

На правах рукописи

РУБАНОВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
И ПРИМЕНЕНИЕ ОЛАКВИНДОКСА ТРИТУРАТА**

16.00.04. Ветеринарная фармакология с токсикологией

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени кандидата
ветеринарных наук**

Краснодар, 2004

Работа выполнена в лаборатории фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного "института, отделе фармакологии и фармации ВНИВИ патологии, фармакологии и гератпии, свиноводческих хозяйствах Ростовской и Воронежской областей, Р. Украина

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ В.А. Антипов .

Официальные оппоненты:

1. Доктор ветеринарных наук, профессор И.А. Александров
2. Кандидат ветеринарных наук В.М. Мирошниченко

Ведущая организация - Воронежский государственный аграрный университет

Защита состоится « 8 » июля 2004 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 в Кубанском государственном аграрном университете (350004, г. Краснодар, ул. Калинина, 13)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004 года

Ученый секретарь

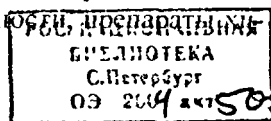
диссертационного совета _____ В.Н. Боровой

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Высокая заболеваемость и гибель сельскохозяйственных животных, особенно, молодняка, в значительной степени препятствует росту отечественного производства животноводческой продукции. Поэтому улучшение ветеринарного обслуживания животноводства, разработка более эффективных методов и средств профилактики и лечения широко распространенных заболеваний является актуальной задачей для ветеринарной практики (Е.В. Андреев, А.Б. Драгомир, 1978; В.А. Андросов, 1978; Г.П. Бородой, 1981; В.М. Данилевский, 1974; 1985; И.Н. Дегтярева и др., 1981).

Мировой опыт борьбы с заболеваниями животных показал, что основная роль при этом отводится лекарственной терапии и профилактике, позволяющей значительно снизить наносимый ими экономический ущерб (Е.Ф. Дымко, 1992; S. McKercher, 1978). Для этого используют различные фармакологические средства, наибольшее распространение из которых получили антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны (М.А. Амирбеков и др, 1985; И.И. Гладенко и др., 1977; Ю.В. Головизнин, 1980; А. Жамантаев и др, 1980; С.П. Качанова, 1979; В.Ф. Ковалев и др, 1988; A.Z. Aronson, 1980; M. Brumfitt, 1979; Y.M. Conzelman, 1980; Z. Larson, 1980). Однако их эффективность в последнее время значительно снизилась из-за изменения биологических свойств микроорганизмов, проявления множественной резистентности после многократного пассажирования и усиления их вирулентных и антигенных свойств. Устойчивые формы патогенных возбудителей болезней, в качестве новой биологической популяции циркулируют в природе и инфицируют животных и птицу, что существенно затрудняет их профилактику и терапию (С.Е. Агроник, 1976, А.В. Антипов, 1978; Б.В. Виолин, 1988; Е.Н. Дымко, 1992, В.Е. Завьянцев., 1977; В.С. Зуева 1970; М.Т. Коняев и др., 1979; М.Н. Лебедева, С.Д. Водопаева, 1972; В.М. Подкопаев и др., 1977; Э.А. Светоч, М.К. Жунусов, 1975; Е.Т. Тришкина, 1975; R.C. Auderson et al., 1975; R. Benveniste, J. Davis, 1973; W.H. Chang, G.R. Carter, 1975; W.E. Clapper et al., 1956).

В последние годы наряду с антибиотиками, в таких целях все шире стали использовать антимикробные химиотерапевтические средства других классов соединений и, в частности,



ноксалинового ряда. Наибольшую известность из них приобрел преиарат, разработанный фирмой "Байер" под названием байонокс, действующим веществом которого является олаквиндокса тритурат (D. Sechneider et al., 1976, «Bayer» (Bayo-N-ox, 1978).

Цель и задачи исследований. Основной целью настоящей работы является фармако-токсикологическое исследование химиотерапевтического препарата хиноксалинового ряда — олаквиндокса тритурата с целью разработки его применения в ветеринарии.

Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Выяснить биологическое действие препарата.
2. Определить основные фармако-токсикологические свойства олаквиндокса, изучить его распределение в организме и влияние на морфо- функциональное состояние отдельных органов и тканей животных, а также качество продуктов убоя животных при его применении.
3. Изучить влияние олаквиндокса тритурата на метаболизм и пищеварение и, в частности, моторно-секреторную функции желудка и кишечника, усвоение энергетических веществ.
4. Разработать показания к применению олаквиндокса и, в частности, установить лечебно-профилактическую эффективность при отдельных болезнях свиней, определить ростостимулирующее действие препарата, его влияние на рост и развитие животных, некоторые показатели обмена веществ, а также в установленном порядке внедрить в практику ветеринарии.

Научная новизна. В результате проведенных исследований с помощью фармакологических, токсикологических, физиологических, микробиологических и биохимических методов экспериментально изучено и обосновано применение препарата олаквиндокса тритурат, являющегося производным хиноксалина. В частности, определены его влияние на рост животных, основные стороны его метаболизма, процессы пищеварения, химиотерапевтическая активность по отношению к различным микроорганизмам, грибам и гельминтам, всасывание, распределение и выведение из организма, воздействие на морфофункциональное состояние различных органов и тканей животных.

В соответствии с требованием Ветфармбиокомиссии Департамента ветеринарии МСХ РФ разработаны показания к применению.

Практическая значимость. Практическому животноводству предложен новый препарат, обладающий высокой лечебно-

профилактической эффективностью при желудочно-кишечных, респираторных заболеваниях и гипотрофии свиней.

Практическая значимость подтверждается положительными результатами широких производственных испытаний и Временным наставлением по применению олаквиндокса тритурата в ветеринарии, одобренным Ветфармбиокомиссией и в установленном порядке утвержденным Департаментом ветеринарии МСХ РФ.

Внедрение результатов исследования. В условиях животноводческих хозяйств разных регионов страны, в т.ч. в Воронежской и Ростовской областях, обеспечено его применение в качестве высокоэффективного лекарственного средства.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены:

1. На заседании президиума Ветфармбиокомиссии.
2. На Всероссийской научно-производственной конференции "Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике и лечению болезней, сельскохозяйственных животных и птиц", посвященной 50-летию Краснодарской НИВС (г. Краснодар, июнь, 1996).

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты фармако - токсикологического исследования производного хиноксалина - олаквиндокса тритурата;
- результаты изучения биологического действия препарата;
- результаты практического применения препарата и при лечении и профилактике различных болезней, а также в качестве рост-стимулирующего средства.

Публикации результатов исследования. Основное содержание работы изложено в 6 научных публикациях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических предложений, списка литературы включающего 215 источников из которых 155 отечественных и 60 зарубежных авторов и приложения. Работа иллюстрирована 43 таблицами.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальные исследования были проведены в лаборатории фармакологии Краснодарского НИВИ, лаборатории фармакологии и фармации ВНИВИ патологии, фармакологии и терапии

(г. Воронеж). Клинические эксперименты и производственные испытания проводились в условиях животноводческих хозяйствах Воронежской и Ростовской областей.

При постановке экспериментов были использованы физиологические, фармакологические, токсикологические, клинические, микробиологические, морфологические и другие методы исследований.

Биологическую активность препарата изучали путем выяснения его антимикробных, антигельминтных, антигрибных, акарицидных и овоцидных свойств.

Антимикробную активность олаквиндокса *in vitro* изучали на 15 штаммах микроорганизмов методами серийных разведений в бульоне Хоттингера, МПБ и МПА, для чего делали разные концентрации препарата в питательных средах. Бактериостатические свойства определяли визуально по отсутствию роста культуры в пробирках после суточной и двухсуточной инкубации при температуре 37°C. О степени активности препарата судили по его концентрации в 1 мл питательной среды, вызывающей полное угнетение роста тест-культур. Определение антимикробной активности олаквиндокса проводилось также с использованием метода диффузии в агар. Антимикробную активность *in vivo* оценивали по химиотерапевтической эффективности (ED_{50}) при экспериментальной эшерихиозной септицемии белых мышей при внутрибрюшинном заражении летальными дозами микроорганизма.

Антимикотическое действие препарата определяли в отношении грибов, возбудителей дерматомикозов, ангельминтное - на возбудителя аскаридиоза кур, дождевых червей и личинок домашних мух, акарицидное - на возбудителя псороптоза кроликов, и овоцидное - на яйца Псороптес куникули. Эти исследования проводили методом контакта с токсигированными поверхностями, обработанными препаратом.

Токсикологические свойства препарата изучали путем определения параметров острой, подострой и хронической токсичности, общего влияния на организм, местного раздражающего, аллергизирующего действия, а также ветеринарно-санитарной оценкой продуктов убоя и патоморфологическими исследованиями органов и тканей животных после назначения им олаквиндокса тритурата.

Изучение острой токсичности препарат проводили на белых мышках белых крысах, при назначении его в разных дозах и путях

введения. О токсическом действии препарата судили по количеству погибших животных после его применения, картине интоксикации и результатам патологоанатомического вскрытия павших животных. Среднесмертельную дозу определяли по Керберу. Подострую токсичность препарата изучали на белых крысах при однократном внутреннем введении в различных дозах. О токсическом действии препарата судили по количеству погибших, картине интоксикации и по изменению показателей крови. Хроническую токсичность олаквиндокса изучали на белых крысах и поросятах при однократном его введении внутрь в оптимальных терапевтических и трехкратно превышающих рекомендуемые лечебные дозы в течение 21 дня, что соответствует трехкратному сроку терапии.

При ежедневных наблюдениях учитывали клинические показатели: общее состояние, аппетит, показания дыхания, пульса и температуры тела, функции органов пищеварения и мочеотделения, динамику прироста массы тела. Во время проведения эксперимента у животных исследовали кровь общепринятыми методами, в который определяли основные морфо- иммунобиохимические показатели: содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, общего белка, липидов, мочевины, глюкозы лактата и пирувата, белковых фракций в сыворотке крови, НЭЖК, Р-липопротеидов, холестерина.

Влияние препарата на эмбриональное развитие и генеративную функцию животных проводили на белых крысах путем вычисления процента пред- и постимплантационной гибели эмбрионов, обнаружение аномалий и уродства в их внутренних органах и костной системе, а также изучение влияния его на постнатальное развитие плодов.

Влияние олаквиндокса на усвоение энергетических веществ изучали в острых и хронических опытах при назначении препарата с кормом и при добавлении его непосредственно в инкубационную среду. Количество накопленной глюкозы в тонком кишечнике определяли при помощи метода Нельсона в модификации А.М. Уголева (1970).

Влияние олаквиндокса на всасывание глюкозы в тонком отделе изучено в двух сериях опытов с использованием 43 белых нелинейных крыс. В первой серии изучали влияние препарата на всасывание глюкозы при назначении его с кормом. Для этого было сформировано три группы животных по три крысы в каждой. Крысам первой опытной группы препарат назначали в дозе 5 мг/кг,

второй - 50 мг/кг. Животные третьей группы получали основной рацион без препарата. После окончания эксперимента животных убивали и готовили аккумулирующей препарат слизистой (АПС) по А.М. Уголеву (1970). Вначале извлекали тощую кишку на охлажденное стекло, вырезали пять кусочков кишки длиной по 5 см начиная от конца двенадцатиперстной кишки (Г.И. Логинов, 1981). При этом всю тощую кишку условно делили на проксимальный и днестальный отделы для сравнения интенсивности всасывания глюкозы.

При выяснении влияния олаквиндокса на организм животных путем ежедневных клинических наблюдений учитывали следующие клинические показатели: общее состояние, аппетит, показатели дыхания, пульса и температуры тела, функции органов пищеварения и мочеотделения, динамику прироста массы тела. Исследования животных проводили до применения препарата, через 30 минут 1, 3, 6, 12 и 24 часа после первого его назначения и в дальнейшем ежедневно один раз в день, в течение 30 дней, как правило, до кормления животных. Во время проведения экспериментов у животных исследовали кровь общепринятыми методами, в которой определяли вышеприведенные показатели.

Сроки выведения остаточных количеств олаквиндокса изучали на свиньях массой тела 50-60 кг в количестве 7 голов. Препарат вводили внутрь однократно дозе 10 мг/кг. Убой подопытных животных проводили через 48, 72 и 96 часов после введения препарата. При этом определяли количественное содержание АДВ в крови, в глубоких слоях ягодичных мышц, в тканях печени, легких и сердечной мышце.

Для определения АДВ в крови к ней добавляли 5 см³ 20%-ного раствора трихлоруксусной кислоты, хорошо смешивали, центрифугировали при 3000 об/мин и фильтровали через бумажный фильтр. Ткани предварительно дважды пропускали через мясорубку и растирали в ступке стеклянным пестиком. Препарат определяли при помощи газового хроматографа «Цвет».

Ветеринарно-санитарную оценку мяса поросят, убитых после применения им препарата проводили общепринятыми методами: внешним обследованием туш, органолептической оценкой вкусовых качеств мяса и бульона, определением концентрации водородных ионов с помощью рН метра, реакции на пероксидазу.

Наряду с этим были проведены патоморфологические исследования тканей и органов животных, использованных в опыте по изучению хронической токсичности. Гистологическому исследованию были подвергнуты печень, желудок, толстый и тонкий отделы кишечника, сердце, селезенка, почки, мезентериальные лимфоузлы. Фиксацию материала для гистологического исследования осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы готовили из материала, залитого в парафин. Окраску их производили гематоксилин-эозином.

Обработку показаний к применению, терапевтической дозы и кратности назначения препарата проводили на поросятах больных гастроэнтеритами алиментарной этиологии, а также при бронхопневмонии и гипотрофии. При этом определяя лечебную и профилактическую эффективность.

Заключение о положительном действии препарата делали на основании результатов комплексных клинических, биохимических, гематологических и иммунологических методов исследований. Лечебно-профилактическую эффективность изучали в сравнении с наиболее широко применяемыми средствами в этих показаниях и отрицательным контролем.

Фармакологическое изучение препарата проводили исследуя основные показатели белкового, липидного и углеводного обменов, морфологического состава крови и роста массы тела животных. Содержание эритроцитов и лейкоцитов определяли методом их подсчета, используя камеру Горяева; гемоглобина - унифицированным гемоглобинцианидным методом; скорость оседания эритроцитов - способом осаждения их с цитратом натрия; гематокритное число — центрифугированием крови в капиллярной трубке с последующим определением результата по специальной шкале; форменные элементы крови - унифицированным методом морфологического исследования форменных элементов с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы; цветной показатель - методом деления количества гемоглобина на количество эритроцитов.

Изучение обмена белков проводили в крови по содержанию общего белка - рефрактометрически; белковых фракций - унифицированным методом электрофоретического разделения белков сыворотки крови в агаровом геле; мочевины - по реакции с диацетилмонооксимом; обмена углеводов - по содержанию глюкозы - энзиматическим методом; молочной кислоты по реакции с параоксиди-

фенилом; пировиноградной-дифенилгидразиновым методом; активность аминотрансфераз - колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом. Изучение жирового обмена в сыворотке проводили по определению содержания общих липидов - сульфобанилиновым методом; холестерина - с реактивом Либермана-Бурхарда по Ильку.

Изучение ростостимулирующего действия проведено в 3 сериях опытов, первой серии - на белых крысах при назначении препарата однократно в день в дозе 5 мг/кг массы в течение 7-10 дней подряд, и в двух остальных сериях - на свиньях группы дорашивания и откорма в сравнении с позитивным и негативным (без препарата) контролями.

За всеми животными ежедневно в течение периода назначения препарата, а также 30 дней после его окончания, вели клинические наблюдения за общим состоянием, аппетитом, продуктивностью, заболеваемостью и сохранностью свиней. Показателем продуктивности служил прирост массы тела. Все животные были занумерованы и их взвешивание проводили индивидуально до введения препарата и затем однократно в месяц на всем протяжении опытов. На основании полученных данных высчитывали средний прирост живой массы животного, среднесуточный привес и оплату корма на кг привеса. Кроме этого проводили комплексное исследование крови по вышеуказанным показателям.

Экспериментальный материал обрабатывали методом вариационной статистики на ЭВМ с определением средних арифметических (M), их стандартных отклонений (m) и доверительных границ. Разницу между двумя величинами считали достоверной при уровне вероятности $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Физико-химические характеристики и контроль олаквиндокса тритурата

Олаквиндокса тритурат - это гомогенная смесь углекислого кальция и двуокиси кремния с определенным количеством активного вещества и с добавлением жидкого парафина (табл.1). Активным веществом препарата является N- (2-гидроксиэтил) амид 3-метилхиноксалин-1,4-диоксид-2-карбоновой кислоты. Эмпириче-

екая формула: $C_{12}H_{13}N_3O_4$. Относительная молекулярная масса: 263,3.

Олаквиндокса тритурат представляет собой порошок от желтого до коричнево-желтого цвета, без запаха, на вкус горький, нерастворимый в воде (в воде растворяется только активное вещество).

Таблица 1

Состав олаквиндокса тритурата

Компонент	% массы
N-(2-гидроксиэтил) амид 3 метилхиноксалин-1,4-диоксид-2-карбоновой кислоты	10
диоксид кремния	3-5
жидкий парафин	5-7
углекислый кальций	до 100

Препарат должен удовлетворять следующим требованиям (табл. 2):

Таблица 2

Физико-химические свойства олаквиндокса

Свойства	Величина
а) содержание активного вещества	не менее 10%
б) влажность	максимум 5%
в) остаток на сетке с размером отверстий 0,8 мм	максимум 3%
г) содержание метилового эфира активного вещества хроматограф. методом	максимум 0,5%

3.2. Биологическое действие олаквиндокса

Проведенными исследованиями установлено, что олаквиндокс обладает разносторонней биологической активностью и, в частности, высоким антимикробным действием в отношении многих микроорганизмов. Относительно более высокая активность препарата проявлялась в отношении грамотрицательных бактерий. Из этих микроорганизмов наиболее чувствительной к препарату оказалась пастерелла. Минимальная бактериостатическая концентрация препарата к ней составила 0,39-3,12 мкг/мл, а минимальная бактерицидная - 0,78-6,25 мкг/мл. Примерно аналогичную чувствительность проявил аэрококкус вириданс, которая составила в

обоих случаях 1,56-3,12 мкг/мл. Несколько меньшее антимикробное действие он проявил в отношении синегнойной палочки, которое тем не менее оказалось достаточно высоким и составило: бактериостатическое в концентрации 3,12-12,5 мкг/мл и бактерицидной - 6,25-25,0 мкг/мл. Сальмонелла и микрококк по своей чувствительности к препарату оказались примерно равными. При этом его минимальная бактериостатическая концентрация в отношении обоих микроорганизмов составила 12,5-25,0 мкг/мл. Другие серотипы сальмонелл были более устойчивы к олаквиндоксу. При этом бактериостатическая и бактерицидная активности *Salmonella dublin* равнялись 25-50 мкг/мл, а *Salmonella cholerae suis* 50,0-200 мкг/мл.

Антимикробное действие препарата на бордетеллу также оказалось достаточно выраженным и составило : 2-100 мкг/мл.

Различные серотипы кишечной палочки были примерно аналогично чувствительными к препарату. При этом их чувствительность проявлялась в концентрациях от 12,5 до 100 мкг/мл. Наиболее устойчивыми из изученных штаммов микроорганизмов были грамположительные и, в частности, стафилококки и стрептококки, чувствительность которых варьировала в пределах от 100 до 400 мкг/мл.

Активность олаквиндокса по отношению к вульгарному протею была сравнительно низкой. Его бактериостатическое действие составило в концентрации 100 мкг, а бактерицидное - 200 мкг на 1 мл среды. Клебсиелла была более чувствительной к препарату.

Олаквиндокс также проявлял выраженное химиотерапевтическое действие при экспериментальной эшерихиозной инфекции. При этом его доза зависела от способа введения. Так, при внутрибрюшинном назначении на 15 день опыта отмечали 100% выживаемость белых мышей от дозы 10 мг/кг. ЕД₅₀В этом случае составила 2,5 мг/кг, при введении же олаквиндокса внутрь параметры ЕД₅₀ были выше и достигали 49,6 мг/кг.

Препарат, введенный через час после заражения животным предохранял белых мышей от гибели в дозе 10 мг/кг, ЕД₅₀ при этом равнялось 4,4 мкг/кг. Введение его через 3 часа после заражения увеличивало ЕД₅₀ и составило 7 мг/кг.

Проведенными испытаниями установлено, что 1% раствор препарата не обладает акарицидным действием в отношении кле-

щей исороптес, поскольку существенного изменения состояния клещей и их гибели не отмечали. Аналогичный результат был получен в контроле. Не отмечалось и овоцидного действия препарата. Выведение личинок происходило аналогично контролю.

При изучении антигельминтного действия препарата установлено слабое губительное действие на дождевых червей. При этом их гибель наступала через 90 минут. Картина интоксикации характеризовалась слабым возбуждением червей с последующим параличом и гибелью. Гибель аскаридий кур наступала после 10 часовой экспозиции.

Установлено, что олаквиндокс проявляет слабую фунгистатическую активность (0,05-0,1%) в отношении грибов-дерматофитов. По отношению к возбудителям микотоксикозов (фузарий) препарат проявлял губительное действие в концентрации 40 мг/кг, а влияние на *Stachybotris alternans* это действие проявлялось в концентрации 0,5 мг/кг. На кандид он не действовал.

3.3. Токсикологические свойства

Изучение основных токсикологических параметров олаквиндокса показало, что он является малотоксичным препаратом. Его максимально переносимые дозы для белых крыс при внутреннем применении, в зависимости от возраста составляют от 6000-10000 мг/кг. ЛД₅₀ при этом варьировали от 15000 до 17250 мг/кг. Доза 25000 мг/кг вызывала гибель всех крыс. Для белых крыс при подкожном введении препарата ЛД₅₀ составила 9587 мг/кг, а белых мышей 14000 мг/кг.

Клиническая картина интоксикации характеризовалась угнетением, понижением болевой чувствительности, отсутствием аппетита, комой.

При длительном внутреннем назначении (21 день) в 3-х кратной терапевтической дозе препарат не оказывал выраженного токсического действия на клинический статус животных, показатели крови и массу внутренних органов. При этом показатели температуры, пульса, дыхания кроликов на всем протяжении опытов (15 дней) не претерпевали существенных изменений.

Он не оказывал местнораздражающего и кожно-резорбтивного токсического действия при накожных аппликациях и коинъективных пробах.

Олаквиндокс не вызывал нарушений основных функций печени, а также процессов пищеварения и мочеотделения.

Гистологическим исследованием внутренних органов животных, длительно получавших трехкратные терапевтические дозы олаквиндокса не выявлено морфологических изменений в печени, почках, сердце. Лишь у отдельных животных отмечены слабоочаговые инъектирования капилляров в почках, а также слабое катаральное воспаление слизистой желудка и тощей кишки.

Проведенная ветеринарно-санитарная экспертиза продуктов убоя свиней показывает, что туши опытных (получавших олаквиндокс) и контрольных животных по внешним признакам не отличались между собой, видимых изменений их внутренних органов и тканей также не установлено.

Олаквиндокс не изменяет вкусовых качеств мяса, о чем свидетельствует его комиссионная дегустационная оценка и биохимическое исследование мяса от свиней, получавших препарат.

3.4. Фармакологические свойства

Фармакокинетические параметры олаквиндокса характеризуются всасыванием и распределением его в органах и тканях. Как при однократном, так и при пятикратном внутреннем применении свиньям его в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней, препарат регистрируется в организме лишь в виде следов и не во всех органах. При этом его следы отмечали через 6 часов после введения только в почках, печени и селезенке. Через 48 часов олаквиндокс не был обнаружен ни в одном из исследованных органов. Полная элиминация препарата происходит в течение 72-96 часов, поэтому рекомендуемый срок убоя животных на мясо после лечения диоксидином составляет 5-6 суток.

Проведенными исследованиями отдельных сторон фармакодинамики установлено, что препарат помимо выраженного антимикробного действия оказывает разностороннее влияние на кровь и функции пищеварительного канала.

При изучении пристеночного пищеварения олаквиндокса на усвоение энергетических веществ показало, что препарат оказывает прямое действие на структурные элементы слизистой оболочки кишки. Результатом такого действия является увеличение интенсивности всасывания и накопления глюкозы тканью изоли-

рованиого участка, однако различные дозы препарата влияют на эти процессы не одинаково. Максимальное накопление глюкозы тканью отмечается при применении терапевтических доз, а большие дозы несколько снижают интенсивность ее всасывания.

Установлено, что олаквидокс в дозе 10 мг/кг приводит к увеличению содержания глюкозы в дистальном участке кишки при инкубации в течение 30 и 60 минут. Олаквидокс в дозе 30 мг/кг вызывал увеличение накопления глюкозы в слизистой кишки. Концентрация глюкозы в этом случае в дистальном участке после 30 минутной инкубации достигала здесь $1,1 \pm 0,02$ мМ, тогда как контрольный показатель равнялся $0,1 \pm 0,04$ мМ. При увеличении времени инкубации (60 минут) повышение концентрации отмечалось в меньшей степени.

При непосредственном контакте препарата с микроворсинками слизистой оболочки кишки интенсивность всасывания глюкозы тощей кишкой крыс при его добавлении в инкубационную среду возрастала.

Олаквидокс, добавляемый в инкубационную среду в концентрации 10 мг/мл, вызывал увеличение накопления глюкозы тканью тощей кишки.

В концентрации 15 мг/л раствора, олаквидокс оказывал наибольшее увеличение накопления глюкозы. Олаквидокс в концентрации 30, 40 и 50 мг/кг вызывал незначительное накопление глюкозы слизистой кишки.

Олаквидокс в дозе 15 мг/кг, назначаемый с кормом белым крысам в течение 7 дней, не влияет на всасывание глюкозы слизистой тонкой кишки. В дозе 30 мг/кг массы тела препарат повышает накопление глюкозы в кишке, особенно в дистальном ее участке после 30 минут инкубации. При добавлении препарата непосредственно в инкубационную среду наибольшее повышение концентрации глюкозы происходило от препарата в дозе 15 и 50 мг/л. Если кишка таких крыс, помещенная в инкубационную среду без препарата способна лишь в 1,5 раза больше накопить глюкозы по сравнению с исходным ее уровнем, то при добавлении олаквидокса интенсивность всасывания увеличивается в 4-5 раз. Следовательно, препарат оказывает прямое действие на структурные элементы слизистой оболочки кишки. Результатом такого действия является увеличение интенсивности всасывания и накопления глюкозы тканью изолированного участка.

Анализ всасывания глюкозы тощей кишкой показал, что интенсивность этого процесса у опытных животных в 3-4 раза выше. Эти факты можно рассматривать как один из механизмов, обеспечивающих его действие, как стимулятора роста животных.

При исследовании биохимических показателей крови установлено, что высокая активность препарата, которая характеризуется усилением энергетического и белкового обмена у животных. При этом регистрируется повышение содержания общего белка, РНК, а также альбуминовой фракции сыворотки крови, что свидетельствует об активизации белкового обмена. Уменьшение же мочевины указывает на более рациональное течение этих процессов и лучшую утилизацию белков организмом (табл. 3).

Таблица 3

Влияние олаквиндока тритурата на кровь поросят

Показатели	Ед. изм.	Группы		
		Опыт	Контроль позитивный	Контроль негативный
Эритроциты	млн.	5205±118,7	4837±210,7	5420±325,5
Лейкоциты	тыс.	20527±1398,4	22587±1111,1	19219±1034,4
Общий белок	г%	7,57±0,16	7,27±0,23	8,48±0,4
Гемоглобин	г%	10,84±0,38	11,58±0,4	11,72±0,77
Белковые фракции	%			
α-глобулины		221,32,06±3,45	34,88±2,87	26,07±3,26
β-глобулины		15,82,117±3,65	18,48±0,88	19,12±1,32
γ-глобулины		21,18±2,49	15,63±3,07	1,281±2,11
РНК	мг%	40,86±2,11	30,98±3,07	410,1±3,07
ДНК	мг%	4,56±1,51	5,30±1,28	5,55±0,65
Мочевина	мг%	1,15±0,14	0,86±0,11	0,98±0,09
Глюкоза	мг%	63,86±6,32	56,07±3,64	53,7±10,34
ПВК	ммоль/л	71,88±10,5	73,8±3,13	77,8±3,26
Молочная кислота	ммоль/л	3,88±0,69	3,61±0,8	2,85±0,46
β-липопротеиды	мг%	0,166±0,02	0,336±0,19	0,126±0,005
		49,5±6,13	80,78±22,98	108,10±6,51

Вместе с тем, результаты этих экспериментов указывают также на усиление энергетического обмена как углеводного, так и жирового, в частности, более оптимального их течения, а следовательно, лучшего энергетического обеспечения протекающих в

организме биохимических процессов. В конечном итоге все это способствовало большему приросту массы тела опытных животных.

При изучении лечебно-профилактической эффективности при диарейных заболеваниях поросят показало, что назначение олаквиндокса способствовало быстрому улучшению общего состояния, восстановлению функций желудочно-кишечного тракта и исчезновению клинических признаков заболевания в течение 2-4 дней лечения. Лечебная эффективность препарата составила от 80-100% (табл. 4). Назначение препарата с профилактической целью способствовало значительному облегчению их общего состояния и аппетита. В результате профилактическая эффективность олаквиндокса составила до 95%.

Олаквиндокс тритураг зарекомендовал себя эффективным средством и при респираторных болезнях свиней. При этом действие препарата было эффективным как при профилактике, так и лечении заболеваний.

Таблица 4

Профилактическое действие олаквиндокса при диареях поросят

Серия	Группа	Доза мг/кг	Кол-во животных		Гибель		Заболееваемость	
			начало	конец	голов	%	Станко/дни	%
1	опыт	50	24	19	5	21	59	49,1
	контроль	-	29	22	7	24,1	87	72,5
2	опыт	50	54	40	14	25,9	65	54,16
	контроль	-	47	31	16	34,1	104	86,6

При этом препарат не оказывал выраженного отрицательного действия на морфобиохимические показатели крови свиней и не проявлял других побочных эффектов. Скармливание препарата было эффективным и для поросят отставших в росте (гипотрофиков).

Олаквиндокс проявлял высокое ростстимулирующее действие на свиней, составившей в первой серии до 135% к контролю, во

второй до 120 %, и в третьей - 129,6% (табл. 5). При этом отмечено, что животные хорошо поедали корм с препаратом и токсических явлений на их организм не установлено.

Действие на кровь отмечено положительным влиянием на содержание эритроцитов и насыщения их гемоглобином, повышением уровня общего белка, у опытных свиней отмечается больший выход всех категорий мяса, а также костной ткани. При назначении больших доз препарата регистрируется уменьшение выхода жирного мяса и увеличение количества нежирного. Характерным является повышение содержания количества триптофана и оксипролина и как следствие - улучшение белково-качественного показателя мяса. Содержание воды в мясе понижается, а жира и белка повышается. Параллельно у животных отмечается увеличение массы внутренних органов (печени, почек, сердца). После прекращения воздействия препарата масса этих органов в основном восстанавливается.

Материалы настоящих исследований фармакологических и токсикологических свойств олаквиндокса, его эффективности при различных заболеваниях, разработанная нормативно-техническая документация на его применение одобрены Ветфармбиокомиссией Департамента ветеринарии МСХ РФ, что послужило основанием для утверждения в установленном порядке Временного наставления по применению олаквиндокса тритурата в ветеринарии 13-5-2/1005 от 10.07.97.

Таким образом, хиноксалиновый препарат олаквиндокс тритурат является малотоксичным лекарственным средством, обладающим выраженной фармакологической и химиотерапевтической активностью. Он эффективен в качестве лечебного и профилактического средства при заболеваниях пищеварительного и респираторного каналов, гипотрофии, а также в качестве ростостимулирующего средства.

Динамика прироста массы тела свиней

№ п/п	Группы Показатели	I серия					II серия					III серия				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Количество животных	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	13	13	13	13	13
2	Средняя масса тела 1 животного (кг) на начало опыта	25,3	28,2	26,4	26,8	27,1	74,9	75,2	74,1	73,9	71,3	23,2	24,5	22,5	23,5	24,6
	На конец опыта	44,4	52,1	52,0	52,4	50,5	142,3	157,8	151,1	153,2	137,1	81,7	93,8	99,0	99,2	92,2
3	Продолжительность опыта (дни)	90	90	90	90	90	120	120	120	120	120	180	180	180	180	180
4	Средний прирост массы 1 животного за опыт (кг)	19,1	23,9	25,6	25,6	23,4	67,4	82,6	77,0	79,3	65,8	58,5	69,3	76,5	75,7	67,6
5	Среднесуточный привес за опыт в г	211	264	284	283	258	578	692	635	666	564	324	384	423	419	374
	в % к негатив. контр.	100	125	135	134	122	100	120	110	115	98	100	119	131	129	115
	в % к позитив. контр.		102	110	110	100		123	113	118	100		103	113	112	100
6	Загрязн. корма на 1 животное в сутки (г)	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	3,34	3,34	3,34	3,34	3,34	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24
7	Загрязн. корма (кг к е на 1 кг привеса)	8,05	6,43	5,98	6,0	6,59	5,78	4,82	5,25	5,01	5,92	6,91	5,83	5,29	5,34	5,98
	в % к негатив. контр.	100	80	74	75	82	100	83	91	87	102	100	84	77	77	87
	в % к позитив. контр.		98	91	91	100		81	87	73	100		97	88	89	100

ВЫВОДЫ

1. Олаквиндокса тритурат N-(2 гидроксипропил)амид 3 метилхиноксалин-1,4 диоксид-2 карбоновой кислоты химиотерапевтический препарат хиноксалинового ряда, перспективный для применения в ветеринарии.

2. Олаквиндокс тритурат обладает высокой антимикробной активностью широкого спектра действия, как *in vitro*, так и *in vivo*. Наибольшую активность олаквиндокса тритурат проявляет по отношению к грамотрицательным микроорганизмам. Достаточно чувствительной к нему оказалась и пастерелла (3,12-12,5 мкг/мл). Более устойчивы к олаквиндоксу кокковые формы (от 100 до 1000 мкг/мл).

Он проявляет выраженное химиотерапевтическое действие при экспериментальной эшерихиозной инфекции, при этом доза препарата существенно зависит от способа его введения.

3. Олаквиндокса тритурат не обладает акарицидным и овоцидным действиями в отношении клещей псороптес, а также лярвицидным на личинок мух.

Установлено слабое антигельминтное действие препарата на аскаридий кур.

Препарат проявляет слабую фунгистатическую активность (0,05-0,1%) в отношении грибов-дерматофитов и некоторых возбудителей микотоксикозов животных. На кандид губительно он не действует.

4. Олаквиндокс является малотоксичным препаратом для лабораторных и сельскохозяйственных животных. LD₅₀ препарата для белых мышей при внутреннем введении для разных возрастных групп варьировала от 15000 до 17250 мг/кг; для белых крыс при подкожном введении составил 9587 мг/кг.

При длительном многократном введении олаквиндокса в оптимальных и трехкратных терапевтических дозах он не оказывает токсического влияния на организм животных, их процессы пищеварения и мочеотделения, функции печени, не вызывает морфофункциональных изменений в других органах и тканях, а также существенно не изменяет физико-химические свойства и вкусовые качества мяса, не проявляет местнораздражающего и кожно-резорбтивного токсического действий.

5. Фармакокинетика препарата характеризуется хорошим всасыванием из пищеварительного канала и последующим распределением в органах и тканях.

Полная его элиминация происходит в течение 72 - 96 часов. Рекоменгуемый срок убоя животных на мясо после назначения олаквиндокс составляет 5-6 суток.

6. Фармакодинамика препарата обусловлена выраженной антимикробной активностью в отношении возбудителей многих заболеваний животных, а также разносторонним фармакологическим действием, проявляющимся в, положительном влиянии на отдельные стороны белкового и жирового обменов веществ и процессы пищеварения животных. Препарат оказывает прямое действие на процессы всасывания глюкозы в тонком отделе кишечника. Максимальное накопление глюкозы отмечается при применении терапевтических доз, большие дозы снижают интенсивность ее всасывания.

7. Препарат рекомендуется в качестве эффективного лечебно-профилактического средства при желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях, способствует быстрому исчезновению признаков этих заболеваний, а также при гипотрофии свиней.

8. Олаквиндокс проявляет высокое ростстимулирующее действие на животных (до 120-135%), которое сопровождается положительным влиянием на эритро- и гемопоэз, уровень общего белка. При этом у животных отмечается больший выход всех категорий мяса и костной ткани, увеличивается масса внутренних органов, улучшаются белково-качественные показатели мяса, содержание воды в мясе понижается, а жира и белков - повышается.

В соответствии с материалами настоящих исследований разработано Временное наставление по применению олаквиндокса тритурата в ветеринарии.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Ветеринарной практике и животноводству рекомендуется хинноксалиновый препарат олаквиндокса тритурат для профилактики и лечения желудочно-кишечных и респираторных заболеваний, а также гипотрофии свиней.

Применение препарата регламентируется утвержденным в установленном порядке Временным наставлением по применению олаквиндокса тритурата в ветеринарии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Антипов В.А., Рубанов А.А. Ростостимулирующее действие олаквиндокса // Материалы юбилейной научно-практич. конф. «Проблемы ветеринарной медицины в условиях реформирования с.-х. производства». - Махачкала, 2003 г. - с. 121-122.
2. Антипов В.А., Рубанов А.А. Токсическая оценка олаквиндокса // Материалы юбилейной научно-практич. конф. «Проблемы ветеринарной медицины в условиях реформирования с.-х. производства». - Махачкала, 2003 г. - с. 122-123.
3. Рубанов А.А. Методика определения олаквиндокса в биологическом материале // Информационный листок № 2004-17 ЦНТИ. - г. Краснодар, 2004.
4. Антипов В.А., Рубанов А.А. Эффективность олаквиндокса тритурата при заболеваниях свиней // Информационный листок № 2004-16 ЦНТИ. - г. Краснодар, 2004.
5. Антипов В.А., Рубанов А.А. Эффективность олаквиндокса тритурата при бронхопневмониях свиней // Материалы международной научно-практич. конф. «Стратегия развития АПК: технология, экономика, переработка, управление». - ДонГАУ, 2004 г.
6. Рубанов А.А., Антипов В.А. Производные хиноксалина при гастроэнтеритах свиней // Материалы международной научно-практич. конф. «Стратегия развития АПК: технология, экономика, переработка, управление». - ДонГАУ, 2004 г.

Лицензия ИД 02334
Подписано в печать 31.05.2004 г.
Бумага офсетная
Печ.л : 1
Тираж 100

14.07.2000.

Офсетная печать
Заказ № 329

Отпечатано в типографии КубГАУ, 350044, Краснодар. ул. им. Катинина, 13

#12614