

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ПРЕПАРАТА «КОКЦИДОН СУСПЕНЗИЯ 5 %»
ПРИ КОКЦИДИОЗЕ СВИНЕЙ**

Д.С. ПОСЕЛОВ

аспирант

М.В. АРИСОВ

научный руководитель – доктор ветеринарных наук

Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии

им. К.И. Скрябина, 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28,

e-mail: vigis@ncport.ru

Изучены параметры острой токсичности препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при введении внутрь: ЛД₅₀ для мышей составила 23750±938,7 мг/кг, для крыс – 28541,7±1666,1 мг/кг. Препарат относится к 4 классу малоопасных веществ. Суммарная доза препарата «Кокцидон суспензия 5 %», при которой наблюдали начало эффекта, во много раз превысила значение однократной ЛД₅₀. Коэффициент кумуляции значительно больше 1, что указывает на отсутствие кумулятивных свойств. Эффективность препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при кокцидиозе свиней составила 100 %. При введении препарата и в течение 30 сут не отмечали каких-либо побочных явлений и осложнений.

Ключевые слова: кокцидон, токсичность, кумулятивные свойства, крысы, мыши, кокцидиоз, свиньи, эффективность.

Кокцидиоз в свиноводстве – актуальная проблема, признанная в большинстве стран мира (государства Европы, Канада, США, Мексика, Бразилия, Китай, Австралия). В этих странах неблагополучными по кокцидиозу объявлены до 85 % свиноводческих хозяйств, при этом заболеваемость составляет от 33 до 36 %. Заболевание вызывает микроорганизм, относящийся к типу Protozoa, классу Sporozoa, отряду Coccidia, семейству Eimeriidae, подсемейству Eimeriinae, роду Eimeria. Поросята особенно восприимчивы к кокцидиозу в период с 1–14-суточного до 2–3-месячного возраста. В дальнейшем вероятность заражения снижается многократно. Экономические потери свиноводов от кокцидиоза складываются: из ухудшения усвояемости молозива в первые дни жизни; смертности; наложения вторичной инфекции и как следствие дополнительных затрат на ветеринарное вмешательство; увеличения затрат корма на 1 кг прироста. Сумма совокупного ущерба от кокцидиоза в свиноводстве в денежном выражении эквивалентна недополучению 10–30 % прироста и гибели до 100 % молодняка.

Одним из важнейших мероприятий в комплексе мер, обеспечивающих предупреждение и ликвидацию заболеваний животных кокцидиозом, в настоящее время по-прежнему является фармакотерапия и профилактика, способствующие не только освобождению животных от паразитов, но и предот-

вращению рассеивания инвазионного начала в окружающей среде и предупреждению угрозы нового заражения.

Для лечения эймериоза предложено значительное число препаратов – кокцидиостатиков. Сегодня антиэймериозные средства – это антибиотики, алкалоиды, выделенные из растений, производные различных химических групп и т. д., используемые для угнетения жизнедеятельности или уничтожения эндогенных стадий эймерий. Однако, необходимо иметь в виду, что многие кокцидиостатики вызывают привыкание к себе эймерий и через некоторое время они становятся неэффективными. Систематическое применение одних и тех же кокцидиостатиков в течение продолжительного периода времени, способствует формированию генерации паразитов, устойчивых к данным химиотерапевтическим средствам [1, 3, 7, 9, 11, 12].

Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость в проведении дополнительных исследований по изысканию, скринингу и широкому внедрению новых химических препаратов, сравнительно дешевых, доступных и обладающих, помимо этого, широким спектром противоккокцидийного действия. Бесспорно, что реализация указанного научного направления является весьма актуальной задачей для ветеринарной науки и практики.

На базе ВИГИС составлена рецептура и приготовлена лекарственная форма для химиотерапии и профилактики кокцидиозов сельскохозяйственных животных «Кокцидон суспензия 5 %» на основе современного активного компонента – толтразурила. Планируемая стоимость данного препарата значительно ниже существующих аналогов.

Первоначально нами изучены острая токсичность и кумулятивные свойства препарата и эффективность при кокцидиозе свиней в сравнительном аспекте с аналогичным препаратом «Байкокс 5 % суспензия».

Материалы и методы

Расчет параметров острой токсичности препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при пероральном введении проводили в соответствии с методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [10], используя метод Кербера в модификации Прозоровского [5, 6].

В опытах при введении в желудок использовали белых мышей (7 групп по 6 голов массой 20–22 г) и белых крыс (6 групп по 6 голов массой 190–200 г). Препарат вводили с помощью иглы с булавовидным утолщением в желудок натошак мышам в дозах: первой группе – 0,3 мл (300 мг/гол. или 15000 мг/кг); второй – 0,35 мл (350 мг/гол. или 17500 мг/кг); третьей – 0,4 мл (400 мг/гол. или 20000 мг/кг); четвертой – 0,45 мл (450 мг/гол. или 22500 мг/кг); пятой – 0,5 мл (500 мг/гол. или 25000 мг/кг); шестой – 0,55 мл (550 мг/гол. или 27500 мг/кг). Седьмая группа мышей служила контролем и препарат не получала.

Препарат вводили крысам в дозах: первой группе – 3,5 мл (3500 мг/гол. или 17500 мг/кг); второй – 4,0 мл (4000 мг/гол. или 20000 мг/кг); третьей – 5,0 мл (5000 мг/гол. или 25000 мг/кг); четвертой – 6,0 мл (6000 мг/гол. или 30000 мг/кг); пятой – 7,0 мл (7000 мг/гол. или 35000 мг/кг); шестая группа служила контролем и препарат не получала. Дозы 6,0 и 7,0 мл вводили в два этапа с интервалом 3 ч.

Опытные и контрольные животные содержались в одинаковых условиях, получали одинаковый рацион.

Кормление животных осуществляли через 2 ч после введения препарата. За животными вели наблюдения в течение 6 сут. Учитывали характер токсического действия: поведение, двигательную активность, состояние шерстного покрова, нарушение физиологических функций.

Кумулятивность препарата «Кокцидон суспензия 5 %» определяли по методу Лима с соавт. [13], которые предложили тест субхронической токсич-

ности. Опыт провели на белых мышах массой 20–23 г. Препарат вводили животным ежедневно, индивидуально, при помощи металлического зонда, алиментарным путем в виде суспензии. В течение первых четырех суток животные опытной группы получали препарат в дозе, равной 0,1 от ранее установленной однократной ЛД₅₀. Через каждые четыре дня, на пятый дозу увеличивали в 1,5 раза. В течение 28 сут за всеми животными вели наблюдения, отмечая их смертность. Оценку результатов исследования проводили по отношению средних эффективных доз острого и подострого экспериментов по формуле: $K_{\text{cum}} = \text{ЛД}_{50}(\text{подостр})/\text{ЛД}_{50}(\text{остр})$, откуда следует. При коэффициенте кумуляции меньше 1, испытуемый препарат обладает кумулятивными свойствами, больше 1 – отмечается повышенная устойчивость к препарату (слабо выраженная кумуляция) [2].

Определение терапевтической эффективности препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при кокцидиозе свиней проводили в условиях ООО «СПХ Смолмясо» СК «Катынь» Смоленской области и племзавода им. Ленина Ковернинского района Нижегородской области.

В ООО «СПХ Смолмясо» опыт по определению эффективности препарата проводили с июля по сентябрь 2013 г. По результатам копроскопических исследований подобрано 60 поросят 1–4-месячного возраста (дорашивание), которых разделили на три группы (зараженные) по 20 голов: первой группе назначали препарат «Кокцидон суспензия 5 %», второй – препарат «Байкокс 5 % суспензия»; третья группа – контрольные животные.

В племзаводе им. Ленина опыт проводили с августа по сентябрь 2013 г. По результатам копроскопических исследований подобрано 60 поросят 2–4-месячного возраста, которых разделили на три группы (зараженные) по 20 голов: первой группе назначали препарат «Кокцидон суспензия 5 %», второй – препарат «Байкокс 5 % суспензия»; третья группа – контрольные животные.

Препараты применяли перорально, однократно, индивидуально в дозе 0,4 мл суспензии на 1 кг массы, но не менее 0,5 мл и не более 2 мл на животное. В течение всего опытного периода за животными вели наблюдения.

Эффективность препаратов учитывали по результатам лабораторных исследований (копроскопических) животных подопытных и контрольных групп до и через 10, 20, 30 сут после обработки. Расчет эффективности препаратов осуществляли по типу «контрольный тест».

Результаты исследований подвергали статистическому анализу по методике Стьюдента–Фишера (Плохинский, 1978) с использованием методов современной прогностики.

Результаты и обсуждение

Острая токсичность препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при пероральном введении. В первые сутки после введения препаратов гибель животных отмечали при больших дозах (мыши 25000–27500, крысы 30000–35000 мг/кг), малые дозы не вызывали гибели животных. Однократное введение препарата «Кокцидон суспензия 5 %» в больших дозах вызывало как у мышей, так и у крыс общее угнетение, учащенное дыхание, взъерошенность, зуд; животные зарывались в подстилку и через 7–12 ч отмечали их гибель. В последующие двое суток гибель отмечали от доз: мыши 20000–25000, крысы 20000–30000 мг/кг. Максимальная переносимая доза, при которой не отмечали гибели животных, составила 17500 мг/кг для обоих видов животных. При введении препарата в дозе 20000 мг/кг отмечено начало гибели животных. Абсолютно смертельная доза для белых мышей – 27500, для крыс – 35000 мг/кг (табл. 1, 2). При вскрытии павших животных выявлены патологоанатомические изменения, характерные при остром отравлении: брыжеечные сосуды кровенаполнены, увеличена печень и селезенка, слизистая оболочка желудка и кишечника утолщена, с кровоизлияниями.

Животные контрольных групп были живы и клинически здоровы.

1. Параметры острого токсического действия препарата «Кокцидон суспензия 5 %» для мышей при введении в желудок

Показатель	Дозы, мг/кг					
	15000	17500	20000	22500	25000	27500
Погибло	0/6	0/6	1/6	1/6	4/6	6/6
Z	0	0,5	1	2,5	5	
d	2500	2500	2500	2500	2500	
Zd	0	1250	2500	6250	12500	

2. Параметры острого токсического действия препарата «Кокцидон суспензия 5 %» для крыс при введении в желудок

Показатель	Дозы, мг/кг				
	17500	20000	25000	30000	35000
Погибло	0/6	1/6	1/6	3/6	6/6
Z	0,5	1	2	4,5	
d	2500	5000	5000	5000	
Zd	1250	5000	10000	22500	

Примечание. Z – среднее арифметическое из числа животных, у которых отмечен учитываемый эффект под влиянием двух смежных доз; d – интервал между двумя смежными дозами.

Расчет параметров токсичности по таблице 1 (мыши):

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \Sigma Zd : n = 27500 - 22500 : 6 = 23750 \text{ мг/кг.}$$

Расчет параметров токсичности по таблице 2 (крысы):

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \Sigma Zd : n = 35000 - 38750 : 6 = 28541,7 \text{ мг/кг.}$$

Следует отметить, что после трех суток падежа мышей не отмечено, но общее состояние у некоторых мышей оставалось неудовлетворительным в течение 6 сут. В дальнейшем клиническое состояние нормализовалось.

Таким образом, ЛД₅₀ препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при введении внутрь для мышей с учетом стандартной ошибки составила 23750±938,7, для крыс – 28541,7±1666,1 мг/кг, что дает основание отнести данный препарат к 4 классу токсичности – малоопасные вещества по ГОСТ 12.1.007-76 [4].

Изучение кумулятивных свойств препарата «Кокцидон суспензия 5 %». Первоначальная доза препарата составила 0,1 от ранее установленной однократной ЛД₅₀ – 23750 мг/кг или 0,475 мл/гол. Для удобства введения препарата внутрь мышам и последующих расчетов значение первоначальной дозы округлили до 0,05 мл/гол. (2500 мг/кг).

При введении препарата и в последующее время не отмечено каких-либо отклонений в поведении мышей и общем состоянии. Начиная с 24-х суток введения препарата, у пяти животных фиксировали учащенное дыхание, у одной мыши – угнетение. При вскрытии павших животных отмечали кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте, дистрофические изменения печени и почек, переполнение мочевого пузыря (табл. 3).

3. Изучение кумулятивных свойств препарата «Кокцидон суспензия 5 %»

Период введения, сут	Ежедневно вводимая доза, мл/гол.	Ежедневно вводимая доза, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Погибло, гол.	Процент гибели
1–4	0,05	2500	10000	0	0
5–8	0,075	3750	15000	0	0
9–12	0,11	5500	22000	0	0
13–16	0,165	8250	33000	0	0
17–20	0,25	12500	50000	0	0
21–24	0,4	20000	80000	1	3,3
25–28	0,6	30000	120000	3	10

100 %-ной гибели мышей в данном эксперименте не достигнуто. В связи с этим расчет суммарной ЛД₅₀ не представляется возможным и необходимым, так как суммарная доза препарата «Кокцидон суспензия 5 %», при которой наблюдали начало эффекта, во много раз превысила значение однократной ЛД₅₀. Поэтому коэффициент кумуляции значительно больше 1, и это говорит об отсутствии кумулятивных свойств исследуемого препарата.

Определение терапевтической эффективности препарата «Кокцидон суспензия 5 %» при кокцидиозе свиней. В ООО «СПХ Смолмясо» через 10 сут после назначения препаратов в первой группе ооцисты эймерий обнаружены у шести, во второй группе – у пяти поросят. В контрольной группе ооцисты эймерий зарегистрированы у всех животных.

Через 10 сут в племзаводе им. Ленина после назначения препаратов в первой группе ооцисты эймерий обнаружены у восьми, во второй группе – у девяти поросят. В контрольной группе ооцисты эймерий отмечены у всех животных.

Через 20 и 30 сут в обоих хозяйствах в первой и второй группах ооцист эймерий не находили. У 100% животных контрольной группы обнаружили ооцисты эймерий (табл. 4, 5).

При введении препаратов и в течение 30 сут не отмечено каких-либо побочных явлений и осложнений.

4. Терапевтическая эффективность препаратов «Кокцидон суспензия 5 %» и «Байкоккс 5 % суспензия» при кокцидиозе свиней в ООО «СПХ Смолмясо» Смоленской области

Препарат	Число животных, гол.	Число животных, у которых обнаружены ооцисты эймерий в дни исследований			ЭЭ, %
		10	20	30	
«Кокцидон суспензия 5 %»	20	6	0	0	100
«Байкоккс 5 % суспензия»	20	5	0	0	100
Контроль	20	20	20	20	–

Таблица 5.

Терапевтическая эффективность препаратов «Кокцидон суспензия 5%» и «Байкоккс 5% суспензия» при кокцидиозе свиней в племзаводе им. Ленина Нижегородской области

Препарат	Число животных, гол.	Число животных, у которых обнаружены ооцисты эймерий в дни исследований			ЭЭ, %
		10	20	30	
«Кокцидон суспензия 5 %»	20	8	0	0	100
«Байкоккс 5 % суспензия»	20	9	0	0	100
Контроль	20	20	20	20	–

Литература

1. Altuhov N.M., Afanas'ev V.I., Bashkirov B.A. i dr. Spravochnik veterinarnogo vracha. – М.: Kolos, 1996.
2. Belen'kij M.L. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jefekta. – L.: Gosmedizdat, 1963. –151 s.
3. Vershinin I.I. Kokcidiozy zhivotnyh i ih differencial'naja diagnostika. – Ekaterinburg, 1996.

4. Gost 12.1.007-76. Sistema standartov bezopasnosti truda: vrednye veshhestva: klassifikacija i obshhie trebovanija bezopasnosti. – M., 1984.
5. Zhulenko V.N., Rabinovich M.I., Talanov G.A. Veterinarnaja toksikologija. – M.: Kolos, 2001. – 384 s.
6. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika v veterinarii. – M., 1985. – S. 134–136.
7. Kolabskij N.A., Pashkin P.I. Kokcidiozy sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh. – JM.: Kolos, 1974. – 159 s.
8. Kost E.A. Spravochnik po klinicheskim laboratornym metodam issledovanija. – M., 1975.
9. Metodicheskie rekomendacii po bor'be s jejmeriozami i izosporozami zhivotnyh. – M., 1994. – 30 s.
10. Metodicheskie rekomendacii po izucheniju obshhetoksicheskogo dejstvija farmakologicheskikh sredstv, utverzhdennye Minzdravom RF 29 dekabnja 1997 g. // Vedomosti Farmakop. Komiteta. – 1998. – № 1. – S. 27–32.
11. Nikitin I.I., Voskobochnik V.F., Vasilevskij N.M. i dr. Organizacija i jekonomika veterinarnogo dela. – M., 1998.
12. Parazitologija i invazionnye bolezni sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh / Pod red. K.I. Abuladze. – M.: Agropromizdat, 1990.
13. Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G. // Arch. Intern. Pharmacodyn. – 1961. – V. 130, № 3–4. – P. 336–353.

**Toxicological and therapeutic assessment of «Coctsidon suspension 5 %»
at coccidiosis in pigs**

D.S. Poselov
postgraduate
M.V. Arisov
scientific advisor

*All-Russian Scientific Research Institute of Helminthology named after
K.I. Skryabin, 117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya, 28,
tel./fax 8-499-124-56-55, e-mail: vigis@ncport.ru*

Parameters of acute toxicity of «Coctsidon Suspension 5 %» are studied at injection: LD₅₀ for mice made 23750±938,7 mg/kg, for rats – 28541,7±1666,1 mg/kg that gives the reason to assign this medicine to the 4th class of toxicity – low-dangerous drugs. Total dose of «Coctsidon Suspension 5 %» applied in the beginning of effect exceeded many times over the value of single dose LD₅₀. In this connection, the cumulatively coefficient is much more than 1 that pointed at the lack of cumulative properties of a medicine. Efficiency of «Coctsidon Suspension 5 %» by coccidiosis in pigs made 100 %. At injection of medicine and within the next 30 days side-effects and complications are not detected.

Keywords: medicine, coctsidon, toxicity, cumulativity, rats, mice, coccidiosis, pigs, efficiency.