

УДК 619:615.9:616-008.9

**КУЧИНСКИЙ М. П.**, д-р вет. наук, профессор, e-mail: kmpvet@yandex.ru**СОНОВ А. А.**, аспирант, e-mail: asov540@gmail.com*РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелецкого».*

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ

*В статье приводятся результаты изучения различных способов парентерального введения на лабораторных животных экспериментального образца нового ветеринарного препарата, предназначенного для устранения дефицита и нормализации обмена макроэлементов у сельскохозяйственных животных. На основании проведенных исследований, установлено, что фармацевтическая композиция является безопасной при подкожном и внутривенном способе введения: не вызывает клинических признаков токсикоза, хорошо переносится животными.*

**Ключевые слова:** животноводство, ветеринарный препарат, кролики, пирогенность, макроэлементы.

**Введение.** Промышленное животноводство – одна из наиболее интенсивно развивающихся отраслей сельского хозяйства Республики Беларусь. Однако, интенсивное использование животных, стремление к постоянному увеличению продуктивности молочного поголовья крупного рогатого скота обуславливает также и усиление течения обменных процессов в организме животных, что прямым образом сказывается и на потребности организма в поступлении дополнительного количества питательных и биологически активных веществ, в том числе и биоэлементов. Дефицит или дисбаланс минеральных веществ, приводит к нарушению всех типов обмена веществ, следовательно, и к снижению качества и количества получаемой продукции [1, 2, 3].

В настоящее время в молочном скотоводстве многих стран основной проблемой в кормлении является недостаточное обеспечение организма продуктивных животных минеральными веществами и как следствие широкое распространение патологий обмена веществ, в частности минерального. Лечение и профилактика гипомикро- и гипомacroэлементозов основывается преимущественно на энтеральном и парентеральном введении в организм животных биоэлементов.

Парентеральное введение препаратов обеспечивает быструю доставку необходимого количества минеральных веществ в организм животного и восполнение их недостатка. При этом данный способ введения должен быть безопасным и не вызывать негативных реакций со стороны организма животного, что в свою очередь может снизить эффективность проводимой профилактики или терапии. В связи с этим при разработке новых ветеринарных препаратов важным является проведение исследований на предмет определения самых эффективных и безопасных способов введения препарата в организм животного [4, 5]. Так, при парентеральном, особенно при внутривенном введении препаратов, иногда может наблюдаться быстрое повышение температуры тела, что сопровождается учащением пульса, ознобом, потоотделением, тошнотой и т.д. В особо тяжелых случаях возможен смертельный исход, вызванный присутствием в растворе пирогенов – веществ бактериального происхождения. Пирогенностью обладают живые и убитые микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, которые могут находиться в растворах после стерилизации. С учетом

вышеизложенного, изучение пирогенности новых лекарственных средств для парентерального применения является обязательным этапом доклинических исследований.

**Целью** данных исследований явилось определение безопасности экспериментального образца нового ветеринарного препарата на основе макроэлементов при разных способах его парентерального введения, а также определение его пирогенности на лабораторных животных.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проводились на базе отдела токсикологии и незаразных болезней животных, вивария РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» института, а также кафедры патологической анатомии и гистологии УО «Витебская государственная ордена «Знак Почета» академия ветеринарной медицины». Изучалась возможность, целесообразность и безопасность парентерального применения препарата при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении.

Подкожный способ инъекции отрабатывали на 4 кроликах живой массой 2,5–3,0 кг. При этом животным выбривали 2 участка кожи в области правой и левой лопаток размером 5х5 см, экспериментальный образец препарата вводили подкожно с левой стороны в дозе 1 мл/кг живой массы. В области подготовленного участка с правой стороны подкожно вводили воду для инъекций из расчета 1 мл/кг массы. Наблюдение за животными вели в течение 3-х дней, при этом регистрировали изменения в их клиническом состоянии, а также за изменениями кожного покрова в месте введения препарата.

Внутримышечный способ введения отрабатывали на 6 белых кроликах живой массой 2,5–3,0 кг, которые были разделены на 2 группы по 3 головы в каждой. Животным обеих групп выбривали 2 участка кожи в области правой и левой заднебедренной группы мышц размером 5х5 см. Кроликам первой и второй групп экспериментальный образец препарата вводили внутримышечно в левый выбритый участок соответственно в дозе 0,5 и 1,0 мл/кг живой массы соответственно. В области подготовленного участка с правой стороны инъецировали воду для инъекций в объеме 0,5 мл/кг (первая группа) и 1 мл/кг (вторая группа). Наблюдение за животными вели в течение 3-х дней, при этом регистрировали их клиническое состояние, а также изменения со стороны кожного покрова в месте инъекций. Затем животных убивали и из мест инъекций экспериментального образца препарата и воды для инъекций отбирали участки мышечной ткани для проведения гистологического исследования.

Результаты опытов по оценке кожно-резорбтивного действия и действия на слизистые оболочки и орган зрения оценивали согласно методическим указаниям, по токсикологической оценке, химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии [6].

С целью определения возможных морфологических изменений в мышцах кроликов после внутримышечного введения экспериментального образца препарата после их убоя отбирали из места инъекции мышечную ткань и фиксировали в 10% растворе формальдегида. В дальнейшем для приготовления срезов и их окраски использовали автомат для гистологической обработки тканей типа «Карусель» модель STP-120, заливку гистологических срезов проводили с помощью станции для заливки тканей ЕС 350, а последующую окраску проводили с помощью автомата по окраске HMS-70 фирмы Microm.

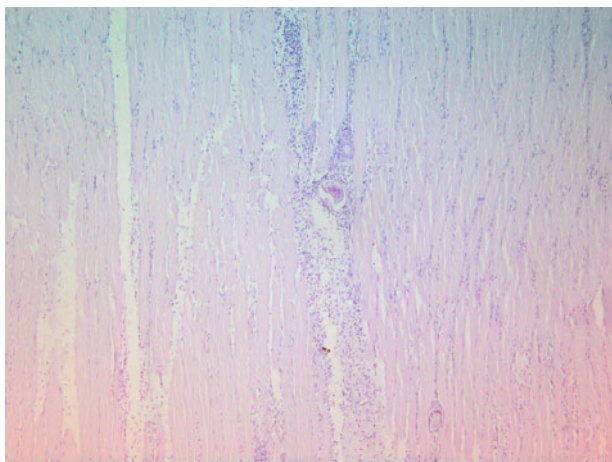
Кроме того, внутривенный способ введения препарата и пирогенность изучали на белых кроликах живой массой 2,5–3,0 кг. За 3 дня до инъекции экспериментального образца препарата животным вводили раствор натрия хлорида 0,9 % из расчета 10 мл/кг, далее ректально измеряли температуру тела с помощью электронного термометра за 90 минут до введения раствора и в течение 3 часов после. При повышении температуры тела более чем на 0,6°C животные выводились из основного опыта. Оставшимся в основном опыте кроликам экспериментальный образец препарата вводили внутривенно, в краевую вену уха из расчета 1 мл/кг живой массы, разведенный раствором натрия хлорида 0,9 % в соотношении 1:1. Вначале опыта животным измеряли живую массу и проводили двукратное измерение

температуры тела для определения исходной температуры. Измерение температуры тела проводили каждые 30–60 минут в течение 3 часов, для определения максимальной температуры после введения экспериментального образца препарата, с помощью электронного термометра, показывающего температуру с точностью до  $0,1^{\circ}\text{C}$ , который вводили в прямую кишку.

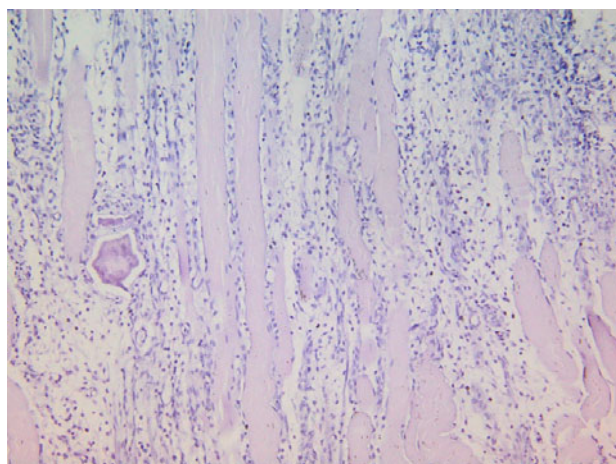
При определении пирогенности лабораторного образца нового ветеринарного препарата руководствовались Фармакопеей РБ Т.1 [7].

**Результаты исследований и их обсуждение.** Анализ результатов исследований показал, что при подкожном способе введения экспериментального образца препарата у лабораторных животных не выявлено патологических реакций на местах введения лабораторного образца препарата. Отсутствовала гиперемия, отек, болезненность кожи, животные оставались подвижными, охотно принимали корм и воду.

При внутримышечном введении препарата в дозах 1,5 и 3,0 мл наблюдалось образование болезненных при пальпации припухлостей в области введения препарата. После отбора патологического материала проводили гистологическое исследование мышечной ткани.



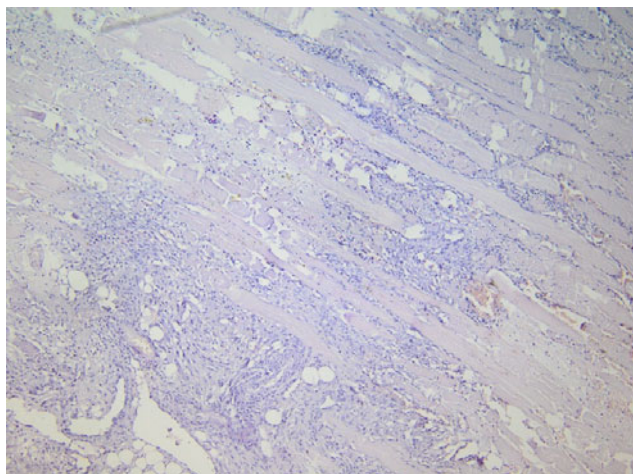
**Фото 1. Участок мышечной ткани при введении лабораторного образца в объеме 1,5 мл. Увеличение  $\times 10$ .**



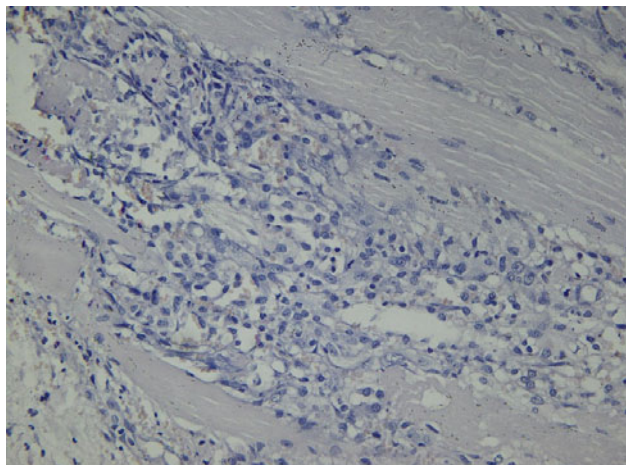
**Фото 2. Участок некроза мышечной ткани при введении лабораторного образца в объеме 1,5 мл. Увеличение  $\times 20$ .**

При гистологическом исследовании образцов мышечной ткани, при введении препарата в дозе 1,5 мл, наблюдается сильный воспалительный процесс: скопление лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, локальное разволокнение мышечной ткани.

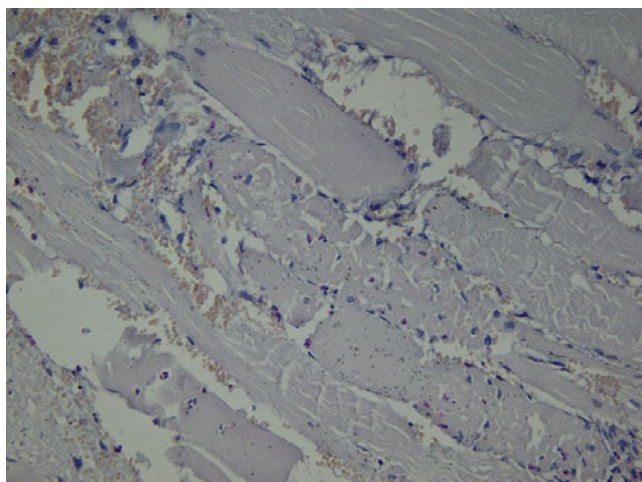
В дальнейших исследованиях образцов мышечной ткани, при введении 3,0 мл препарата, наблюдается усиление воспалительного процесса, образование зон некроза.



**Фото 3. Участок некроза мышечной ткани при введении лабораторного образца в объеме 3,0 мл. Увеличение x20.**



**Фото 4. Участок некроза мышечной ткани при введении лабораторного образца в объеме 3,0 мл. Увеличение x40.**

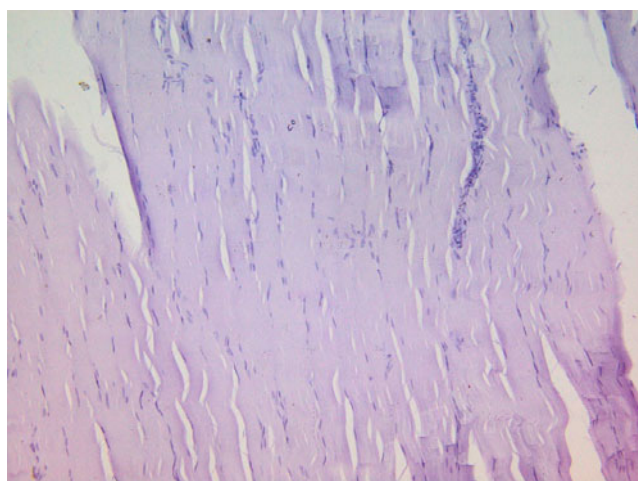


**Фото 5. Участок мышечной ткани с деструкцией волокон и инфильтрацией эритроцитами при введении лабораторного образца в объеме 3,0 мл. Увеличение x40.**



При гистологической оценке мышечной ткани наблюдается сильный воспалительный процесс, некроз мышечной ткани: лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эозинофилы. Воспалительная реакция при введении лабораторного образца в объеме 3,0 мл выражена значительно сильнее. В первую очередь этом может быть связано с большим объемом введенного препарата, а также с тем, что кальций, входящий в состав разработанной фармакологической композиции обладает сильным местно-раздражающим действием.

При введении внутримышечно воды для инъекций изменений со стороны кожи и мышечных тканей не наблюдалось. При гистологическом исследовании мышечные волокна находились в норме, разволокнения и признаков воспалительного процесса или некроза не зафиксировано.



**Фото 6. Мышечная ткань при внутримышечном введении воды для инъекций**

Исходя из полученных данных клинического наблюдения за кроликами и гистологического исследования мышечной ткани можно сделать вывод, что внутримышечное применение лабораторного образца нового ветеринарного препарата не рекомендуется, так как вызывает сильную воспалительную реакцию и некроз тканей в месте введения препарата, что в свою очередь исключает данный способ введения для использования на продуктивных животных в будущем.

Внутривенное введение лабораторного образца нового ветеринарного препарата оценивали в опыте по определению пирогенности. Для постановки этого опыта было сформирована группа животных из трех белых кроликов. Лабораторный образец препарата вводили внутривенно в дозе 1,0 мл/кг живой массы разведенный в соотношении 1:1 на 0,9 % растворе натрия хлорида. Перед введением определили исходную температуру путем двукратного ее измерения за 40 минут до начала опыта с интервалом 30 минут, после введения препарата измерение провели через 30 минут, и далее каждый час в течение 3 часов. Результаты проведенных измерений приведены в таблице 1.

*Таблица 1*

**Изменение температуры тела кроликов в первой группе**

Животные	Исходная температура	Через 30 минут	Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Кролик 1	38,7	38,8	38,9	39,1	38,9
Кролик 2	39,3	38,8	39,2	39,3	39,2
Кролик 3	38,4	38,6	39,4	39,1	38,8

Суммированный результат разницы между максимальной и исходной температурой тела кроликов в опыте не превышает значения  $1,15^{\circ}\text{C}$ , указанное в Фармакопее РБ, следовательно, новая фармацевтическая субстанция выдерживает испытание.

Также во время испытания оценивали клиническое состояние животных, поедание корма, активность. Исходя из полученных данных, лабораторный образец нового ветеринарного препарата хорошо переносится животными при внутривенном введении, разведенный 1:1 раствором натрия хлорида 0,9%, не вызывает раздражения в месте введения, тромбозов, а также угнетения общего состояния животных.

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** Доклинические испытания новых ветеринарных фармацевтических препаратов являются определяющими для их дальнейшего изучения. Они помогают выявить недостатки и преимущества нового препарата, а также определить объем и направления дальнейшей работы.

Из анализа результатов проведенных исследований вытекает, что экспериментальный образец нового ветеринарного препарата при подкожном и внутривенном введении, является безопасным для лабораторных животных, а также непирогенным. Внутримышечное введение препарата вызывает воспалительную реакцию и некроз окружающих тканей, в связи с чем такой способ инъекции не может быть рекомендован для применения сельскохозяйственным животным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленок Ю.К. Влияние хелатов кобальта, цинка, меди и железа на организм лабораторных животных и крупного рогатого скота / Ю.К. Коваленок // Известия ТСХА, выпуск 1, 2011 г. – С. – 139-149.сч
2. Суровцев В.Н. Концентрация и интенсификация производства в молочном животноводстве Ленинградской области / В.Н. Суровцев // Никоновские чтения – 2006 ВИАПиИ, 2006 г. – С. – 47-49.
3. Лавриков В.И. Современные тенденции интенсификации животноводства в свете реализации приоритетного национального проекта «РАЗВИТИЕ АПК» / В.И. Лавриков // Национальные интересы: приоритеты и безопасность, 2010 г. – С. – 11-18.
4. Вериге Ю.В. Исследование фармакодинамических эффектов комплексного минерального препарата «ГЕКСАМИН» / Ю.В. Вериге, М.П. Кучинский // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии, 2012 г. – С. – 79-84.
5. Ржанникова И.С. Фармако-токсикологическая оценка препарата / И.С. Ржанникова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – С. – 324-330.
6. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / Э.А. Высоцкий, М.П. Кучинский, Б.Я. Бирман и др. // Минск. – 2007. – С. – 156.
7. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – С. – 159-160.

## ВІВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ НОВОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ МАКРОЕЛЕМЕНТІВ / Кучинський М.П., Сонов А.А.

*У статті наводяться результати вивчення різних способів парентерального введення на лабораторних тварин експериментального зразка нового ветеринарного препарату, призначеного для усунення дефіциту і нормалізації обміну макроелементів у сільськогосподарських тварин. На підставі*

проведених досліджень, встановлено, що фармацевтична композиція є безпечною при підшкірному і внутрішньовенному способі введення: не викликає клінічних ознак токсикозу, добре переноситься тваринами.

**Ключові слова:** тваринництво, ветеринарний препарат, кролики, пірогенність, макроеlementи.

## THE STUDY OF THE SAFETY OF A NEW INJECTABLE VETERINARY DRUG ON THE BASIS OF MACROELEMENTS / KUCHINSKY M. P., SONOV A. A.

**Introduction.** The article presents results of studying of various methods of parenteral injection of the experimental sample of a new veterinary drug on laboratory animals intended for riddance of deficiency of calcium, phosphorus and magnesium, and also for hypomacroelementosis' prevention.

**The goal of the work** was to study the methods of injection the experimental sample of a new veterinary drug and its laboratory animals' evaluation.

**Materials and methods.** The drug was injected subcutaneously, intramuscularly and intravenously to rabbits, living weight 2.5-3.0 kg. The tissue biopsy with histological examination from the injection sites was also performed after intramuscular injection. The experiment was delivered to explore the drug pyrogenicity after intravenous route injection.

**Results of research and discussion.** Changes were no observed in the clinical status of the animals, the animals readily took food and drank water, and there were no pathological reactions at the site of the skin after experimental sample was injected subcutaneously. Lameness was observed, at the injection site edema, soreness after intramuscular injection. Histological examination revealed the presence, at the injection site of the experimental sample of the preparation, necrosis of muscle tissue, a violation of the structure of the muscle fibers. The intravenous injection is safe because it does not cause deterioration in the clinical state of laboratory animals, does not cause hyperthermia, thrombophlebitis at the site of administration of the drug.

**Conclusions and prospects for further research.** From the data obtained in the experiments follows the experimental sample of the new veterinary drug is safe after subcutaneous and intravenous injection, since it does not cause deterioration of the clinical state, nor does it cause pathological reactions in the organs and tissues of the organism of laboratory animals.

**Key words:** cattle breeding, veterinary drug, rabbits, pyrogenicity, macro elements.

## REFERENCES

1. Kovalenok Ju.K. (2011). Vlijanie helatov kobal'ta, cinka, medi i zheleza na organizm laboratornyh zhivotnyh i krupnogo rogatogo skota [The effect of chelates of cobalt, zinc, copper and iron on the organism of laboratory animals and cattle]. *Izvestija TSHA – News TAA*, 1, 139-149 [in Russian].
2. Surovcev V.N. (2006). Koncentracija i intensifikacija proizvodstva v molochnom zhivotnovodstve leningradskoj oblasti [The concentration and intensification of production in dairy farming in the Leningrad region]. *Nikonovskie chtenija – Nikonovsky readings*, 11, 47-49 [in Russian].
3. Lavrikov V.I. (2010). Sovremennye tendencii intensifikacii zhivotnovodstva v svete realizacii prioritetnogo nacional'nogo proekta «RAZVITIE APK» [Current trends of an intensification of livestock production in the light of implementation of the priority national project «Development AIC»]. *Nacional'nye interesy: priority i bezopasnost – National interests: priorities and safety*, 14, 11-18 [in Russian].
4. Verigo Ju.V. Issledovanie farmakodinamicheskikh jeffektov kompleksnogo mineral'nogo preparata «GEKSAMIN» [Study of the pharmacodynamic effects of combined mineral drugs "HEXAMINE"]. *Vestnik Ul'janovskoj gosudarstvennoj sel'skhozjajstvennoj akademii – Bulletin of the Ulyanovsk state agricultural academy*, 1, 79-84 [in Russian].
5. Rzhannikova I.S. (2010) Farmako-toksikologicheskaja ocenka preparata [Pharmaco-Toxicological evaluation of drug]. *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je.*

*Baumana – Scientific notes of the Kazan state academy of veterinary medicine of N.E. Bauman*, 201, 324-330 [in Russian].

6. Metodicheskie ukazaniya po toksikologicheskoy ocenke himicheskikh veshhestv i farmakologicheskikh preparatov, primenyaemyh v veterinarii [Study guide by toxicological assessment of the chemicals and pharmacological drugs applied in veterinary science]. (2007). RUE «*Institute of experimental veterinary science of S.N. Vyshel'sky*» from 2<sup>th</sup> February 2007. Minsk: Minsel'hozprod Respubliki Belarus' [in Russian].

7. Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Belarus'. T. 1. Obshhie metody kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv [State Pharmacopoeia of Republic of Belarus. T. 1. General methods of quality control of medicines]. (2006). Minsk: Minskij gosudarstvennyj PTK poligrafii [in Russian].

**УДК 636.09:636.064: 612.017.12:616-079.4**

**НАПНЕНКО О.О.**, канд. вет. наук, ст. наук. сп., e-mail: vetbiotk@i.ua

*Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ*

**КУЧЕРЯВЕНКО В.В.**, канд. вет. наук, ст. наук. сп. e-mail: vkucheriavenko@ukr.net

**КУЧЕРЯВЕНКО Р.О.**, канд. вет. наук, ст. наук. сп.

*ТОВ "СМАРТБІОЛАБ", м. Харків.*

## **АНТИГЕННА АКТИВНІСТЬ АСОЦІЙОВАНИХ ВАКЦИН ПРОТИ ВІРУСНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ХВОРОБ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ**

Стаття присвячена вивченню антигенної активності асоційованих вакцин проти вірусних респіраторних хвороб великої рогатої худоби (ВРХ). Авторами були проведені дослідження імунної відповіді у щеплених телят в умовах товарного господарства України. Отримані результати свідчать про антигенну активність вакцин, що дає можливість їх застосування в умовах товарних господарств для попередження захворювання худоби на такі хвороби як вірусна діарея, парагрип-3 та інфекційний ринотрахеїт ВРХ.

**Ключові слова:** вакцини, велика рогата худоба, ефективність, вірусна діарея, парагрип-3, інфекційний ринотрахеїт.

Вірусні респіраторні хвороби великої рогатої худоби (ВРХ) досить поширені в усьому світі, в тому числі й на території України. Серед збудників пневмоентеритів ВРХ провідну роль відіграють віруси, зокрема парагрипу-3 (ПГ-3), інфекційного ринотрахеїту (ІРТ), вірусної діареї (ВД), респіраторно-синцитіальної інфекції (РСІ), аденовірусної, рота- та коронавірусної інфекції ВРХ (РВ та КВ, відповідно) [1- 4].

За результатами досліджень проведених науковцями в Україні встановлено, що інфікованість скотарських стад вірусом інфекційного ринотрахеїту становить 52,0 %, вірусом діареї – 31,0 %, вірусом ПГ-3 – 42,7 %. При цьому асоційований перебіг вірусних пневмоентеритів становив понад 75 % випадків, найпоширеніші асоціації: ВД, ІРТ та ПГ-3; РВ та КВ; ІРТ та ПГ-3 [1].

В системі протиепізоотичних заходів важливе значення має щеплення тварин проти інфекційних хвороб. Багато вчених України та світу присвятили свою діяльність розробці вакцин проти вірусних хвороб ВРХ та системи вакцинопрофілактики [5-11].