10 и 1/20 ЛД₅₀ не вызвало изменений в их поведении, общем состоянии и поедаемости корма. Среднесуточные приросты мышей в опытных группах были несколько ниже по сравнению с контролем: при введении 1/10 ЛД₅₀ масса одного животного была ниже на 1,4 г, а при дозе 1/20 ЛД₅₀ – на 0,2 г. При вскрытии мышей по окончании опыта изменений во внутренних органах не обнаружено.

Острая ингаляционная токсичность (ЛК₅₀) для белых мышей составила 2000 мл/м³, максимально недействующая доза – 1500 мл/м³ (табл. 4).

Таблица 4

Результаты определения острой ингаляционной токсичности «пермокса» для белых мышей

Группа	Количество препарата, мл/м ³	Экспозиция, мин	Количество животных			Примечание
			всего	пало	живых	
1	3000	120	6	6	0	Симптомами интоксикации являлись угнетение, отказ от корма, учащенное дыхание, взъерошенность шерсти, гибель наступала в течение 1 – 3 дней
2	2500	120	6	4	2	
3	2000	120	6	3	3	
4	1500	120	6	0	6	

Ингаляционные обработки белых мышей в герметических камерах в течение 20 дней из расчета 1/10 и 1/20 ЛК₅₀ в виде 5% водного раствора не вызывали изменений в поведении, общем состоянии и поедаемости корма. Приросты живой массы составили в 1-й опытной группе мышей (1/10 ЛК₅₀) 1,3 г, 2-й (1/20 ЛК₅₀) – 2,0г, 3-й (контрольной) – 2,6г. При вскрытии животных после

окончания опыта у мышей 1-й опытной группы в легких в 50% случаев отмечалась застойная гиперемия. В остальных внутренних органах видимые изменения отсутствовали. У мышей 2-й опытной и контрольной групп отклонений от нормы не обнаружено.

Введение белым мышам в течение 30 дней внутрижелудочно 7 ЛД₅₀ «пермокса» не вызвало изменений в клиническом состоянии и структуре паренхиматозных органов животных, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств препарата.

Исследование аллергенности «пермокса» показало, что накожные аппликации морским свинкам в течение 16 дней ежедневно по 0,1 см³ 1% водного раствора препарата и затем нанесение после 14-дневного перерыва разрешающей дозы не вызывает изменений в реакции организма и состоянии кожного покрова. Это свидетельствует о том, что данное дезинфицирующее средство сенсibiliзирующими свойствами не обладает.

Исследования раздражающих свойств показали, что однократное нанесение на кожу кроликов 1% и 3% растворов «пермокса» реакции в виде эритемы ил отека не вызывало. При аппликации нативного препарата отмечалась незначительная гиперемия, сухость, утолщение кожной складки в среднем через 15 минут и 60 минут на 2,1 мм, через 4 часа – на 1 мм, через 24 часа реакция кожи практически отсутствовала (табл. 5).

Таблица 5

Толщина кожной складки при однократных аппликациях кроликам «пермокса»

Время учета реакции	1% раствор				3% раствор				Нативный препарат			
	№1	№2	№3	ср	№1	№2	№3	ср	№1	№2	№3	ср
До нанесения	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	2,9	3,1	3,0
через 15 мин	3,0	3,0	3,1	3,03	3,0	3,0	3,1	3,03	5,0	5,1	5,2	5,1
60мин	3,0	2,9	3,1	3,0	3,1	3,0	3,1	3,07	5,0	5,1	5,2	5,1
4ч	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	2,9	3,1	3,0	4,0	3,6	4,2	4,0
16ч	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	2,9	3,1	3,0	4,0	3,9	3,7	3,9
24ч	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	2,9	3,1	3,0	3,0	3,0	3,1	3,03

Многokратное в течение 27 и 20 дней нанесение кроликам соответственно 1% и 3% растворов препарата раздражения кожи не вызывало.

Нанесение на слизистую оболочку глаза кроликов 1% раствора препарата вызывало незначительную инъекцию сосудов конъюнктивы в течение первых часов, исчезающую через 4 часа. Инъекция сосудов глаза наблюдалась и у одного контрольного кролика. При дальнейшем наблюдении в течение 48 часов признаков раздражения глаз не наблюдалось.

Общая оценка раздражающего действия 1% препарата на слизистую оболочку глаза кроликов составляла 0,33 балла, что соответствует 1-ой группе – отсутствие раздражения.

Растворы «пермокса» в 3% концентрации при однократном нанесении на глаза вызывали у кроликов умеренную гиперемию, слезотечение. Через 4 ч слезотечение прекратилось. Гиперемия глаз исчезла через 24 ч. Оценка составила в среднем 0,7 баллов – слабое раздражение.

ВЫВОДЫ

1. Антимикробный препарат «пермокс» по острой токсичности для белых мышей при внутрижелудочном введении относится к умеренно опасным веществам (ГОСТ 12.1.007 – 76) – ЛД₅₀ равна 4000 мг/кг.
2. Острая ингаляционная токсичность (ЛК₅₀) препарата для белых мышей составляет 2000 мл/м³.
3. В опытах на белых мышах «пермокс» в дозе 1/20 ЛД₅₀ не обладает хронической внутрижелудочной и ингаляционной токсичностью.

4. Введение в течение 30 дней внутрь 7 ЛД₅₀ «пермокса» не приводит к кумуляции препарата и гибели лабораторных животных.
5. Препарат не оказывает сенсibiliзирующего действия на организм морских свинок при многократных накожных аппликациях.
6. Рабочие 1% растворы препарата не оказывают раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаза кроликов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богущ, А.А. Микробная обсемененность и аэрозольная обработка помещения оксоном в присутствии телят на комплексе по откорму крупного рогатого скота. / А.А. Богущ, Т.Н. Каменская, С.С. Лукьянчик, М.М. Бельмач // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. – 2007. - №1. - С.47 – 51.
2. Кузнецов, А.Ф. Гигиена содержания животных: справочник. – СПб: Изд. «Лань», 2004. – 640с.
3. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии. – Минск, 2007, - 12с.
4. Скворцов, Ф.Ф. Методические подходы к оценке безопасных и токсических уровней воздействия аэрозолей химических средств на сельскохозяйственных животных / Ф.Ф. Скворцов // Труды ВНИИВС. – Москва, 1985. – С 131 – 138.