

ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ХВОРОБ ТВАРИН

DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLACTICS OF ANIMAL DISEASES

УДК 619: 615.015.35-36/615.038

Березовський А.В.¹, д.вет.н., професор

Фотіна Т.І.², д.вет.н., професор

Улько Л.Г.², к.вет.н, доцент ©

¹ТзОВ НВФ «Бровафарма», м. Бровари

²Сумський національний аграрний університет

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ОКСІПРОЛ™»

Встановлено, що введення препарату «Оксіпрол™» під шкіру білим мишам упродовж 14 діб у терапевтичній та 1/50 DL₅₀ не спричиняло суттєвих змін загального стану, маси тіла, морфологічних і біохімічних показників крові та патологоанатомічних і гістологічних змін в органах. При введенні згаданого вище лікарського засобу в дозі, що відповідає 1/10 DL₅₀ виявлено підвищення активності специфічних для печінки ферментів, вмісту глюкози в сироватці крові та гістологічні зміни у внутрішніх органах.

Відповідно до ГОСТ 12.1.007-76, препарат «Оксіпрол™» за ступенем токсичності належить віднести до помірно токсичних речовин.

Ключові слова: препарат «Оксіпрол™», хронічна токсичність, гематологічні та біохімічні показники крові, патологоанатомічні та гістологічні зміни.

Особливістю захворювань дистального відділу кінцівок у корів, які перебігають з клінічними ознаками гнійно-некротичного запалення, в сучасних умовах – є змішаний характер інфекції у розвитку якої беруть участь представники різних груп мікроорганізмів [1-4].

Активізація умовно-патогенної мікрофлори відбувається на фоні порушення еволюційного сформованого симбіозу макроорганізму з власною аутофлорою під впливом численних чинників навколишнього середовища.

В асоціації двох і більше збудників можливі різні типи взаємин (комплементації, незалежне одне від одного розмноження, інтерференція, екзальтація тощо), котрі багато в чому визначають результат перебігу хвороби,

ефективність проведеного лікування і варіюють залежно як від біологічних властивостей збудників, так і імунного статусу тварин [5].

Діагностика змішаних інфекцій вимагає проведення багатопланових лабораторних досліджень, а антибактеріальна терапія ґрунтується на чутливості мікроорганізмів, котрі входять в асоціацію до антибактеріальних препаратів.

У зв'язку із цим нині важливим є питання розробки ефективних лікарських форм з широким спектром антимікробної дії. Виходячи з цього, в НВФ «Бровафарма» було розроблено рецептуру нового антимікробного ін'єкційного препарату на основі тетрацикліну дигідрату з торговою назвою – «Оксіпрол™».

Відомо, що в процесі створення і впровадження кожного нового препарату важливим етапом є його токсикологічні дослідження [6].

Мета роботи: визначення параметрів хронічної токсичності препарату «Оксіпрол™», розчин для ін'єкцій виробника ТзОВ НВФ «Бровафарма», Україна для білих мишей.

Матеріали і методи. Визначення параметрів хронічної токсичності нового препарату «Оксіпрол™» проводили відповідно до положень, викладених в посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» [6].

Для досліду за принципом парних аналогів підібрали 80 білих мишей 8-9 тижневого віку, масою 18-20 г, яких поділили на чотири групи по 20 тварин у кожній (три дослідні і одну контрольну). Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та науковою метою» (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Мишам I, II та III груп препарат вводили під шкіру в наступних дозах: 0,1 мл/кг (терапевтична), 0,39 мл/кг (1/50 DL₅₀) та 1,95 мл/кг (1/10 DL₅₀). Дозу DL₅₀ було визначено під час проведення дослідження гострої токсичності препарату «Оксіпрол™» на білих мишах при підшкірній ін'єкції.

IV група тварин була контрольною, їм у період експерименту щоденно вводили 0,9% розчин натрію хлорид в дозі 0,1 мл/кг.

Препарат «Оксіпрол™» у вищезгаданих дозах вводили щоденно впродовж 14-ти діб, зранку в один і той самий час.

За дослідними тваринами проводили щоденне клінічне спостереження впродовж 30 діб, визначаючи клінічний стан, наявність апетиту, стан волосяного покриву та слизових оболонок, поведінкові реакції, рухову активність, нірковий рефлекс, динаміку маси тіла, антитоксичну функцію печінки та ступінь оборотності спричинених препаратом ушкоджень.

Проводили тест «відкрите поле», під час якого мишей висаджували в центральний квадрат прямокутного поля 140x70 см, розділеного на квадрати 10x10 см, де у центрі певної їх кількості у довільному порядку в підлозі зроблені отвори («нірки»), та фіксували латентний період виходу з нього, при цьому критерієм переходу тварини до іншого квадрата вважали переміщення через лінію, що розділяє квадрати, обох тазових кінцівок. Під час висаджування, перед фіксуванням показників, тварин накривали темним ковпаком для заспокоєння на 1

хв, враховували також кількість квадратів, куди зайшла тварина (горизонтальна рухова активність), кількість піднімань на тазові кінцівки («вертикальна стійка»), кількість «нірок», які обнюхала тварина і в які заглянула, кількість умивань (актів грумінгу), уринацій і дефекацій (кількість болюсів). Всі тести проводили в трьох повторностях. Отримані дані порівнювали з контрольними показниками.

Показники динаміки маси тіла визначали шляхом порівняльної оцінки результатів зважування мишей перед початком та в кінці досліду.

Для визначення впливу досліджуваних доз препарату на організм дослідних тварин на наступну добу після останнього введення препарату відбирали по 10 мишей з кожної групи, яких декапітували (під дією легкого ефірного наркозу), відбирали від них зразки крові для морфологічних та біохімічних досліджень.

Кількість формених елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів) визначали, використовуючи лічильну камеру на сітці Горяєва. Диференційний підрахунок лейкоцитів здійснювали шляхом мікроскопічного дослідження 100 клітин у мазках крові, пофарбованих за Романовським Гімзою. Гемоглобін визначали гематитовим методом (метод Салі).

Біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «COBAS-E-MIRA».

Після патологоанатомічного розтину відбирали внутрішні органи, зважували та вираховували вагові коефіцієнти їх маси порівняно з тваринами контрольної групи. Від п'яти тварин кожної групи відбирали внутрішні органи для гістологічних досліджень. Матеріал фіксували в 10% водному розчині формаліну, ущільнювали шляхом заливки в парафін. Виготовлені гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Результати дослідження. Протягом періоду досліджень із визначення хронічної токсичності препарату «Оксіпрол» вірогідних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фізіологічного стану і активності білих мишей за 14-ти добового введення препарату «Оксіпрол™» ($M \pm m$, $n=20$)

Група тварин / доза препарату	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність
I / 0,1 мл/кг (терапевтична)	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,38±0,24
II / 0,39 мл/кг (1/50 DL ₅₀)	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,22±0,46
III / 1,95 мл/кг (1/10 DL ₅₀)	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	4,86±0,32
IV (контроль)	Задовільний	Нірковий рефлекс збережений	5,32±0,34

Апетит усіх мишей дослідних і контрольної групи був задовільним. У тварин, яким вводили препарат «Оксіпрол» у дозі 1,95 мл/кг (1/10 DL₅₀) упродовж 14-ти діб дещо знижувалася рухова активність. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій білих мишей після введення препарату «Оксіпрол™» протягом 14-ти діб у терапевтичні та 1/50 середньосмертельної дозах не показало істотного впливу препарату на нервову систему.

За цих умов виявлена тенденція до пригнічення у тварин які отримували експериментальний препарат у дозі 1,95 мл/кг, яка характеризувалася зменшенням рухової активності (кількості пересічених квадратів), реакції оглядання (кількості стоячих поз), грумінгу (кількості умивань). При цьому орієнтовно-дослідна (кількість обнюхувань та заглядань) та емоційна (кількість актів дефекації та болюсів) реакції не відрізнялися від таких тварин першої, другої дослідних та четвертої контрольної груп.

Клінічний статус тварин дослідних та контрольної груп у процесі досліду залишався в межах величин фізіологічної норми.

Встановили незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту (табл. 2). Проте найнижчий відсоток збільшення загальної маси був у мишей третьої групи, які отримували 1/10 DL₅₀ дослідного препарату.

Таблиця 2

Динаміка маси тіла білих мишей у хронічному досліді під дією препарату «Оксіпрол™» (M±m, n=20)

Група тварин/доза	Маса тіла, г				
	До початку досліду		В кінці досліду		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	збільшення загальної маси (%)
I / 0,1 мл/кг	382,2	19,11±0,40	399,0	19,95±0,37	104,40
II / 0,39 мл/кг (1/50 DL ₅₀)	381,4	19,07±0,36	390,4	19,5±0,35	102,36
III / 1,95 мл/кг (1/10 DL ₅₀)	381,8	19,09±0,45	383,2	19,15±0,38	100,37
IV (контроль)	381,3	19,07±0,37	399,0	19,95±0,32	104,64

При визначенні морфологічних показників крові вірогідних змін у кількості лейкоцитів та еритроцитів, вмісті гемоглобіну та лейкограмі не було виявлено (табл. 3).

Таблиця 3.

Морфологічні показники крові білих мишей при визначенні хронічної токсичності препарату «Оксіпрол™» (M±m, n=10)

Показники	Групи тварин/ препарат у дозі			
	I / 0,1 мл/кг	II / 0,39 мл/кг (1/50 DL ₅₀)	III / 1,95 мл/кг (1/10 DL ₅₀)	IV (контроль)
Гемоглобін, г/л	166,22±3,64	165,34±4,26	162,74±4,77	168,06±3,82
Еритроцити * 10 ¹² /л	8,3±0,31	8,2±0,36	8,1±0,58	8,3±0,41
Лейкоцити * 10 ⁹ /л	7,2±0,28	7,2±0,34	7,3±0,28	7,1±0,42
Еозинофіли, %	1,18±0,03	1,08±0,02	1,01±0,04	1,19±0,04
Нейтрофіли, %	30,78±2,64	32,57±2,30	35,61±3,24	29,54±1,32
Лімфоцити, %	58,96±3,29	56,24±3,87	54,83±2,56	59,54±3,36
Моноцити, %	0,59±0,11	0,60±0,12	0,58±0,18	0,64±0,13

Аналіз гематологічних показників вказує про незначне зниження вмісту гемоглобіну в крові тварин третьої групи, яким вводили експериментальний препарат в дозі 1,95 мл/кг (1/10 DL₅₀). Вміст у крові дослідних і контрольних тварин кількості еритроцитів та лейкоцитів вірогідно не відрізнявся. Встановлено,

що збільшення кількості нейтрофілів та зменшення лімфоцитів з підвищенням дози досліджуваного препарату.

Встановлено, що в крові білих мишей, які отримували препарат «Оксипрол™» у терапевтичній дозі та 1/50 DL₅₀, вірогідних змін біохімічних показників, порівняно з контрольними тваринами, не виявлено (табл. 4).

При введенні препарату в дозі, яка відповідає 1/10 DL₅₀, спостерігалася тенденція до дещо напруженого функціонування системи виділення та печінки. За цих умов відзначали підвищення вмісту сечовини на 29,2 та активності специфічних для печінки ферментів аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази на 14,2% і 15,2% відповідно у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 4.

Біохімічні показники крові білих мишей при визначенні хронічної токсичності препарату «Оксипрол™» (M±m, n=10)

Показники	Групи тварин/доза препарату			
	I / 0,1 мл/кг (терапевтична)	II / 0,39 мл/кг (1/50 DL ₅₀)	III / 1,95 мл/кг (1/10 DL ₅₀)	IV (контроль)
Загальний білок, г/л	54,64±2,36	53,82±3,64	56,36±1,54	54,26±2,18
Сечовина, ммоль/л	5,07±0,42	5,12±0,15	5,40±0,3	4,18±0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,28	5,13±0,24	5,22±0,46	4,63±0,34
Лужна фосфатаза, Од/л	272,5±16,56	268,4±17,29	284,5±8,54	264,6±25,82
АлАТ, Од/л	81,86±1,44	88,53±2,54	98,54±3,26	86,32±3,81
АсАТ, Од/л	92,46±2,48	99,72±7,24	108,92±11,29	94,54±5,33

Вміст глюкози в крові тварин третьої групи підвищився на 12,7% порівняно з контрольною групою, що може вказувати на порушення глікоген синтезувальної функції печінки, або підвищення інтенсивності окиснення вуглеводів. Вміст білка в сироватці крові експериментальних тварин всіх груп вірогідно не змінювався.

У зв'язку з тим, що однією з причин підвищення рівня активності трансаміназних ферментів є їх вивільнення із уражених органів та тканин у кров'яне русло, можна припустити про початок розвитку деструктивних процесів у гепатоцитах мишей, що отримували препарат «Оксипрол™» у дозі 1,95 мл/кг, так як саме в печінці локалізується найбільша кількість аланінамінотрансферази. Однак середні значення цих показників не виходило за верхні межі норми для даного виду тварин.

При патологічному дослідженні у тварин контрольної, першої та другої дослідних груп форма і величина печінки виглядала не зміненою. У мишей, яким дослідний препарат вводили в у дозі 1/10 DL₅₀, печінка була збільшена в 2-2,5 рази. Відмінність також проявлялася при визначенні кольору органу. У контрольній та першій і другій дослідних групах печінка однорідна, зафарбована у світло-коричневий колір, пружна, на розрізі структура збережена. У тварин третьої групи, яким задавали експериментальний препарат у дозі 1,95 мл/кг (1/10 DL₅₀), печінка місцями неоднорідна, забарвлена у темно-коричневий колір з темно-вишневою смугастістю (рис. 1). За цих умов консистенція даного органу у мишей третьої групи була дещо дряблою.

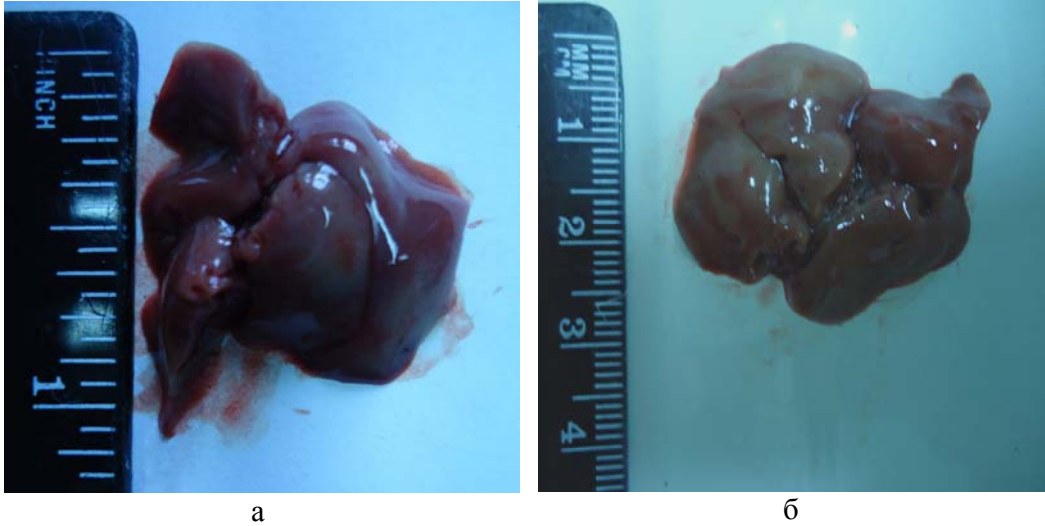


Рисунок 1. - Печінка тварин другої і третьої дослідної груп: **а** - 1/50 DL₅₀, **б** - 1/10 DL₅₀.

При проведенні гістологічного дослідження печінки мишей контрольної та першої дослідної груп спостерігали слабо виражене кровонаповнення центральних вен і судин триад (рис. 2).

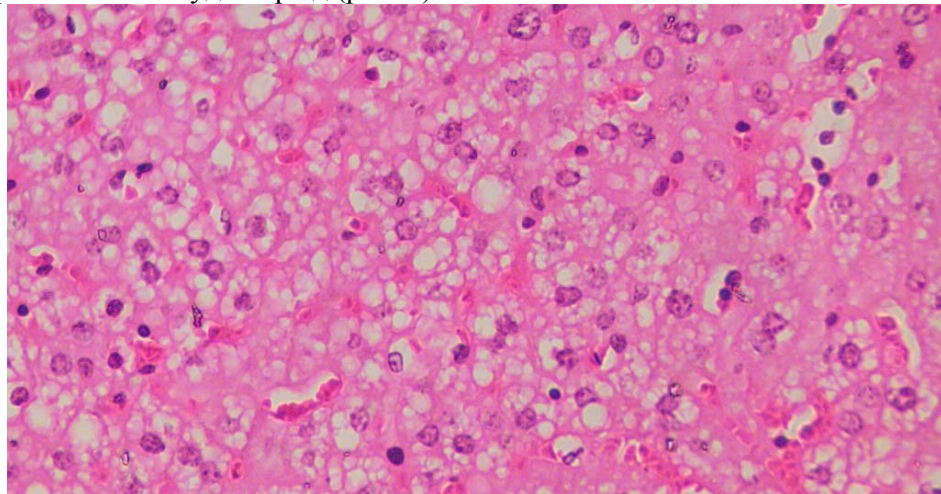


Рисунок 2. – Гістологічна структура печінки білих мишей, які отримували препарат «Оксіпрол™» у терапевтичній дозі.

Часточкова та балочна структури чітко виражені. Мембрани клітин контуровані, з чіткими межами. Цитоплазма гепатоцитів однорідна, забарвлена у світло-рожевий колір. У них чітко проглядались округлі, соковиті ядра.

У другій групі тварин (1/50 DL₅₀) часточкова будова печінки дещо зглажена, спостерігалось розширення центральних вен і синусоїдальних капілярів, проте вміст крові в них та в судинах триад майже відсутній (рис. 3).

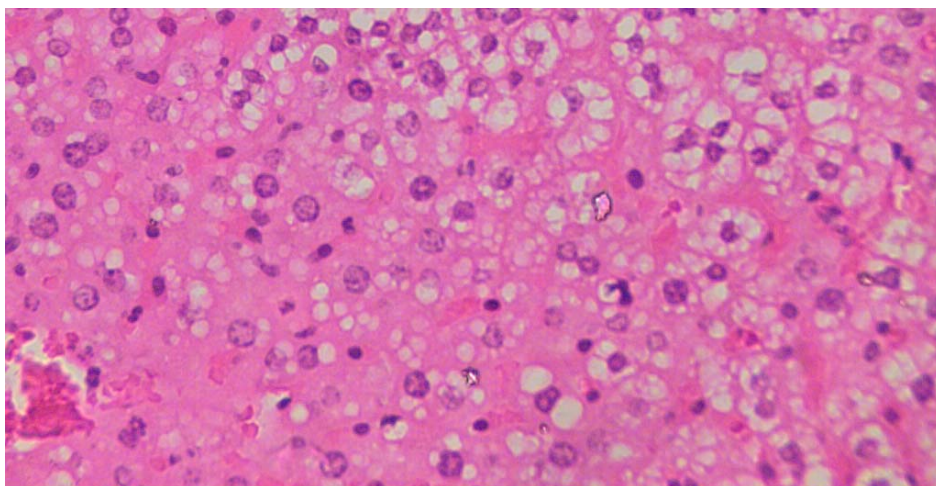


Рисунок 3. – Гістологічна структура печінки білих мишей, які отримували препарат «Оксіпрол™» у дозі 1/50 DL₅₀.

У печінці тварин третьої групи, яким вводили препарат у дозі 1/10 DL₅₀, балочна будова частково порушувалась. Печінкові клітини в центролобулярній частині дещо набряклі, цитоплазма мутнувата. Ядра добре виражені, округлі. Кількість дво- і триядерних клітин у часточках, порівняно до контролю, зростала (рис. 4).

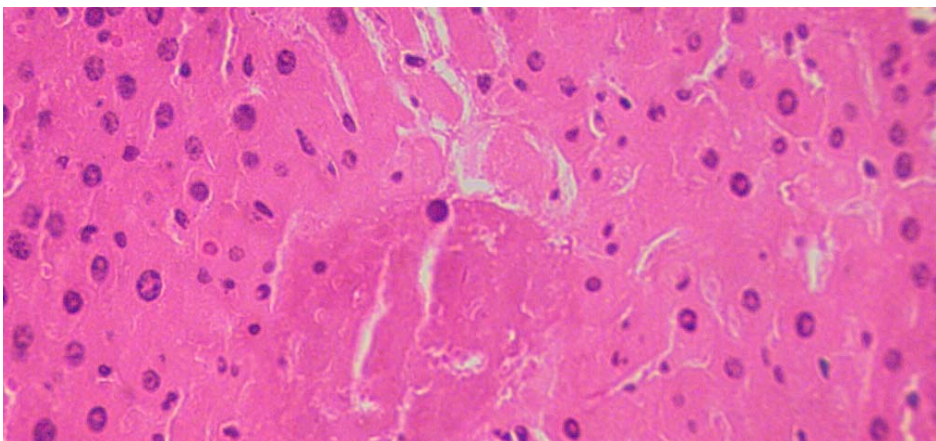


Рисунок 4. – Гістологічна структура печінки білих мишей, які отримували препарат «Оксіпрол™» у дозі 1/10 DL₅₀.

При проведенні макроскопічного дослідження селезінки у тварин третьої дослідної групи орган був дещо змінений у розмірі. У всіх випадках орган стрічковидної форми. У мишей контрольної та першої і другої дослідних груп – темно-вишневого кольору, краї загострені, на розрізі зіскріб пульпи незначний. Селезінка у тварин третьої групи – бліда (рис. 5).

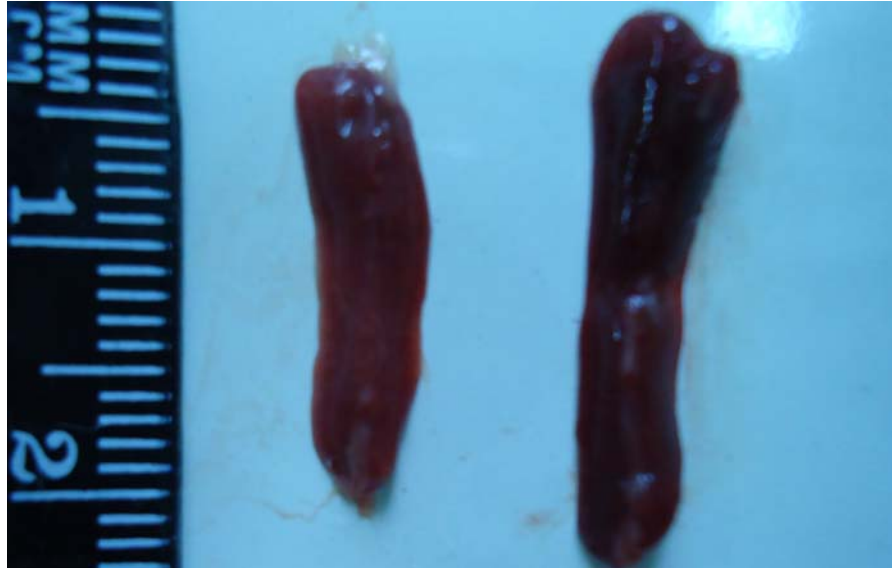


Рисунок 5. – Селезінка білих мишей: зліва 1/10 DL₅₀, справа – терапевтична доза

При проведенні мікроскопічних досліджень селезінки тварин контрольної та першої і другої дослідних груп трабекулярна будова виражена добре, поділ на червону і білу пульпу збережений. Клітини густо заселяють пульпу і розміщуються компактно. Біла пульпа представлена чітко сформованими лімфатичними вузликами, які розміщені вузьким обручем з малих лімфоцитів. Більшість лімфатичних вузликів невеликі, кулястої форми, серед яких чітко проглядаються тільця зі світлими центрами (рис. 6).

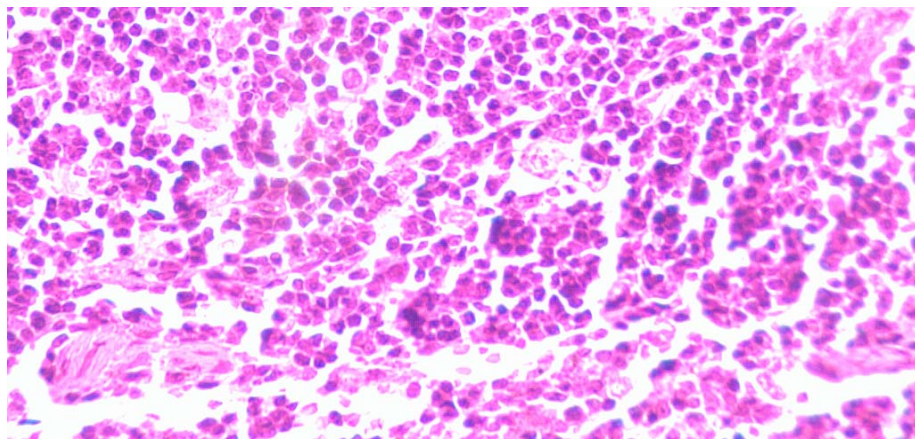


Рисунок 6. – Гістологічна структура селезінки білих мишей, які отримували препарат «Оксипрол™» у терапевтичній дозі.

У селезінці мишей третьої групи у структурі органу спостерігалися зміни як у білій, так і червоній пульпі. Кровонаповнення органу слабо виражене.

Ретикулярні клітини набряклі. Пульпарні тяжі слабо заселені нейтрофілами, еозинофілами і макрофагами. Лімфатичні вузлики невеликі, рихло заселені лімфоцитами. Зменшення вмісту клітинних елементів як у білій такі у червоній пульпі селезінки може бути причиною зниження показника вагового коефіцієнту маси даного органу (рис. 7).

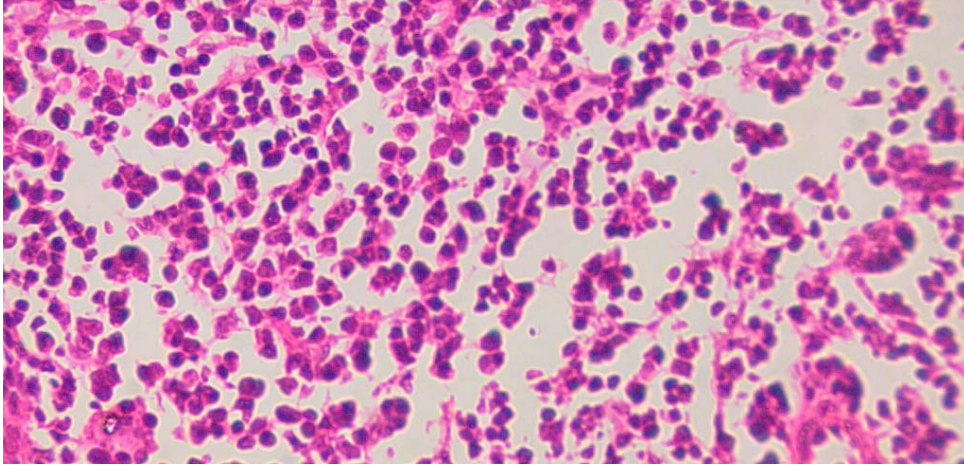


Рисунок 7. – Гістологічна структура селезінки білих мишей, які отримували препарат «Оксіпрол» у дозі 1/10 DL₅₀.

Макроскопічно форма та величина нирок у всіх групах тварин виглядала не зміненою. Відмінним було забарвлення органу. Зокрема, в контрольній та першій і другій дослідних групах тварин нирки були бобовидної форми, темно-вишневого кольору, а у мишей третьої групи коричневого кольору, дещо округлі, на розрізі межа між корковою та мозковими зонами добре виражена, капсула знімалася легко. При цьому консистенція органів у тварин усіх дослідних груп була пружною, капсула з нирок знімалась легко (рис. 8).

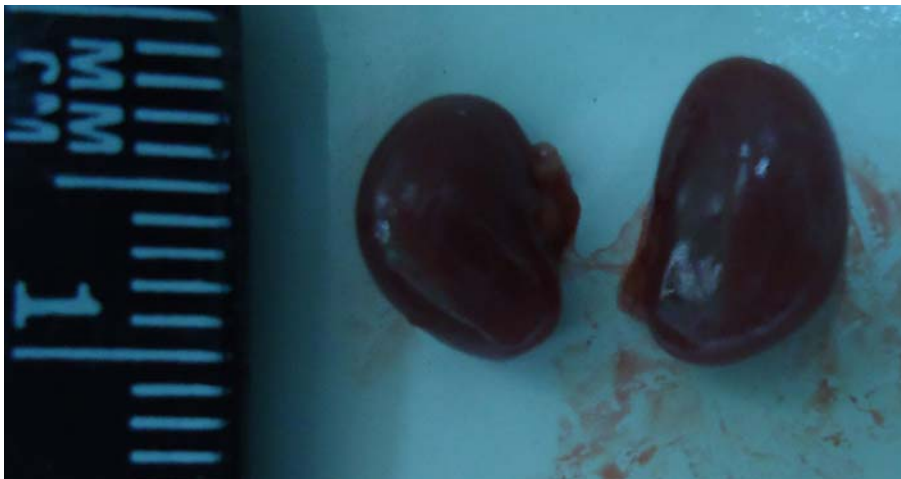


Рисунок 8. - Розмір нирок тварин, які отримували препарат «Оксіпрол» у терапевтичній дозі (зліва) та дозі 1/10 DL₅₀ (справа)

При гістологічному дослідженні нирок мишей контрольної та першої дослідної груп спостерігали незначне, помірне заповнення судин кров'ю. Петлі судинного сплетіння розміщені щільно, а їх просвіт був заповнений еритроцитами. Клітини зовнішнього листка капсули видовжені, з досить темними веретеноподібними ядрами. Просвіт капсули ниркових тілець невеликий. Судини проміжної зони розміщувались пучками, добре проглядались. Епітелій петель нефрона чітко контурований, кубічний, з округлими ядрами, що знаходяться в центрі клітини. Просвіт каналців помірно розширений.

У нирках тварин другої групи простежувалася незначна гіперемія. В їх структурі виявлялися клубочки нормальних розмірів і дещо зменшені в об'ємі. Просвіт капсули більшості клубочків помірно розширений. Петлі капілярів ниркових тілець широко розставлені. Клітини зовнішнього листка капсули витягнуті, ядра їх стиснуті, цитоплазма базофільна. У зменшених в об'ємі клубочках капсула розтягнута, судинне сплетіння здавлено, а просвіт широкий. Епітелій проксимальних каналців нирок високий, контурований, цитоплазма слабо мутнувата, рожева, з великими світлими ядрами. Просвіт каналців проксимального відділу широкий, заповнений павутиноподібним вмістом, а дистального відділу – нерівномірно розширений, невеликий. У деяких каналцях на поперечному зрізі добре проглядались бухтоподібні вип'ячування їх стінок, які чергуються з ділянками, що мають вузький просвіт. Епітелій таких каналців дещо набубнявілий, нерівномірно забарвлений, цитоплазма слабо зерниста. В тих каналцях, де набубнявіння епітелію було менше виражене, просвіт заповнений оксифільним комкуватим вмістом. У звужених ділянках каналців спостерігалась регенерація епітелію. Просвіт петель збірних трубочок незначно розширений, епітелій слабо базофільний. Біля основи мембран чітко проглядались клітини з великими гіперхромними ядрами, розміщеними у вузькій смужці базофільної цитоплазми. Така структура паренхіми нирок вказує на напружену фільтраційну функцію ниркових тілець. При цьому більші нефрони, очевидно, функціонують в оптимальному режимі (в їх тільцях нагромаджується первинна сеча, а в зменшених – кров фільтрується під великим тиском, на що вказує розширення просвіту капсули).

У тварин третьої групи в нирках на 14 добу введення препарату «Оксіпрол™» в дозі 1/10 DL₅₀ спостерігали структурні зміни в клубочках, які були збільшені, капсула Шумлянського-Боумена розширена (рис. 9).

Деякі клубочки були зменшені. Виявлене значне збільшення в об'ємі більшості клубочків проходило за рахунок нагромадження первинної сечі в капсулі, що призводило до значного розширення просвіту капсули клубочка та вдавнення судинного сплетіння. Очевидно, посилювалася фільтрація крові внаслідок зростаючого тиску в капілярах клубочків. Просвіт капілярів клубочка також збільшився. Епітелій зовнішнього листка капсули сильно сплющився, а місцями зруйнувався внаслідок її дилатації. У структурі звивистих каналців також спостерігались достатньо виражені зміни. У клітинах проксимальних відділів нефрону в більшості випадків встановлено дифузне набубнявіння, облямівка клітин фрагментована або відшарована, нечітко визначались контури

епітелію клітин. Цитоплазма неоднорідно забарвлена, грудкувата або просвітлена. Ядра різної величини, деякі з них лізовані та часто гіпохромні. Просвіт таких каналців сильно звужений або нерівномірно розширений та заповнений гомогенною масою.

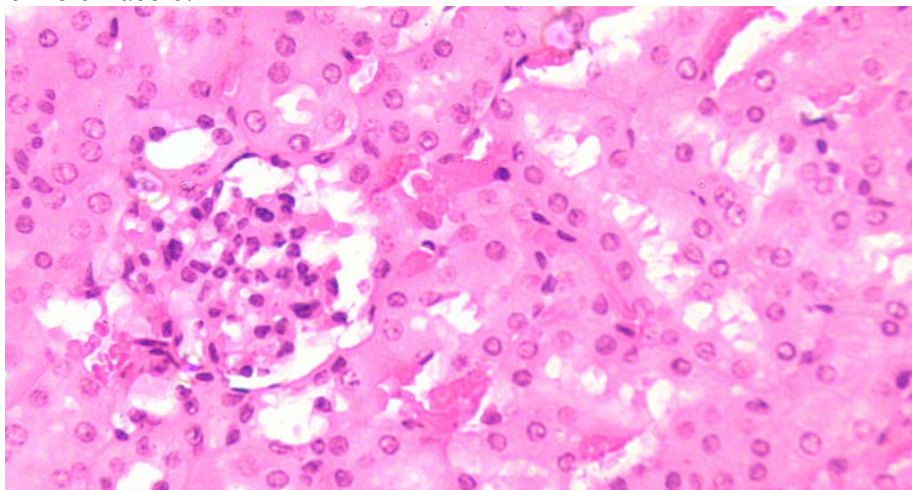


Рисунок 9. - Гістологічна структура нирок білих мишей, які отримували препарат «Оксіпрол™» у дозі 1/10 DL₅₀.

У дистальних відділах каналців нефрона спостерігались набряк та зернистість цитоплазми клітин епітелію. В деяких клітинах цитоплазма просвітлена або злегка базофільна. Ядра епітелію зміщені на периферію, овальні або зменшені з нерівними зубчастими краями.

Висновки. 1. Препарат «Оксіпрол™» при підшкірному введенні білим мишам протягом 14 діб у терапевтичній та 1/50 DL₅₀ не спричиняв суттєвих змін загального стану, маси тіла, морфологічних та біохімічних показників крові.

2. Введення препарату «Оксіпрол™» в дозі, яка відповідає 1/10 DL₅₀ призводить до незначного підвищення активності специфічних для печінки ферментів та вмісту глюкози в сироватці крові.

3. Відповідно до ГОСТ 12.1.007-76, препарат «Оксіпрол™» за ступенем токсичності належить віднести до помірно токсичних речовин.

Література

1. Никулин В.Н. Бактериальный фон при заболеваниях дистального отдела конечностей / В.Н. Никулин // Актуальные проблемы ветеринарной хирургии. — Троицк, 2004 – С. 93.

2. Попов Ю.Г. Значение условно-патогенной микрофлоры при массовых болезнях крупного рогатого скота / Ю.Г. Попов // Актуальные вопросы микробиологии и инфекционной патологии животных: Мат. Междунар. науч.–произв. конф. — СПб. — 2004. — С. 103-104.

3. Фотіна Т.І. Значення мікробних асоціацій в патогенезі гнійно-некротичних уражень дистального відділу кінцівок у високопродуктивних корів /

Т.І Фотіна, Л.Г. Улько // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. зб. — Харків, 2009. — Вип. 92. — С. 510-512.

4. Фотіна Т.І. Вивчення видового спектру мікроорганізмів при гнійно-некротичних ураженнях копитець у великої рогатої худоби / Т.І Фотіна, Л.Г. Улько // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Новітні технології скотарства у ХХІ столітті». — Миколаїв, 2008. — С. 299-303.

5. Идогов В.В. Динамика некоторых иммунологических показателей у коров больных гнойным пододерматитом / В.В. Идогов, В.А. Ермолаев, Е.М. Марьин и др. / Мат. Междунар. научно-практ. конф. «Ветеринарная медицина ХХІ века: инновации, опыт, проблемы и пути их решения». — Ульяновск, 2011. — Т. 1. — С. 129-130.

6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. І.Я. Коцюмба. — Львів: Тріада плюс, 2006 — 360 с.

Summary

Berezovsky A.V., Doctor of Veterinary Science, Professor

Fotina T.I., Doctor of Veterinary Science, Professor

Ulko L.G., Candidate of Veterinary Science, Associate Professor

"Brovapharma" Brovary, Ukraine

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

RESULTS OF CHRONIC TOXICITY DRUG "OKSIPROL™"

Found that the drug "Oksiprol™" under the skin of white mice for 14 days in therapeutic and 1 / 50 DL50 does not cause significant changes in general condition, body weight, morphological and biochemical parameters of blood and pathological and histological changes in organs. Entering Oksiprol dose, which corresponds to 1 / 10 DL50 found increased activity of specific liver enzymes of glucose in serum and histological changes in the internal organs.

According to GOST 12.1.007-76, drug "Oksiprol™" for toxicity is attributed to the class of moderately toxic substances.

Keywords: *drug "Oksiprol™" chronic toxicity, hematologic and biochemical blood parameters, Pathological and histological changes.*

Рецензент – д.вет.н., проф. Гуфрій Д.Ф.