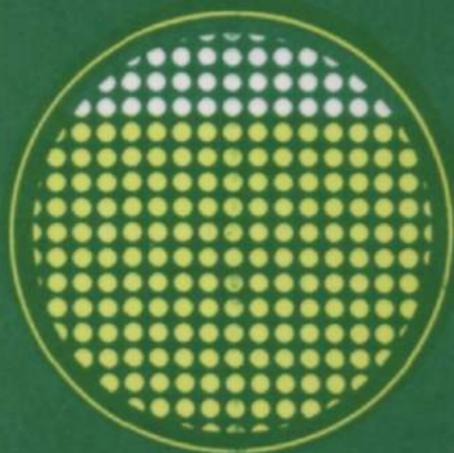


Б. А. Тимофеев

**ПРОФИЛАКТИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ
У СЕЛЬСКО-
ХОЗЯЙСТВЕННЫХ
ЖИВОТНЫХ**



нов), среди которых не только непосредственно лекарства, но и витамины, гормоны, кормовые добавки и т. д. Все они в большинстве случаев для животного организма чужеродные вещества. Одни препараты ипактивируются в организме животных, другие недостаточно эффективны при их применении, несмотря на хорошие данные эксперимента, третьи оказались относительно токсичными, отмечены нежелательные реакции.

Лекарственное соединение или его метаболит начинают оказывать свое действие при определенной концентрации в органах и тканях животных, при повышении дозы эффект увеличивается. Однако его нарастание имеет свой предел, и превышение объема вводимого соединения обуславливает возникновение нежелательных реакций. Общее содержание препарата в плазме в целом не свидетельствует о его действии, так как выраженной активностью обладает лишь свободная, не связанная с белками водорастворимая его часть. Следует также подчеркнуть, что терапевтическая доза лекарственных препаратов, применяемых при различных болезнях, представляет собой популяционный параметр. У большей части больных животных индивидуальный терапевтический диапазон концентрации препарата находится в границах конкретных популяционных показателей, но у некоторых особей отмечается сдвиг границ в ту или иную сторону. В ряде случаев отсутствует взаимосвязь между концентрацией препарата в плазме и его эффектом, что объясняется конституциональными, нейрофизиологическими причинами, различиями в чувствительности рецепторов живот-

А.

тика лекарственных осложнений у
животных.— М.: Росагро-
89.-160 с.

И78-8

ся анализ причин осложнений после использо-
з, применения противовоспалительных средств,
углфаниламидов и др. Описываются лечебные
отравлениях, приводятся таблица несовместимо-
х препаратов, а также перечень соединений, об-
рогенным, эмбриотоксическим, тератогенным,
А и другими нежелательными действиями.
Итана на ветеринарных специалистов.

-89

ВБК 48

3

© Росагропромиздат, 1989

пых и т. д. Кроме того, причины нередко связаны с отсутствием данных об активности метаболитов и изомеров, с недостаточной чувствительностью, избирательностью методов анализа, неадекватностью методик проверки и измерением эффекта по достижении равновесной концентрации, отбора проб, а также с введением других лекарств. Получены современные данные о том, что многие из веществ, которые используются животными и растениями, вместе аккумулируются в их организме. При этом степень кумуляции этих веществ в организме обычно является функцией стойкости соединений.

Интенсивное ведение животноводства невозможно в настоящее время без лекарственных препаратов различного назначения. Некоторые лекарственные средства были внедрены давно и изучены достаточно полно с точки зрения их лечебной эффективности (циазид, гемоспоридин, противовоспалительные средства и т. д.), но не имели детальных сведений об их фармакодинамике, фармакокинетике и нежелательных реакциях. Другие вошли в перечень используемых препаратов из медицинской практики (делагил, фенацетин, новокаин и т. д.), что требует от практических ветеринарных работников учета этих особенностей по регистрации осложнений после применения препаратов. В ветеринарной практике информация согласно существующему положению собирается, изучается и обобщается во Всесоюзном государственном научно-контрольном институте ветеринарных препаратов Госагропрома СССР. Материалы по этим вопросам изложены в данной книге.

ФАРМАКОКИНЕТИКА, БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНТОКСИКАЦИЯ ЖИВОТНЫХ

Изучение поступления лекарственных препаратов в организм, их дальнейшее действие и выделение позволили в настоящее время сформулировать некоторые общие закономерности этих процессов. Поступление лекарств в организм животных происходит через желудочно-кишечный тракт, кожу (при подкожном, внутривенном, внутримышечном введении) и путем ингаляции.

В пищеварительном тракте большинство лекарств всасывается. Процесс всасывания зависит от рН, вязкости, поверхностного натяжения содержимого, наличия или отсутствия корма, режима кормления, бактериальной флоры и протофауны, перистальтики. После всасывания из желудка и кишечника вещества попадают в печень, где происходит их биотрансформация.

При проникновении веществ через кожу основное условие их поступления — липодорастворимость. Жирорастворимые соединения способны пройти через кожные жировые слои, но их дальнейшая резорбция затрудняется, если гидрофобные свойства будут препятствовать их растворению в крови. Кроме того, прохождение веществ кожного барьера обеспечивают температура, поверхность и продолжительность контакта. Токсические признаки после проникновения препаратов зависят от их способности к накоплению в организме и дозы этих соединений, чему могут препятствовать процессы биотрансформации.

Сравнивая подкожные и внутримышечные инъекции, следует учитывать, что кровоснабжение мышечной ткани лучше, чем подкожной, и введенные препараты всасываются более быстро.

Ингаляционный путь поступления лекарств в настоящее время распространен в ветеринарной практике. Однако в ряде случаев их использование сопровождается осложнениями. Например, гистамин или пилокарпин при ингаляции собакам и морским свинкам вызывает у них тяжелый спазм бронхов, иногда и гибель.

Распределение лекарственных веществ в организме

После поступления в организм препараты проникают в кровь и разносятся по органам и тканям. В этой первой фазе распределения основное значение для накопления вещества играет кровоснабжение ткани или органа: чем оно сильнее, тем выше, как правило, содержание вещества. Таким образом, в первый период можно говорить о динамическом распределении, обусловленном интенсивностью кровоснабжения.

В дальнейшем все большую роль в распространении лекарства начинают играть непосредственно сорбционные свойства тканей. Происходит постепенное перераспределение вещества с преимущественным его накоплением в тканях, сорбционная емкость которых оказывается неодинаковой. Окончательное нахождение лекарств можно назвать статическим, его наступление свидетельствует о достижении равновесия веществ между всеми органами и тканями организма, что находится в соответствии с коэффициентами распределения ткань — кровь. Следует учитывать, что в каждом конкретном случае на фармакокинетику могут оказывать влияние многие факторы, в первую очередь метаболизм веществ. Если он достаточно быстрый, понятие статического равновесия теряет смысл.

При изучении распределения по органам и тканям любых фармакологических средств необходимо предусматривать и возможности их накопления в интерстициальной жидкости, так как примерно половина всего альбумина (универсального сорбента низкомолекулярных соединений) в организме находится вне сосудистого русла.

Знание концентрации лекарственного препарата в биологической среде (в тканях, органах) имеет большое значение, позволяющее различить токсикогенную и соматогенную фазу отравлений и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии. Исследование концентрации лекарственного препарата позволяет обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации в крови, и период элиминации — от пика до полного очищения крови от чужеродных лекарственных веществ.

Метаболизм лекарственных препаратов в организме. Значительная часть лекарственных веществ, попадая в организм, претерпевает в нем изменения, которые свя-

заны с физико-химической структурой препаратов, путями их проникновения, с видом животного, кормлением и др.

В зависимости от строения лекарственных соединений их превращение может происходить в разнообразных органах и тканях, в том числе и крови. Наибольшее значение в этом процессе играет печень. Как правило, метаболизм направлен к образованию менее токсичных продуктов, чем вводимые лекарства. Метаболизм веществ в организме осуществляется посредством определенных биохимических реакций, основные из них можно подразделить на четыре главных типа: окисление, восстановление, гидролиз и синтез.

Метаболические реакции, в которых участвуют органические вещества, обычно протекают в два этапа. Первый — окислительно-восстановительная реакция, второй — процесс синтеза с одним из веществ, находящихся в системе. Обычно вторая реакция становится возможной, потому что первая предоставляет для нее реактивные группы, во второй реакции происходит образование конъюгатов с серной, уксусной кислотами, глицерином и глютамином. Многие токсикологи считают, что процессы синтеза в организме протекают значительно быстрее, чем окислительно-восстановительные.

В процессе биотрансформации сокращается срок действия лекарств, однако в ряде случаев продукты метаболизма могут быть биологически более активными, чем исходные соединения. Например, уротропин (гексаметилентетрамин) в организме в кислой среде распадается на аммиак и формальдегид, что и обуславливает механизм его действия. Фталазол и фтазин отщепляют соответственно активные норсульфазол и сульфацилпиримидин; большинство производных сульфаниламидов, ацетилируясь, obtурируют мочевыводящие пути или повреждают паренхиму, поэтому токсичность многих из них при биотрансформации возрастает. Вместе с тем возможен и другой процесс — образование своеобразных токсических метаболитов, например окисление В-нафталямина до 2-амина-1-нафтола, менее токсичного, но обладающего канцерогенным действием.

Многие реакции метаболизма катализируются ферментными системами, осуществляющими ряд превращений нормального обмена веществ. Основное значение в метаболизме чужеродных веществ придается эндоплазматической сети клеток печени, характерной особенностью которой является высокая ферментативная активность. Главная

ферментативная реакция детоксикации в печени — окисление ксенобиотика на цитохроме Р-450. Простейший детоксирующий цикл заключается в следующем. Попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества соединяются с альбумином и в виде комплекса транспортируются в печень. Часть из них может попадать в печень и в свободном виде. Здесь на цитохроме в мембранах эндоплазматической сети клетки происходит окисление ксенобиотика, он уже в виде нового комплекса или в свободном виде удаляется через экскреторные органы. Процессам детоксикации лекарственных веществ способствуют большая длина синусоидов печени и высокая проницаемость микрососудов печени по сравнению с сосудами других органов. При определенных сроках и уровнях воздействия ксенобиотиков системы конъюгации могут не справиться с детоксикацией образующихся метаболитов. В этом случае отмечается их накопление и создаются условия для взаимодействия со структурными компонентами клетки, макромолекулами белка ДНК, РНК.

Выделение лекарственных препаратов. Освобождение организма от лекарственных препаратов и их метаболитов происходит разными путями, главные из них — почки и желудочно-кишечный тракт.

Среди факторов, влияющих на способ выделения химиотерапевтических препаратов, можно выделить две группы: физико-химическая (молекулярная масса, полярность, структурные и стереохимические факторы) и биологическая (вид, пол, генетические данные, возраст, связывание лекарств тканями и жидкостями животных). Молекулярная масса соединений имеет очень большое значение для выделения лекарств. Препараты с относительно низкой массой выводятся в основном через почки, с высокой — преимущественно с желчью.

Хорошо растворимые в воде соединения экскретируются в основном через почки. Превращение лекарств в ряде случаев ведет к образованию более растворимых веществ, что способствует увеличению возможностей их выделения с мочой. Так, с мочой они выводятся из организма в большей части неизменными (ампициллин — 40 %, атропин — 20—50 %). Экскреция через пищеварительный тракт медикаментов также играет большую роль, особенно для тяжелых металлов. В частности, по данным V. Юаззеп (1976), центральная роль в процессах биотрансформации и выведения органической ртути принадлежит печени, которая активно захватывает ее из крови,

частично метаболизируя, и выводит с желчью. Поступающие при этом в тонкий кишечник органические соединения ртути имеют высокую вероятность повторной абсорбции в кровь, так как всасывание их из желудочно-кишечного тракта достигает 95 % в отличие от ее неорганических форм, всасывание которых не превышает 7-10 % (В. Аберг, Х. Ектап, Ралк еl аР, 1969; Т. Морселл, Т. Слагзоп, 1971). Накопление веществ в печени и их выведение с желчью в кишечник считают одним из основных процессов выделения этих соединений с калом. Имеются данные, позволяющие предполагать существование другого механизма выведения, действующего параллельно первому и основанному на прямом переходе вещества из плазмы в кишечник.

Известны необычные случаи экскреции некоторых химиотерапевтических препаратов через дыхательные пути, в частности четыреххлористый углерод, переходящий, вероятно, очень быстро в организме в жировую ткань, выделяется только с выдыхаемым воздухом. Кроме того, некоторое количество отдельных веществ может выводиться с потом, слюной и молоком.

Достаточно часто лекарственные соединения и их метаболиты элиминируются сразу несколькими путями, причем преимущественное значение имеет какой-либо один из них. Примером может служить этиловый спирт. Большая часть спирта подвергается в организме превращениям. Остальная часть, примерно 10 % от общего количества, выделяется в неизменном виде в основном с выдыхаемым воздухом, с мочой и в небольшом количестве с калом, слюной, потом, а также с молоком. Обычно этиловый спирт разрушается в печени до углекислоты и воды. Но некоторые лекарства (левометицин, гризеофульвин, метронидазол) настолько изменяют обмен веществ, что спирт превращается под их действием в ядовитый ацетальдегид. Примером лекарственных веществ, которые выделяются, но не накапливаются и химически не изменяются в организме, может служить эфир, стрихнин и антигельминтик нитроксирил (довеникс, тродакс, эглумин).

С целью характеристики скорости выведения препаратов пользуются понятием времени полувыведения ($t_{1/2}$), т. е. тем временем, в течение которого выделяется половина исходного количества вещества. Вместе с тем часто оперируют и другими понятиями: временем полужизни, биологическим полусуществованием и другими, означающими период, в течение которого разрушается половина

вещества. В данном случае не имеет значения, за счет каких процессов идет эта элиминация. Она может быть связана с выделением препаратов одним или несколькими путями, с его разложением, связыванием и т. д.

Критерии токсичности и интоксикация организма животных. Многочисленные данные свидетельствуют, что значения среднесмертельных доз конкретного токсического элемента для каждого вида могут изменяться во много раз. Как свидетельствуют результаты исследований, чувствительность животных к различным пестицидам увеличивается в 1,3–39,8 раза при снижении содержания белка в диете (С. Н. Голиков, 1986).

При изучении токсичности пестицидов для крыс линии \У18гаг, содержащихся в течение 28 дней на диете, установлено следующее отношение ЛД₅₀ при нормальном содержании казеина (26 %) к ЛД₅₀ при пониженном его содержании (3,5%): линдана — 1,3–3,2; диазинона — 1,6–2,4; малатиона — 1,3–4,2; ДДТ — 2,3–3,6; паратиона — 5,2–11,7.

Установлено, что ЛД₅₀ может изменяться в 2 раза в зависимости от времени года (8. 8\Бтопига, А. Клтига, П. Нака\а\уа, М. Токао, 1980). Групповое ИЛИ изолированное содержание животных изменяет этот показатель в 3–9 раз (Э. Р. Уждавани, 1980). По оценкам М. Н. Коршуна и Л. М. Брайченко (1983), только систематическая ошибка экспериментального определения ЛД₅₀, связанная с изменением массы животного, объема вводимого раствора и т. д., достигает у лабораторных крыс и мышей соответственно 500 и 50 %. Явление избирательной токсичности известно и среди одного типа животных, например млекопитающих, объясняемое условиями филогенеза (питание в естественных условиях жизни растениями, содержащими алкалоиды, зараженность пастбищ гнездами ядовитых пауков и т. п.). Вместе с тем не все формы вредного действия (например, канцерогенеза) можно связать с токсичностью, так как указанное свойство является результатом диалектического взаимодействия чувствительности организма и свойства вещества.

Сопоставление параметров токсичности и бластомогенного эффекта некоторых химических веществ для мышей и крыс показало, что ЛД₅₀ (перорально) и порог бластомогенного действия составили соответственно: для диметилсульфата — 140 мг/кг и 1,62 мг/м³, для винилхлорида — 500 и 2,6, для этиленамина — 17 и 6,5, для неозона Д - 12 000 и 20 мг/кг.

Патологическое состояние, развивающееся вследствие взаимодействия яда и организма, называется интоксикацией, или отравлением. В соответствии с принятой в нашей стране терминологией отравлением обычно называют только те интоксикации, которые вызваны экзогенными ядами, поступившими в организм извне. Принимая во внимание большое значение количественного фактора как одного из неперменных условий развития отравления, вторым не менее важным условием токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества. Существует следующая классификация отравлений.

I. Этиопатогенетические:

по причине развития;
по условиям (месту) развития;
по пути поступления яда;
по происхождению ядов и др.

II. Клинические:

по особенностям клинического течения;
по тяжести заболевания;
по наличию осложнений;
по исходу заболеваний и др.

III. Нозологические:

по названию отдельных ядов, их групп или классов (Е. А. Лужников, 1982).

Острые отравления целесообразно рассматривать как химическую (лекарственную) травму, развивающуюся вследствие наличия в организме токсической дозы чужеродного химического соединения. Химическая (лекарственная) травма выражается в форме патогенной реакции в виде различных стадий. Е. А. Лужников (1982) в течение отравления выделяет две клинические фазы: токсикогенную и соматогенную. К первой он относит специфические проявления действия яда на организм, ко второй фазе, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, — формирование основных симптомов отравления, включая компенсаторные реакции и восстановительные процессы. Схематически эти две стадии выглядят следующим образом: пусковой механизм → появление начальных симптомов → стресс-реакция →* формирование типового патологического процесса, которое может завершиться либо развитием экстремального состояния с последующей смертью, либо процессом постепенного выздоровления (С. Н. Голиков и др., 1986). Необходимо отметить, что клинические признаки отравлений у

животных лекарственными препаратами зависят от внутренних и внешних факторов, влияющих на формирование ответной реакции. К внутренним факторам относятся: видовая, индивидуальная чувствительность, пол, возраст, общее состояние; к внешним — температура и влажность окружающего воздуха, особенности препарата (доза, степень химической чистоты и наличие примесей, стабильность при хранении, физико-химические свойства).

Общее признание получила гигиеническая классификация ядов, предложенная С. Д. Заугольниковым и сотр. (1970), в основу которой положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их $СБ_{50}$, $ЛД_{50}$ и ПДК (табл. 1). Пользуясь этой классификацией, любое токсическое вещество можно отнести к определённому разряду токсичности, характеризующему его большую или меньшую опасность.

Таблица 1

Гигиеническая классификация ядов

Степень (разряды) токсичности вредных веществ	Путь поступления яда		
	ингаляционный мг/л ПДК	ингаляционный мг/м ³	энтеральный, мг/кг
I. Чрезвычайно токсичные	1,0	1,0	15
II—III. Высокотоксичные	1-10	10,0	15-150
IV-V. Умеренно токсичные	11-40	100,0	151-1500
VI-VIII. Малотоксичные	40	100,0	1500

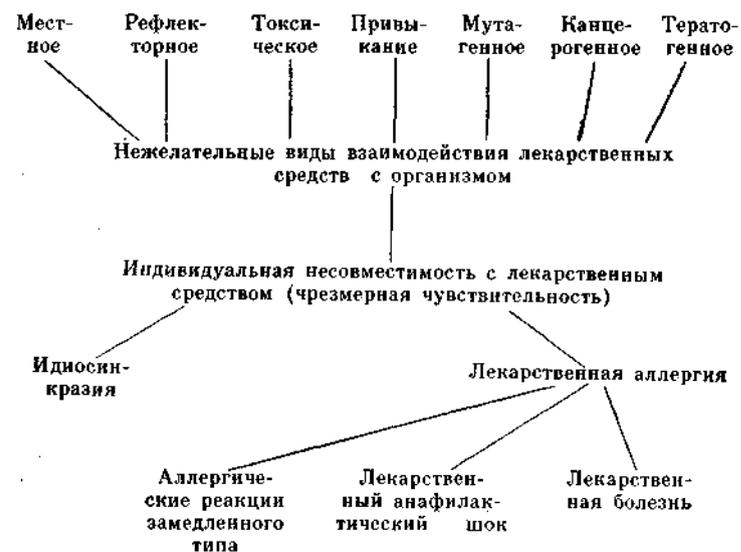
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

При назначении лекарственных средств наряду с лечебным действием в некоторых случаях наблюдают развитие неблагоприятных кратковременных реакций или стойких осложнений. Для их обозначения используют следующие термины: токсическое действие лекарств, лекарственная болезнь, осложнение лечения и др. В науке для этих целей предложены и другие термины: отрицательное, нежелательное действие лекарственных средств.

В настоящее время отсутствует единая общепринятая классификация отрицательных явлений лекарственного лечения. При анализе случаев отравления животных

после назначения тех или иных лекарств необходимо тщательно проверить все звенья, связанные с использованием препаратов: лекарственную форму или препарат, правильность назначения и состояние животных.

Все многообразие нежелательных реакций организма, которые наступают после применения различных лекарственных препаратов животного, растительного, минерального и синтетического происхождения, можно классифицировать следующим образом (А. Н. Кудрин, 1971).



Встречаются также осложнения неврогенные и вызванные прекращением дачи лекарств. Ранее применявшееся определение «побочное действие» не совсем точно отражает существо проблемы. В частности, оно может быть не только отрицательным, но и положительным: сердечные гликозиды, обладая успокаивающим влиянием на ЦНС, косвенным образом увеличивают диурез, устраняют явление застойного происхождения в других органах. Стимуляторы ЦНС — кордиамин, коразол, стрихнин и другие обладают к тому же положительным действием на сердце.

По нашему мнению, в эту схему следует ввести иммунодепрессивное действие медикаментов. Некоторыми исследователями предложена классификация токсического

**Классификация токсического действия
химических соединений по времени воздействия
на биологические объекты и форма проявления эффекта**

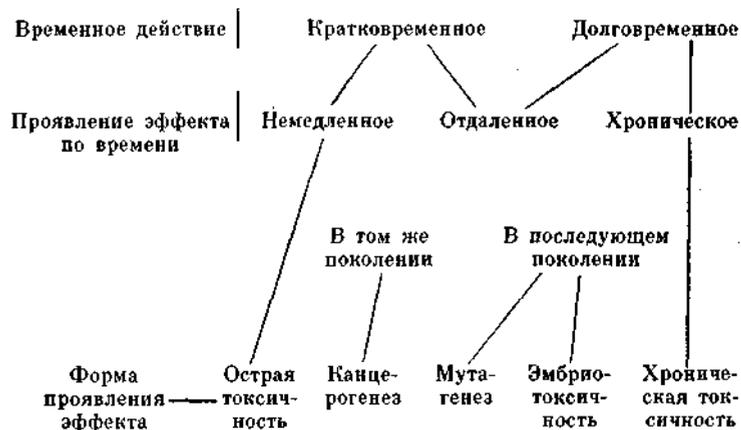


Таблица 2

Побочное действие лекарств

Осложнения	Разновидность	Характеристика
Аллергические	Немедленного типа Замедленного типа	Моновалентная, бивалентная, тривалентная, сенсбилизация I, II или III степень
Токсические	Экзогенного типа Экзо-, эндогенного происхождения	Передозировка, синергизм нескольких медикаментов, интерференция медикамента с продуктами пищи Нарушения биотрансформации (расщепления, нейтрализации и инактивации) Нарушения выделения лекарств Синергизм или антагонизм препарата с биологически активными эндогенными веществами
Инфекционные	Ослабленный иммунитет, образование устойчивых штаммов микробов	Фармакологические осложнения Дисбактериоз, суперинфекция

действия в зависимости от времени воздействия (Г. М. Баренбойм, А. Г. Маленков, 1986). Ю. К. Купчинкас с соавторами (1972) дает наиболее развернутую классификацию побочного действия лекарств (табл. 2).

Определенная часть лекарственных средств, применяемых в ветеринарии, в значительной степени связывается белками плазмы крови (альбумином, липопротеидами и т. д.). Степень их связывания влияет как на фармакокинетику, так и на фармакологический эффект, поэтому важно определить в плазме концентрацию свободных (т. е. не связанных белками) веществ. Общее или избирательное действие медикаментов вызывается абсолютным* превышением разовых, суточных и курсовых доз препаратов. Чаще оно наблюдается в результате относительной передозировки, возникающей при назначении обычных средних доз тем больным животным, у которых имеется функциональная недостаточность системы обезвреживания лекарственных веществ (чаще печени или почек). Относительная передозировка может проявиться уже при первом назначении средней дозы лекарства, но более отчетливо токсические симптомы выступают при длительном лечении вследствие кумуляции (накопления) вещества в крови и органах. В ряде случаев объяснение развития осложнений у животных после дачи препаратов следует связывать с двумя причинами: с генетическими различиями в количестве рецепторов и их средства к лекарственным препаратам; с неоднозначной фармакокинетикой медикаментов вследствие особенностей их всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Проявление токсического действия лекарственных соединений самое различное- дисбактериоз, нефротоксическое действие, фотосенсибилизация и др.
у **Дисбактериоз** — нарушение естественного нормального состава микрофлоры кожи и слизистых оболочек. Наступает как результат ее гибели под влиянием препаратов, в первую очередь антибиотиков, к которым следует отнести бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, морфоциклин, левомицетин, олететрин, новобиоцин (Н. Н. Карнищенко и др., 1980). Отсутствие задерживающего влияния сапрофитной флоры на болезнетворные микробы приводит к дополнительной инфекции (протеем, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой).

Нефротоксическое действие сопровождается неблагоприятным влиянием на почки с развитием нефрозов и нефритов. К таким препаратам относят сульфаниламиды, тетрациклины, мономицин, амфотерицин В, полимиксин М, цепорин и другие цефалоспорины, тяжелые металлы и их соединения (ртуть, свинец, кадмий), четыреххлористый углерод, дихлорэтан.

Влияние на сердечно-сосудистую систему выражается в развитии дистрофии миокарда, изменении реологических свойств крови, угнетении кроветворения и т. д. В частности, при назначении нитрофуранов, сульфаниламидов имели место множественные кровоизлияния в подкожной клетчатке, мышцах, кишечнике и других органах и тканях.

При использовании левомецетина наблюдали снижение гемоглобина, лейкопению; рифампицина — лейкопению; ристомицина — тромбоцитопению и лейкопению. Токсическим действием на органы кроветворения обладали также хлорорганические пестициды.

Влияние на обмен витаминов характеризуется изменением их метаболизма. В частности, при введении внутрь цыплятам сульфадимезина, сульфадиметоксина и натриевой соли сульфапиридазина в дозе 0,1 г/кг массы тела обнаружено уменьшение содержания общего рибофлавина в крови. При введении этих же препаратов в течение 15 дней уровень рибофлавина и витамина А в организме постепенно уменьшался. После 25-дневного введения концентрация общего рибофлавина понижалась на 28—48 %, в печени — на 13—20, количество витамина А — на 13—79 %, появлялись признаки гипо- и авитаминоза и случаи гибели цыплят от витаминной недостаточности.

Фотосенсибилизация. Совместное действие медикамента-фотосенсибилизатора и света может приводить к возникновению патологических состояний, проявляющихся токсическими (ожоги, отеки) и аллергическими (крапивница, зуд, дерматиты) реакциями. Под действием сенсибилизатора наблюдаются сильные солнечные ожоги и отеки, возникающие через разное время (от нескольких минут до нескольких часов после воздействия света). Интенсивность ожога зависит от природы препарата, способа применения (при местном использовании ожог ограничивается местом воздействия) и увеличивается с повышением дозы препарата и интенсивности облучения.

Фотоаллергия в отличие от фототоксичности отмеча-

ется у незначительного количества животных и не все фототоксичные препараты могут ее вызывать. Клинические признаки фотоаллергии очень разнообразны — от появления папул через 24 ч и позже после воздействия света до возникновения острой крапивницы через несколько минут. Фотоаллергия не наблюдается при первой встрече организма с препаратом, при повторных приемах происходит усиление кожных реакций. Обращает на себя внимание тот факт, что для возникновения фотоаллергии нужна гораздо меньшая световая энергия, чем для проявления фототоксического эффекта; иногда нежелательные реакции при приеме препарата-фотосенсибилизатора развиваются даже в помещении, освещенном обычной лампой дневного света.

К фотосенсибилизаторам относят следующие препараты: тетрациклины, хлортетрациклин, доксициклин, гризеофульвин, акрихин, хинин, фенотиазин, метиленовый голубой, фенасал, сульфаниламидные соединения.

Гепатоксическое действие сопровождается поражением печени: появлением некрозов, различных форм гепатита, хронических холангитом, карцином, аденом, очаговой гиперплазии и др. Их развитие обусловливается двумя причинами.

1. Биохимическими, связанными с изменением обмена веществ за счет медикаментов, вследствие дефицита белка в рационе, слабой активности ферментов, замедленного выделения из печени токсических метаболитов в результате слабой конъюгации с глюкатионом, глюкоранидом или сульфатом.

2. Иммунологическими, когда метаболиты лекарств приобретают антигенные свойства, происходит фиксация гепатоцитами медикаментов или их метаболитов с образованием антигенного комплекса; отмечаются повреждения гепатоцитов, фиксированными на их плазмемных мембранах лекарственными препаратами. К этим соединениям относят: ацетилсалициловую кислоту, пеницилламин, аллопуринол, фенобарбитал, тиопентал, хлортетрациклин, эритромицин, оксацилин, пенициллин, пиперазин, тиабендазол, нитрофурантоин, сульфадiazин, триметоприм, сульфонамид, папаверин, циметидин, тестостерон, кортикостероиды, ртутьорганические соединения (гранозан), хлорорганические и фосфорорганические пестициды, формальдегид.

Канцерогенное действие сопровождается развитием опухолей у животных. Однако следует учитывать, что

для их возникновения требуется длительный срок приема химических веществ, измеряемый месяцами и годами. Список препаратов по этому воздействию приводится ниже.

Канцерогенные вещества природного происхождения: 1. Некоторые природные металлы и минералы (асбест, свинец, хром, никель, мышьяк), радиоактивные вещества. 2. Полициклические ароматические углеводороды, в том числе и бенз(а)пирен, образующиеся при таких природных процессах, как лесные пожары, извержения вулканов. 3. Продукты, синтезируемые растениями и животными: микотоксины (афлатоксины, фузариотоксины, элайомицин), алкалоиды (пирролизидиновые алкалоиды крыжовника); гликозиды (циназин из листьев и орехов пальмового дерева); вещества, содержащиеся в некоторых видах мха (*Selaginella selaginella*) и папоротника (*Pteris aquilina*). 4. Полициклические ароматические углеводороды, в том числе бенз(а)пирен, синтезируемые водными и почвенными микроорганизмами, низшими и высшими растениями, гормоны животных и человека (подобные синтетическим эстрогенным гормонам — эстрадиолу, прогестерону, тестостерону).

Канцерогенные вещества, образующиеся в результате переработки природного сырья: 1. Некоторые металлы, минералы, а также их окислы и соли (мышьяк, хром, никель, асбест, свинец, кадмий, кобальт); 2. Смолы, сажа, нефтепродукты, бензол, деготь, бенафтиламин, бензидин, 4-аминодифенил.

Канцерогенные вещества, синтезированные искусственно: 1. Алкирующие соединения — лактоны (пропикексамин, В-пропиолактон пропан-салтон), используемые в медицине, галоэфиры (дихлордиметиловый эфир, диметилкарбамилхлорид, этилбромацетон, 2,3-дихлор-р-диоксан), винилхлорид, являющийся сырьевым, промежуточным или товарным продуктом химической промышленности, тиомочевина. 2. Карбаматы, аминотиразол, тиоацетамид, используемый в медицине и ветеринарии, ТМТД. 3. Хлорированные углеводороды — четыреххлористый углерод, хлороформ, дихлорэтан, метоксихлон. 4. Различные по химической структуре соединения, применяющиеся в ветеринарии, медицине и растениеводстве, — хлорнафазин, резерпин, стильбэстрол, циклофосфамид, фенацетин, трипанблау, диметридазол, ипронидазол, нитрофуразон, хлорамфеникол, кортикостероиды, фосфамид, триамино-1, 2, 4-триазол

(М. М. Виленчин, 1977; С. М. Кимина, Л. М. Лифлянд, 1985; Н. Н. Литвинов, 1985, и др.).

Мутагенное действие характеризуется влиянием препаратов на хромосомный аппарат половых клеток, сопровождающееся их изменением и передачей по наследству. К таким соединениям относят: нитрофураны, хлоридин, ацетилсалициловую кислоту, кофеин, спирт-ректификат, фенол, актиномицин, афлатоксин, фенацетин, препараты мышьяка, биомицин, препараты кадмия, четыреххлористый углерод, формальдегид, 6-меркаптопурин, метронидазол, соединения никеля, диэтилстильбэстрол, эстрадиол, прогестерон, сахарин, 3,4-бенз(а)пирен, фталофос, хлорофос, трихлорметафос, гардону, метафос, гамма-изомер гексахлорциклогексана, ДДВФ, базудин (неоцидол), севин, цинеб, пирам, меркаптофос, фосфамид, полихлорпирин, циклофосфан, диоксидин, хиноксидин, технический ГХЦГ, гептохлор, алдрин, гексахлор, дилдрин, фенилмеркурацетат, зоокумарин, некоторые гербициды, дефолианты (2,4-Д, 2, 4, 5-Т, диоксин).

Лекарственная аллергия протекает по типу ранее известных аллергических реакций, возникающих на различные бытовые, пищевые и цветочные аллергены, а также на парентерально вводимые белковые препараты (вакцины, сыворотки, кровь, плазму и др.). Все разновидности лекарственной аллергии обусловлены иммунологическими механизмами, приводящими к гиперэргическим реакциям на введение очень малых доз вещества. Некоторые лекарственные препараты небелковой природы являются неполными антигенами, называемыми гаптенами. Гаптен, вступая в связь с белком организма, приобретает свойство полного антигена, на который в организме через 7—12 дней образуются антитела. Впоследствии имеет место реакция между белково-лекарственным антигеном, сопровождающаяся выделением гистамина, серотонина и других медиаторов, они вызывают комплекс отрицательных симптомов. К таким препаратам относятся: ацетилсалициловая кислота, некоторые сульфаниламиды, базудин (неоцидол), хлорофос, свинец, формальдегид, хлорное железо, ванадий, никель, анальгин, амидопирин, новокаин, стрептомицин, пенициллин, нитрофураны, энтеросептол, бициллины, эритромицин, леворин, 5-НОК, мексаза, олететрин, фузидин, нифамицин, ампициллин, кортикостероиды, спирамицин, витамин В₁₂, йод, бром, салицилаты.

Эмбриотоксическое действие медикаментов отмечается

в первые недели оплодотворения до образования плаценты. В итоге процесс имплантации и плацентации нарушается и беременность прекращается.

Тератогенное действие характеризуется развитием уродств у плода. К повреждающему влиянию препаратов наиболее чувствительны быстроделющиеся клетки всех тканей эмбриона. К отрицательному действию химических соединений также чувствительны ДНК, РНК, рибосомы, связанные с синтезом структурных, ферментных и иммунных белков. Уродства могут проявляться в разных формах, иметь явный вид или находиться в скрытом от простого наблюдения состоянии. Однако следует подчеркнуть, что потенциальность эмбриотоксического и тератогенного действия реализуется с определенной вероятностью, которая может быть меньше единицы. К таким препаратам относятся: метаболиты альбендазола, парбендазола, мебендазола, циклобендазол, хлорофос, дифос, хинин, хлоридин, бенацил, тетраметизол, амидофос, трихлорметафос-3, севин, сульфен, битионил, наганин, димецин, цинеб, ТМТД, севин, гранозан, талидомид, аминоптерин, диоксины, витамины А и В, хингамин, глюкокортикоиды, дифенин, алкоголь, фенобарбитал, табачный дым, дертил, 6-меркаптопурин, колхицин, пиллокарпин, эзерин, никотин, инсулин, АКТГ, салицилаты, леворин, олеандомицин, энтеросептол, 5-НОК, тетрациклин, нитрофураны, сочетания кофеина и эфедрин.

Иммунодепрессивное действие сопровождается угнетением иммунобиологических процессов в организме животных. К медикаментам подобного действия относят: 1. Пуриновые и пиримидиновые антиметаболиты — 6-меркаптопурин, имуран, 5-фторурацил. 2. Антиметаболиты фолиевой кислоты — метотрексат. 3. Антибиотики — актиномицины А и С, митомицин С, пурамицин и др. 4. Алкалоиды — винкристин, винбластин. 5. Противовоспалительные препараты — ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадиион. 6. Канцерогены — 3-метилхалантрен, уретан, циклофосфан, меркаптопурин. 7. Антикоагулянтные препараты — монензин, салиномицин, лазалолон, декоквинат, клопидол, наразин, арпринонид, никарбазин, ампролиум, этопабат. 8. Кофеин в больших дозах (он может по-разному влиять на иммунные процессы). Инъекции кофеина непосредственно до и после антигенного стимула приводят к депрессии иммунного ответа; введение же препарата за 5-7 дней до анти-

генной стимуляции увеличивает интенсивность иммунного ответа. 9. Хингамин (делагил, резохин), пенициллам. 10. Гамма-изомер ГХЦГ (при хронической интоксикации он может способствовать нарастанию аутоиммунных противозэритроцитарных антител, И. Е. Ковалев, Р. Г. Азизов, 1986).

Выраженная и продолжительная иммунодепрессия опасна в связи с поражением главной адаптивной системы организма, ответственной за устойчивость к инфекции, поддержание химического гомеостаза. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о связи между иммунодепрессивным эффектом химических соединений и увеличением заболеваемости бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями.

Молекулярные механизмы отдаленных эффектов могут быть обусловлены в известной мере влиянием метаболитов ксенобиотиков, которые способны вызывать изменения конформационных свойств ферментных белков и взаимный переход энзима из латентной формы в активные. Эти данные позволяют предположить мембранно-повреждающий эффект как универсальную закономерность наиболее раннего метаболического проявления различных видов отдаленных последствий (гонадоэмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного) независимо от химической природы вещества. Механизмы лабилизирующего влияния различных ксенобиотиков на мембраны могут быть неодинаковы, и наряду с первичным повреждением мембран возможно опосредованное влияние чужеродных соединений или их метаболитов на структурные элементы клетки. Высказывается мнение о том, что приблизительно 90 % канцерогенных соединений обладает мутагенной активностью.

Необходимо отметить, что многие лекарственные соединения могут накапливаться в организме и образовывать там своеобразный фон, например канцерогенные полициклические углеводороды. Наиболее активные из них (1, 2, 5, 6-дибензантрацен, 20-метилхолантрен и 3, 4-бенз(а)пирен) не встречаются в природе, а образуются в результате деятельности человека. Сейчас уже не вызывает сомнения, что неполное сгорание различных видов топлива приводит к их образованию. Содержание этих соединений в воздухе связано не только с сжиганием каменного и бурого угля, горючих сланцев, нефти, древесины, торфа, но и с работой двигателей внутреннего сгорания. Следует учесть также, что полициклические канцероген-

ные углеводороды, в частности, 3, 4-бенз(а)пирен, содержатся в дыме. Канцерогенные углеводороды попадают в воздух, почву и воду, где они в силу своей стойкости длительно сохраняются. При оценке взаимосвязи препарат — канцерогенное действие необходимо учитывать следующее: 1) патологическое состояние (болезнь) может предрасполагать к развитию рака; 2) предрасположение к развитию патологического состояния; 3) патологическое состояние или прием препаратов (он может повышать вероятность диагностики рака, но не повышать его частоту); 4) воздействие нескольких лекарств (последовательно или в комбинации).

Общеизвестно антиканцерогенное действие антиоксидантов: токоферола (альфа-токоферол, витамин Е), танина, катехинов, госсипола, а также ряда соединений, являющихся составными частями пряностей и приправ — корицы, перца и др.

При нормировании воздействий факторов внешней среды, по мнению экспертов ВОЗ, следует исходить из учета соотношения вредного воздействия и преимуществ, связанных с использованием нормируемых агентов. Уровень неизбежного влияния нормируемого фактора должен быть настолько низким, чтобы его можно не принимать во внимание на фоне аналогичных вредностей. При установлении гигиенического норматива должен быть оценен риск, связанный с действием вредного фактора, а приемлемым может быть риск, не выходящий за пределы естественного влияния тех биологических процессов, с которыми связано и сравнивается то или иное воздействие. Предлагается учитывать как абсолютный риск (общее количество тех или иных биологических эффектов), так и относительный (их отношение к общему числу эффектов, с которыми сравниваются последствия, вызываемые нормируемым агентом). Другая группа исследователей считает, что норматив, определяемый на основе концепции «польза — вред» или «недопустимость реализации риска», противоречит принятому в нашей стране подходу к обоснованию предельно допустимой концентрации вредных веществ с учетом критерия безвредности.

В настоящее время невозможно исключить из окружающей среды многие вещества, обладающие отрицательным действием на организм, так как их положительные свойства преобладают над первыми.

ПРИЧИНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Существенное значение для эффективного действия лекарств в организме имеют следующие факторы: доза, способ введения, отдельное или комбинированное применение; влияние препаратов на определенные ферментные системы (в ряде случаев это сопровождается трансформацией лекарственных соединений); генетическая структура животных, кинетика препаратов, их особенности связывания с белками плазмы и тканей; физиологическое или патологическое состояние животных, возраст, пол, режим кормления, сезонные и климатические колебания.

При анализе нежелательных эффектов лечебных препаратов необходимо учитывать их интенсивность действия и безопасность. Интенсивность действия — отношение между дозой и эффектом, а безопасность — отношение дозы, вызывающей фармакологический эффект, и токсической дозы. Приводим возможные причины нежелательных реакций:

1. Абсолютная или относительная передозировка, возникающая при назначении одновременно нескольких лекарств, а также вследствие неполноценной работы почек, печени. В частности, задержка препаратов в организме из-за недостаточного обезвреживания может привести к появлению побочных реакций. При одновременном назначении двух препаратов и конкурентном взаимодействии со связывающими лекарственные препараты белками плазмы возможно развитие синергидного эффекта. Например, отмечается усиление токсического действия при сочетании хлорофоса с карбофосом и метафосом, линдана и тетраметилурамдисульфида, при комбинированном назначении окиси углерода и синильной кислоты; аллопуринол в сочетании с железодекстрановыми препаратами усиливает свое действие; барбитураты индуцируют микросомальные ферменты, повышают скорость внедрения аминокислот в белки, ухудшают усвоение фолиевой кислоты и витамина В₁₂; сочетание наперстянки с В-адреноблокатором может привести к атриовентрикулярной блокаде, так как в обоих случаях уменьшается внутрисердечная проводимость; гидрокортизон усиливает действие катехоламина (адреналина) на сосуды.

2. Индивидуальная возрастная и видовая чувствительность. Так, к нитрофуранам установлена ярко выраженная видовая чувствительность животных. Высокочувстви-

тельны к ним крупный рогатый скот (особенно телята), кролики, морские свинки, белые мыши. Легко переносят введение нитрофуранов собаки и свиньи. Птица занимает промежуточное положение, однако у цыплят до 10-дневного возраста нитрофураны даже в дозе 5 мг на 1 кг массы тела иногда вызывают токсические явления. Крупный рогатый скот высокочувствителен к соединениям свинца, ртути и других металлов; свиньи и собаки плохо переносят поваренную соль, а кошки — препараты, содержащие фенол. Лошади и кошки наиболее чувствительны к ГХЦГ.

Наибольшая чувствительность у кур обнаружена к алкалоидам (ареколину, эметину). Примером возрастной чувствительности является применение ирамина, в частности, цыплята переносят его хорошо, а взрослые куры от лечебных доз препарата часто гибнут. Так, при массовой обработке крупного рогатого скота хлорофосом (негувоном) наблюдались случаи падежа, что связано с повышенной индивидуальной чувствительностью. У некоторых телят при парентеральном введении гентамицина отмечены случаи анафилактического шока.

Наиболее устойчивы к токсическому действию фенотиазина овцы и птицы, чувствительнее лошади, свиньи, собаки и кошки. По уровню видовой чувствительности к токсическому действию севина животные располагаются в следующем порядке: крупный рогатый скот → мыши → овцы → свиньи → кролики → куры; по действию триалата — овцы → кролики → свиньи → мыши → куры.

3. Недостаточность ферментных систем. Например, крупный рогатый скот более чувствителен к фосфоорганическим соединениям, чем овцы, что объясняется его повышенной реактивностью к блокаде ацетилхолинэстеразы. Хлорированные углеводороды также очень плохо переносят крупный рогатый скот, что связано с недостатком в печени гликогена, протеина и некоторых аминокислот, в частности, метионина.

4. Наличие у больных гельминтозов. Обработка овец при острой форме фасциолеза фасковермом приводит к аутоинтоксикации организма животных токсинами паразитов при их гибели. При дегельминтизации сильно инвазированных нематодами и цестодами кур наблюдается гибель птицы вследствие их сильной интоксикации продуктами распада гельминтов.

5. Различные болезни, в том числе эндокринных органов. В частности, гиповитаминозы могут развиваться и

при достаточном поступлении витаминов с кормом, но при плохом их использовании. При нарушении же всасывания, повышении распада и выделении витаминов из организма при различных заболеваниях нарушается синтез витаминов из провитаминов (при плохом ультрафиолетовом облучении провитамин 7-дегидрохолестерин не превращается в витамин *И*).

В организме аскорбиновая кислота синтезируется из углеводов. Однако при стрессовых состояниях и болезнях пищеварительного тракта биосинтез витамина С нарушается и возможно развитие гиповитаминоза С. Птицы нижесредней упитанности, а также с больной печенью очень чувствительны к дегельминтизации четыреххлористым углеродом. При авитаминозе птиц их чувствительность к кремнефтористому натрию повышается. При недостатке в организме поросят витаминов Е и С отмечают случаи гибели при внутримышечном введении железодекстрановых препаратов (ферродекс, ферроглюкин).

Установлено, что применение фенотиазина оказывает влияние на поглощение йода щитовидной железой. Скармливание фенотиазина птицам, овцам и свиньям, крупному рогатому скоту сопровождается поглощением йода щитовидной железой и может привести к гипертиреозу.

6. Влияние корма, климатических условий, инсоляции, аллергии, облучения, профилактических вакцинаций на проявление нежелательного действия препарата. Например, пестициды, накапливаясь в организме животных, приводят к изменению активности ряда метаболических ферментов печени, которые существенно изменяют биотрансформацию лекарственных веществ. Лечебные препараты при поступлении в пищеварительный тракт взаимодействуют с кормом (на всех этапах): в желудочно-кишечном тракте, при всасывании, распределении в органах, выделении. Так, салицилаты могут влиять на процессы окислительного фосфолирования и блокировать энергетические реакции, что может приводить к глюкозурии, повышению распада белков. Корма замедляют всасывание эритромицина, феноксипеницилина, сульфаниламидов, аспирина, дигоксина. С другой стороны, корм увеличивает биодоступность анапразина, спиронолактона. Установлено, что упитанные животные менее чувствительны к препаратам фенотиазина и мышьяка, чем истощенные. На обмен и действие лекарств существенно влияет алкоголь, так как изменяется их всасывание, взаимодействие с рецепторами, биотрансформация и вы-

деление. На фоне лечения левомицетином, гризеофульвином, метронидазолом этиловый спирт вызывает интоксикацию у животных в связи с тем, что спирт под их влиянием превращается вместо воды и уголекислоты в ядовитый ацетальдегид.

Токсичность хлорофоса (негувона) как антгельминтика у крупного рогатого скота проявляется в зависимости от индивидуальной чувствительности к угнетению холинэстеразной активности крови, это, в свою очередь, может быть связано с характером корма. Известно также, что из наполненного кормовыми массами желудка токсические вещества всасываются медленнее. Белковые компоненты кормовых масс резко понижают токсическую активность соединений тяжелых металлов вследствие образования плохо растворимых альбуминатов. Наличие в кормах кальция, железа и других металлов может привести к образованию с некоторыми токсическими веществами нерастворимых хелатов и ухудшить их всасывание. Присутствие же в пищевых массах жировых компонентов способствует более быстрому и выраженному токсическому действию липоидных веществ вследствие улучшения их всасывания. Кроме того, токсические вещества могут изменяться под действием кишечной микрофлоры. Известны факты и неблагоприятной инсоляции при проведении дегельминтизации овец фенасалом в солнечную погоду — у животных в ряде случаев развивается дерматит бесшерстных участков кожи. У телят под действием солнечных лучей при назначении фенотиазина (даже малых доз) наблюдаются кератиты.

С повышением температуры окружающей среды увеличивается токсичность тиофоса, севина, динитрокрезола, пентахлорфенола, нитрафена. Большие сезонные различия установлены в чувствительности к глюкозидам наперстянки у голубей, крыс и кошек.

Следует также учитывать, что животные подвергаются одновременному воздействию различных факторов среды (химических, физических, биологических и др.): загрязненный атмосферный воздух, в том числе выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, различные отходы, используемые как добавки в корм, моющие средства и т. д. Характерно, что пестициды могут поступать в органы животных как при массовых обработках, так и с питьевой водой, кормом.

Анализ рекламаций на лекарственные соединения, поступивших в ВГНКИ, свидетельствует о преимущест-

венных осложнениях у крупного рогатого скота (48,8 % случаев). В первую очередь значительная доля падает на пестициды (47,6 %), затем на противопаразитарные препараты (38 %), на соединения, используемые для лечения и профилактики незаразных болезней (14,2 %). Затем наиболее часто отмечают осложнения у овец и птиц за счет антгельминтиков и антикокцидийных препаратов. К сожалению, в ветеринарной практике учитываются только клинические случаи интоксикации, однако при воздействии химических факторов малой интенсивности преобладают неспецифические изменения в организме, нарушения обменных процессов и т. д.

Анализ причин осложнений при использовании лекарственных веществ показывает наличие ошибок четырех категорий:

1. Ошибки, допущенные из-за небрежности, невнимательности: использование емкостей с препаратами без этикеток, указаний сроков хранения, без номера серии или партии, завода-изготовителя. В 1985—1986 гг. в некоторых хозяйствах Нечерноземной зоны РСФСР отмечали отравления крупного рогатого скота гиподермин-хлорофосом и диоксафосом. При исследовании присланных образцов указанного препарата выявили, что он является неоцидом. Впоследствии выяснили, что неоцидол был перелит в пустые емкости, которые оставили на фермах. Обозначения на банках отсутствовали. Через некоторое время, когда возникла необходимость обработки крупного рогатого скота против подкожного овода, ветеринарные специалисты решили (по внешнему виду), что указанный препарат является гиподермин-хлорофосом или диоксафосом, и провели им обработку животных. В результате такой ошибки пали все животные;

использование препаратов или лекарственных форм с истекшим сроком годности;

купание или опрыскивание животных эмульсиями пестицидов, приготовленными несколько дней назад;

нарушение наставления по применению препаратов. Произвольное изменение рекомендованных доз, пренебрежение точностью отвешивания, игнорирование правил асептики и антисептики. Так, в ряде овцеводческих хозяйств отмечали гибель овец после их обработки локсураном и нилвермом. На месте введения препаратов у животных наблюдали развитие крепитирующей припухлости. При лабораторном исследовании у павших животных был выделен возбудитель газового отека. При физико-

химическом анализе химиотерапевтических препаратов обнаружено их соответствие нормативно-технической документации. При изучении причин гибели овец непосредственно в хозяйствах выявлено, что инъекции препаратов осуществляли с нарушением правил асептики: препараты вводили одной иглой, обработку проводили в антисанитарных условиях. Занос возбудителя газового отека был осуществлен с иглой.

2. Ошибки, связанные с расчетами, неприятые во внимание существующих допусков и ограничений. Например, обработка птичников против эктопаразитов неоцидолом в присутствии кур и цыплят; купка овец в горячей эмульсии свыше 25°C, просушивание животных после купания в тесных, невентилируемых помещениях; купание суягных овец за месяц до ягнения, ягнят до 3-месячного возраста, больных, истощенных животных; отсутствие предварительной биологической пробы на малоценных животных перед массовой обработкой химиотерапевтическими препаратами или акарицидами. В одном из хозяйств отмечали отравление и гибель телят после назначения серой ртутной мази для борьбы с эктопаразитами. Как известно, ртутьсодержащие препараты очень токсичны для крупного рогатого скота. Применение животным препаратов нетрадиционными путями (внутримышечное введение АСД, локсурана, комплексное введение стенорола и нилверма); случайное комбинирование препаратов может способствовать усилению их токсичности (нафтамон + хлорофос, едкий натр + хлорофос и др.).

3. Ошибки, связанные с энтузиазмом специалистов. Так, в одной из областей РСФСР зарегистрировано отравление телят молочного возраста (3—4 месяцев) дертилом. При выяснении причин отравления установлено отсутствие каких-либо показаний к их дегельминтизации. При физико-химическом анализе обнаружено соответствие препарата нормативно-технической документации. Гибель телят произошла в результате назначения им дертила. В одной из автономных республик Северного Кавказа зарегистрирована гибель овец ранней весной после применения им мышьяковокислого олова. После выявления причин отравления животных отсутствовали показания к их дегельминтизации против мониезиоза. Они были ниже средней упитанности, при вскрытии же павших животных определены единичные мониезии, что послужило основанием для проведения их обработок.

В одном из хозяйств Киргизии отмечали гибель же-

ребят после их обработки гексахлорано-креолиновой эмульсией. Известно, что применение указанной эмульсии для лошадей не регламентируется соответствующими наставлениями.

4. Ошибки, связанные с поиском новых творческих решений. Несколько лет назад был создан комплексный препарат нифулин, состоящий из нитазола, фуразолидона, хлортетрацилина, кальция карбоната осажденного и муки соевой. Указанное соединение предназначалось для лечения и профилактики желудочно-кишечных болезней сельскохозяйственных животных. Изучение основных токсических свойств проводили на поросятах, и полученные данные экстраполировали на телят, которые, как оказалось, очень чувствительны к нитрофуранам. Его применение телятам в дозах, рекомендованных для поросят, сопровождалось их массовой гибелью.

Следующий пример: в связи с непродолжительным периодом остаточного действия неоцидола после обработки им крупного рогатого скота в нашей стране было решено увеличить его концентрацию для купки указанного вида животных вместо 0,06 на 0,15 %. Однако при массовом применении этого препарата стали возникать случаи гибели крупного рогатого скота, что объясняется его повышенной чувствительностью к фосфорорганическим соединениям.

Существующие требования к проведению лечебных и профилактических обработок в настоящее время не согласуются с принятыми методами аналитического подхода к оценке многофакторных связей в системе животное — среда — лекарство. Теоретические обобщения по данной проблеме, носящие преимущественно качественный характер, требуют единства интеграции и дифференциации знаний, комплексной оценки и формализации сложных процессов поведения лекарств, оценки их опасности для животных и биосферы, а также оптимизации профилактических мероприятий и рекомендаций.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Отравления характеризуются внезапностью возникновения, наличием одинаковых признаков у многих животных одновременно, общим угнетенным состоянием; в большинстве случаев массовостью появления, что связано с поступлением препарата; отсутствием контагиоз-

ности; признаками поражения нервной системы, пищеварительного тракта, других органов и тканей при нормальной температуре тела.

Изучение процессов токсикокинетики химических веществ в организме, путей их биохимических превращений и реализации токсического действия позволяет определить значение антидотной терапии в различные периоды отравлений сельскохозяйственных животных (Е. А. Лужников, 1982).

Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только в ранней фазе острых отравлений, длительность которых различна и зависит от токсикокинетических особенностей того или иного соединения. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно, сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях тяжелыми металлами (8—12 суток), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстрометаболизируемых соединений (цианидов, хлорированных углеводородов и др.). Антидотная терапия — высокоспецифична и поэтому может быть использована только при точной диагностике отравления.

Эффективность антидотной терапии значительно снижена в конечной стадии отравлений за счет развития тяжелых осложнений в деятельности органов дыхания и кровообращения, что требует комплексного проведения лечебных мероприятий.

В профилактике состояний необратимости при острых отравлениях антидотная терапия играет существенную роль, но не оказывает лечебного влияния при их развитии. Среди большого набора лекарственных средств, предложенных в разное время в качестве специфических противоядий при острых отравлениях, можно выделить три основные группы:

1. Препараты, оказывающие влияние на физико-химическое состояние в пищеварительном тракте (химические противоядия контактного действия). К ним относятся активированный уголь, у которого имеются адсорбирующие свойства, в частности, 1 г адсорбирует 800 мг морфина, 700 — барбитала, 300—350 мг других барбитуратов и алкоголя. Хорошими адсорбирующими свойствами обладают отвары алтейного корня, льняного семени и других растительных препаратов, содержащих слизь, а также крахмал, белковые жидкости и молоко. Необходимо учесть, что древесный уголь наиболее активен в желудке, и если после развития осложнений прошло

значительное время, кроме адсорбентов надо использовать слабительные средства (пилокарпин, глауберову соль и др.) с целью ускорения выделения препаратов и метаболитов из организма. Кроме того, следует стремиться к задержке всасывания препаратов в организм животного и к их ускоренному выведению с помощью механического удаления или промывания желудка, обмывания поверхности тела, дачи слабительных и рвотных (у собак и свиней).

Широко используемый ранее универсальный антидот ТУМ оказался менее эффективным, так как его составные части (жженая магнезия, танин и активированный уголь) взаимно нейтрализуют друг друга.

2. Препараты, действующие как химические и фармакологические противоядия (антагонисты). К ним следует отнести тиоловые соединения (унитиол, мекаптин), применяемые для лечения животных при их отравлении мышьяком. Известен фармакологический антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлении ФОС, хлоридом калия и сердечными гликозидами; между прозеринном и пахикарпином. Так как они являются антагонистами, их рекомендуется применять в достаточно больших дозах, чтобы превысить концентрацию в организме токсического вещества. Однако фармакологические противоядия не изменяют физико-химического состояния токсического вещества и не реагируют с ним.

3. Препараты, обеспечивающие целенаправленное изменение метаболизма токсических веществ в организме или изменение биохимических реакций, в которых они участвуют. Указанные препараты называют биохимическими противоядиями. Среди них в первую очередь можно назвать реактиваторы холинэстеразы (при отравлениях ФОС, метиленовым синим, метиловым спиртом и этиленгликолем, интоксикации четыреххлористым углеродом).

Анализ их применения свидетельствует о том, что лечебные мероприятия при таких отравлениях можно разделить на этиотропные (см. выше) и патогенетические. Первый вид обработок направлен на инактивацию препарата в организме с последующей элиминацией. Патогенетические мероприятия предусматривают усиление резистентности животного с целью ограничения распространения патологических процессов, вызванных тем или иным препаратом. К патогенетическим следует отнести комплекс мероприятий, направленных на ускорение выведения лекарств. Это достигается при повышении легочной

вентиляции и улучшении кровообращения (искусственное дыхание, применение веществ, возбуждающих дыхательный центр,— коразол, кордиамин, камфорное масло). Для усиления диуреза назначают обильное питье, внутривенно вводят изотонический раствор хлорида натрия или 5 %-ный раствор глюкозы с добавлением 1 г хлорида натрия на 1 л жидкости, применяют также мочегонные средства.

Необходимо помнить, что печень является первым органом детоксикации, наличие в ней гликогена способствует ее высокой функциональной активности. Для этого целесообразно введение глюкозы.

В терапии отравлений большое значение имеют вещества, поддерживающие нормальное кровообращение, которое может быть нарушено вследствие угнетения сосудодвигательного центра и в результате прямого токсического действия препарата на кровеносные сосуды и сердечную мышцу. С этой целью назначают кофеин, камфору, сердечные гликозиды, сосудосуживающие и сосудорасширяющие вещества. Внутривенное введение плазмозамещающих жидкостей, рингерлокковского раствора или раствора глюкозы стимулирует повышение кровяного давления. При нарушении деятельности центральной нервной системы в зависимости от тяжести отравления используют или успокаивающие средства (транквилизаторы) или, наоборот, снимающие общее угнетение, возбуждающие средства (стрихнин, кофеин, камфору). При судорогах вводят противосудорожные препараты и миорелаксанты (гексамидин, дитилин, дифенин, рампун, урсонаркон, урсотамин).

Для восстановления деятельности органов и тканей в организме животного после осложнений применяют различные лекарственные соединения, действие которых направлено на восстановление трофических процессов в организме. Обычно рекомендуют стимуляторы — препараты женьшеня, элеутерококка колючего, лимонника китайского и т. д., а также различные средства, способствующие восстановлению нарушенной физиологической регуляции — витамины группы В, метионин, глюкозу, растворы электролитов, хлористый кальций, аминокислоты, белковый препарат, полиглюкин, кровезамещающую сыворотку.

При ошибочном подкожном или внутримышечном введении, а также в случае передозировки целесообразен холод на 6—10 ч на место введения, разрез места поражения с повязкой из гипертонического раствора хлорида

натрия. Место разреза следует обработать 0,5 %-ным раствором новокаина (5—20 мл), 0,1 %-ным раствором адреналина (0,3 мл).

Успех лечебных мероприятий во многом зависит от быстрого и своевременного введения лекарственных средств.

Антидотная терапия хронических интоксикаций имеет свои особенности, так как в этих случаях развивается прочная связь лекарственных препаратов со структурами клеток и тканей. Лечение хронических отравлений должно проводиться с учетом воздействия на поступивший в организм, препарат и продукты его метаболизма антидотами.

В период лечения животных необходимо обеспечить их легкоусвояемыми кормами, хорошим, без ограничения питьем, что особенно важно при поражении пищеварительного тракта.

Профилактика осложнений после применения лекарственных средств складывается из четкого соблюдения правил применения и обращения с ними, исходя из Санитарных правил по хранению, транспортированию и применению ядохимикатов в сельском хозяйстве, утвержденных Министерством здравоохранения СССР 10 июня 1975 г., а также существующих наставлений.

Пестициды нужно держать в условиях, исключающих контакт с ними животных и загрязнение окружающей среды. Не следует допускать складирования кормов в одном помещении с ядохимикатами. Транспортировка ядохимикатов должна осуществляться в специальной таре. Необходимо также знать, что после применения различных пестицидов в растениеводстве существует определенный срок, в течение которого эти культуры нельзя скормить животным. Контроль за недопущением накопления ядохимикатов в сельскохозяйственной продукции, используемой на корм животным, возложен (на основании приказа МСХ СССР № 60 от 12 марта 1965 г.) на ветеринарные лаборатории. Имеются рекомендации по предельно допустимым остаточным количествам пестицидов в кормах для сельскохозяйственных животных.

Нельзя кормить животных или сдавать на комбикормовые заводы протравленное зерно. Ветеринарные специалисты должны хорошо знать правила работы с ядохимикатами, меры личной безопасности и противодействия. Требуется также обращать внимание на расположенные вблизи животноводческих помещений предприя-

тия химической, металлургической, текстильной и других видов промышленности, которые могут быть потенциальными источниками отравлений животных отходами производства.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ветеринарной практике нередко одновременно назначают несколько лечебных препаратов с целью усиления и расширения действия одного другим, предупреждения развития лекарственной устойчивости, а также для смягчения побочного действия основного препарата.

Комбинацию лекарств подбирают на основе анализа их воздействия на возбудителя того или иного заболевания, их фармакокинетики, фармакодинамики и переносимости. Вместе с тем расчеты предполагаемого комбинированного действия препаратов не могут быть абсолюто точными, поскольку при сравнении эффективности разнородных соединений очень часто приходится иметь дело не только с количественными, но и с существенными качественными характеристиками. Например, диуретики усиливают проявление токсического действия наперстянки. Совместное применение лекарственных препаратов в ряде случаев ведет к образованию несовместимости. Различают физическую, химическую и фармакологическую несовместимость.

Физическая несовместимость. Большое значение приобретает физическая несовместимость при использовании в ветеринарной практике кормовых лекарственных смесей. Равномерное их смешивание возможно лишь при высокой дисперсности, где отдельные молекулы распределяются под влиянием собственной скорости или их электрического заряда. Важное значение имеют способ перемешивания, а также физико-химические свойства компонентов. Для разработки оптимальных процессов смешивания предложены статистические методы. В частности, проводят определение средних арифметических величин двух или трех компонентов (X), их среднюю ошибку (σ) и коэффициент вариации (V), который находят по формуле $V = \frac{\sigma}{X} \cdot 100 \%$. Установлено, что чем меньше коэффициент вариации, тем лучше компоненты поддаются смешиванию. Вместе с тем при статистическом анализе следует учитывать: колебания полученных данных в ре-

зультате систематических погрешностей, остающихся постоянными или закономерно изменяющимися при повторных измерениях одной и той же величины; размеры частиц, они должны подчиняться закону нормального распределения, т. е. распределение опытных данных должно соответствовать кривой Гаусса; метод взятия проб, он должен быть случайным, а количество взятых проб характеризовать всю серию.

С увеличением пропорции смешиваемых компонентов уменьшается точность дозировки. Однако смешиваемость зависит не только от отношения препарата к корму, но и от количества частиц. Например, при среднем диаметре частиц 0,1 см, их числе 32, коэффициенте вариации 17,72 и плохом смешивании в 68 % случаев из 100 соотношение препарата и корма составляло 250 ± 44 мг/кг, в 8 % - 338 и в 2,5 % случаев — 382 мг/кг корма.

Для наилучшей гомогенности следует определять объем предварительной смеси, вид и способ добавления к основной массе корма. Нужно также учитывать, что отдельные частицы, а порой и целые классы частиц могут препятствовать смешиванию. Плохо перемешиваются шрот и экстракт сои.

Наличие электростатических зарядов у частиц лекарственных препаратов вызывает их прилипание к стеклу или деревянным поверхностям. Гладкая поверхность частиц способствует разобшению компонентов смеси. Слишком выраженная шероховатость благоприятствует накоплению влаги, жира и др. Многие физические факторы оказывают большое влияние на смешиваемость, например, холин-хлорид отличается высокой гигроскопичностью, повышенная температура хранения способствует росту микрофлоры и химической активности компонентов премикса. Теплая погода отрицательно влияет на стабильность лечебных премиксов. Известно, что соли двух- и трехвалентных металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}) могут реагировать с лекарствами, образуя нерастворимые и невосстанавливаемые комплексы.

В ряде случаев несовместимость определяется концентрацией добавок. Так, добавка 50 г холин-хлорида к 500 г премикса, содержащего прокаин-пенициллин, ведет к потере активности антибиотика на 20 % в сутки. Уменьшение содержания холин-хлорида с 50 до 30 г на 500 г премикса сопровождается потерей активности пенициллина на 15—20 % в месяц.

Многие препараты лучше сохраняются при определен-

ных значениях pH, например, аскорбиновая кислота — при 2,9—3,4; биотин — 6,0—7,0; пантотенат кальция — 5,0—7,0; холин-хлорид — 4,6; фурадонин — 8,9—9,8; хлорамфеникол (левомицетин) — при 6,0—7,5.

Классификация несовместимых химических сочетаний препаратов. Разрешено брать за основу тип химической реакции (окислительно-восстановительные процессы, реакции обменного разложения, нейтрализации, гидролиз и др.). В частности, в водных растворах лечебных препаратов могут протекать реакции по типу гидролиза простых или сложных эфиров (что зависит от pH) с образованием солей из кислот и щелочей.

Для практического применения удобна классификация сочетаемости препаратов по визуальным признакам протекающих реакций, а их внешнее проявление характерно для лекарств в результате разных химических реакций. К внешним изменениям относятся: образование осадка; изменение цвета; изменение запаха и выделение газов; изменения, протекающие без видимых внешних признаков.

В лекарственных смесях часто имеют место процессы окисления-восстановления, например кислород воздуха приводит к прогорканию жиров, которые превращаются в перекиси. Это касается в основном жирорастворимых витаминов А, В и Е. Наличие в лекарственных смесях витаминов К, Е, глюкозы, двух- или трехвалентного железа, йодатов-йодитов, меди, аскорбиновой кислоты (ангидрида аскорбиновой кислоты), цистин-цистеина, обладающих свойствами восстановителя, приводит к потере качества премиксов.

Показателем химической несовместимости препаратов могут служить следы сульфитов, двуокиси серы и серной кислоты на лигниновой бумаге, используемой, например, для упаковки ампролиума или тиамина. Появление следов на упаковке говорит о потере антикоксидантной активности данного препарата. Тетрациклин с разными анионами, катионами, а также нейтральными веществами образует хелатные комплексы, в результате чего ухудшается резорбция и активность. Антагонистами стрептомицина, неомицина и нитрофуранов в лечебных премиксах являются ионы магнезии, меди, марганца, кобальта, цинка и железа. Наличие казеина кальция в премиксах приводит к потере активности тетрациклина. Смешивание сульфаниламидных препаратов, антибиоти-

ков и кофеина с молоком сопровождается снижением их активности за счет связи с белком.

фармакологическая несовместимость препаратов.

Введение препаратов одновременно в организм или раздельно может проявляться взаимодействием или конкуренцией в период всасывания, в момент связывания с белками крови или специфическими рецепторами, а также влиять на выделение соединений с мочой.

Химический антагонизм может осуществляться на разных уровнях, в частности, на уровне рецепторов, например, ацетилхолинз* **атропин; гистамин^ антигистамин; сульфонамид ^** парааминобензойная кислота.

На обмен и действие лекарств (при наркозе) влияет алкоголь. Он изменяет их всасывание, взаимодействие с рецепторами, биотрансформацию и выделение. Изменение pH жидкостей организма также трансформирует эффекты лекарств. Так, алкализация мочи (pH 7—8) с помощью NaHCO_3 усиливает выделение слабых кислот (салицилатов и фенobarбитала), а снижение pH мочи с помощью H_2NCl ускоряет элиминацию щелочных лекарств, например фенамина.

Пептидные гормоны (АКТГ, инсулин), а также некоторые другие пептиды (калликреин, вазопрессин, ангиотензин и др.) ускоряют прохождение через клеточные мембраны салицилата натрия, аминазина и других лекарств, потенцируя тем самым их фармакологическую активность.

К лекарствам широкого спектра взаимодействия относятся вещества с отчетливой токсичностью на печень и почки, а также на антикоагулянты, салицилаты, фенотиазины, барбитураты. Необходимо также помнить, что лечебные препараты могут взаимодействовать с кормом, причем это проявляется на всех стадиях: в желудочно-кишечном тракте, при всасывании, распределении в органах, выделении. Так, салицилаты влияют на процессы окислительного фосфорилирования и блокируют энергетические реакции, что может приводить к глюкозурии, повышению распада белков. Барбитураты индуцируют микросомальные ферменты, повышают скорость внедрения аминокислот в белки, ухудшают усвоение фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

Химическое взаимодействие с инактивацией одного из компонентов отмечают между салициловой кислотой и железом, медью, тетрациклином и кальцием, железом. Действие барбитурата натрия ослабляется предваритель-

ным введением (в течение одной недели) прогестерона тестостерона, дексаметазона или преднизолона. Установлено, что у кроликов при одновременном введении внутрь салициловой кислоты и пяти различных сульфаниламидных препаратов уровень в крови сульфадиметоксина и сульфизоксазола, обладающих способностью хорошо связываться с альбуминами крови, значительно снижается.

Приводим обобщенные результаты несовместимости фармакологических средств (И. С. Чекман, 1980) с некоторыми дополнениями (табл. 3).

Таблица 3

Несовместимость лекарственных средств

Взаимодействующие лекарства		Признаки несовместимости и их причины
1		2
Адреналина гидрохлорид	Перекись водорода, колларгол, протаргол	Окисление (окрашивание в красный цвет) адреналина
	Соли серебра, фурацилин, хинина гидрохлорид	Разложение препарата
	Сульфаниламиды	Окисление в щелочной среде, изменение цвета растворов
	Сердечные гликозиды	Ослабление действия гликозидов
Акрихин	Щелочи, азотнокислое серебро, йод, калия перманганат, примакхин, хиноцид	Образование осадков Замедляется выделение акрихина, повышается гемолитическое действие препаратов
Алкоголь этиловый	Альбумин, желатин Кальция перманганат, азотная кислота, сулема	Образование осадков Окисление
Прозерин, физостигмин	Антибиотики	Изменения свойств
	Деполаризирующие мышечные релаксанты (дитилин и др.) М-холинблокаторы (атропин)	Фармакологически несовместимы Изменения свойств
Апо морфина гидрохлорид	Соли тяжелых металлов, дубильные вещества, йодиды, хинин, натрия гидрокарбонат (5%-ный раствор)	Образование осадков

Продолжение

	1	
	Натрия салицилат (1%-ный раствор), ихтиол (10%-ный раствор), препараты ртути, сердечные гликозиды, йодистый калий	Фармакологически несовместимы
Атропина I сульфат	Щелочи, ихтиол, искусственный свинец, танин	Гидролиз, потеря активности
Витамин А	Кислоты Препараты щитовидной железы Неомицин, тетрациклин	Разрушение Угнетение действия гормонов Нарушение всасывания витамина
Тиамин (витамин B₁)	Танин, стрихнин, хинин, йод Никотинамид Пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (при введении в одном шприце)	Осаждение витаминов Разрушение витаминов Усиление аллергизирующего влияния витамина B₁
Рибофлавин (витамин B₂)	Йод, окислители Антибиотики широкого спектра действия Цианокобаламин (в одном шприце) Тиамин (в одном шприце)	Разложение витамина Ослабление действия витамина Разложение витамина B₂ Окисление тиамина и повышение его токсичности Разложение на свету
Пиридоксин (витамин B₆)	Окислители, соли тяжелых металлов Антибиотики широкого спектра действия Цианокобаламин (в одном, шприце) Кофеин	Антагонизм Разрушение витамина B₆ , накопление ионов кобальта Окрашивание растворов в желтый цвет
	Тиамин бромид	Усиление аллергических реакций
	Пенициллин	Снижение эффекта тиамина
Цианокобаламин (витамин B₁₂)	Рибофлавин, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, пиридоксин, кислота никотиновая Тиамин, кислота аскорбиновая (в одном шприце) Прозерин	Разрушение витамина из-за различия рН Окисление витамина B₁₂ В больших дозах витамин B₁₂ ослабляет действие прозерина

Кислота аскорбиновая (витамин С)	Неомицин, тетрациклин	Нарушение всасывания витамина	Гексаметилентетрамин (раствор)	Побурение раствора
	Колхицин	Разрушение витаминов	Стрептомицин	Инактивация стрептомицина вследствие окисления антибиотика
	Цианокобаламин, пиридоксин, никотиновая кислота (в одном шприце)		Анальгетики	Ослабление анальгезирующего действия
	Цианокобаламин, тиамин (в одном шприце)	Ослабление цианокобаламина	Адреномиметики	Ослабление действия на дыхание и сосуды
	Нитрат серебра	Окисление аскорбиновой кислоты	Неомицин, тетрациклин	Нарушение всасывания глюкозы
Эргокальциферол (витамин В)	Салицилаты, натрия гидрокарбонат, панкреатин	Образование отсыревающих смесей	Нистатин	Снижение эффективности нистатина
	Кофеин — бензоат натрия, гексаметилентетрамин	Образование сбивающихся в комок желтеющих смесей	Тетрациклин»	Снижение эффективности
	Кальция хлорид		Нистатин	Снижение эффективности нистатина
	Сульфаниламиды (в больших дозах), салицилаты, атропин	Фармакологическая несовместимость	Антацидные вещества, салицилаты	Увеличение вероятности образования язв в желудке
Токоферол (витамин Е)	Токоферол	Окисление токоферола	Антибиотики	Понижение сопротивляемости к инфекциям
	Препараты йода	Инактивация витамина	Сердечные гликозиды, диуретики, стимуляторы центральной нервной системы	Усиление основных фармакологических свойств препаратов
Кислота никотиновая (витамин РР)	Неомицин, тетрациклин	Нарушение всасывания витаминов	Кислоты, соли кальция, магния, свинца, серебра, железа, хлориды, соли алкалоидов	Образование труднорастворимых соединений и осадка
	Соли тяжелых металлов, препараты железа, серебра, окислители	Разложение и инактивация	Бромиды, йодиды, хлориды, натрия тетраборат	Коагуляция соединений
Витамин К	Тиамин, пиридоксин, цианокобаламин (в одном шприце)	Разрушение витаминов	Кальция глюконат	Выпадение осадка
	Гидрокарбонат натрия	Разложение препаратов	Этиловый спирт, карбонаты, салицилаты, сульфаты, фосфаты, кислота ацетилсалициловая, тетрациклины	
	Сулема, квасцы, танин, нитрат серебра	Образование осадков	Сердечные гликозиды	Усиление кардиотонического эффекта
Гексаметилентетрамин	Кислота аскорбиновая, натрия гидрокарбонат, глюкоза, сахар	Отсыревание смеси	Соли тяжелых металлов и алкалоиды	Образование нерастворимых йодидов
	Сульфаниламиды	Противоположное действие на свертываемость крови	Перекись водорода, нитрит натрия	Окисление с выделением свободного йода
	Анти коагулянты	Инактивация гексаметилентетрамина	Соли тяжелых металлов, папаверина гидрохлорид, соли других алкалоидов	Образование осадка. Инактивация алкалоидов
Глюкоза	Кислоты	Разложение с выделением формальдегида	Калия йодид	Образование осадка. Инактивация алкалоидов
	Дубильные вещества, йод, соли тяжелых металлов	Образование нерастворимых в воде соединений	Калия и натрия бромид	Образование осадка. Инактивация алкалоидов
	Салицилаты, кислоты — аскорбиновая, борная, кофеин, сахар, глюкоза, антипирин	Отсыревание смеси	Калия перманганат	Разложение и образование взрывоопасной смеси

Продолжение

Кальция хлорид	Бромиды, йодиды, хлориды	Выделение свободных галлоидов
	Алкалоиды	Образование осадков
Камфора	Этиловый спирт, салицилаты, фосфаты, бензоаты, сульфаты, папаверина гидрохлорид, ихтиол, экстракт водяного перца жидкий	Образование осадков
	Тимол, антипирин, резорцин	Расплавление смеси
Колларгол	Резерпин	Усиление судорожного действия камфоры
	Йодиды, соли алкалоидов	Образование нерастворимых соединений
Кофеин-бензоат	Раствор натрия хлорида, раствор гексаметилентетрамина, квасцы, новокаин	Коагуляция колларгола
	Электролиты, спирт	Коагуляция препарата
Пенициллин	Папаверин	Выпадение в осадок папаверин-бензоата
	Пиридоксин	Окрашивание раствора в желтый цвет
Стрептомицин	Камфора, масляные растворы	Физическая несовместимость
	Квасцы, калия перманганат, танин (1%-ный раствор), препараты ртути	Образование осадка
Гепарин	Кислота ацетилсалициловая	Увеличение риска возникновения язв желудка
	Морфин	Ослабление анальгезирующего эффекта морфина
Эритромицин, тетрациклин	Резерпин	Фармакологическая несовместимость
	Спирт, глицерин, окись цинка, глюкоза	Уменьшение действия кофеина
Эритромицин, тетрациклин	Гепарин	Гидролиз и инактивация антибиотика
	Соли тяжелых и щелочно-земельных металлов	Образование труднорастворимых солей
Эритромицин, тетрациклин	Эритромицин, олеандомицин, тетрациклин	Образование осадка в течение 1 ч
		Уменьшение эффекта

Продолжение

Тиамин	Снижение антибактериальной активности
Пиридоксин	Снижение эффекта витамина
Тетрациклин	Снижение активности, усиление дисбактериоза
Кортизон (многократно)	Снижение концентрации антибиотика
Левомецетин	Ослабление эффекта. Возможно развитие аллергизирующих реакций, дисбактериоза
Неомицина сульфат	Повышение свертываемости крови. Токсическое действие на пищевой канал
Препараты йода, перекись водорода	Гидролиз и инактивация препарата
Натрия тиосульфат	Окисление антибиотика, снижение антибактериальной активности
Тетрациклины	Уменьшение активности
Тиамин бромид	Уменьшение активности
Пепсин	Инактивация пепсина
Танин, щелочно-реагирующие вещества, спирт (выше 30 %)	
Перекись водорода	Окисление и инактивация, взаимное разложение препаратов
Соли алкалоидов, бензилпенициллин, резорцин, соли серебра	
Адреналина гидрохлорид	Нейтрализация и окисление с изменением цвета раствора на розовый Или красный
Пиперазид	Отсыривание смеси
Антипирин, фенацетин, хлоралгидрат	
Полимиксин	Усиление ототоксического и нефротоксического эффектов
Неомицин, канамицин, мономицин	
Пенициллин	Ослабление химиотерапевтического эффекта
Стрептомицин	Ослабление химиотерапевтического и усиление нефротоксического эффектов
Сердечные гликозиды	Разрушение гликозидов
Эргокальциферол	Окисление витамина D
Нашатырный спирт	Взрывоопасные смеси
Соли алкалоидов, растворы электролитов, алкоголь	Коагуляция коллоидных частиц протаргола

Продолжение

	Адреналина гидрохлорид	Взаимное разложение и изменение цвета адренормиметика	
Ртуты дихлорид (сулема)	Арсенаты, бура, йодиды, фосфаты, оксалаты	Образование нерастворимых соединений ртути	
	Натрия нитрат, соли двухвалентного железа, спирт, мед, сахар, ихтиол	Восстановление до ртути и каломели	
	Альбумины, желатин, танин, метиленовый синий, алкалоиды	Образование осадка	
Салицилаты (натрия салицилат)	Дибазол	Образование осадка	
	Анальгин, бура, кислота аскорбиновая	Отсыревающие смеси	
	Кальция хлорид	Образование труднорастворимых соединений, выпадение осадка	Танин
	Щелочно-реагирующие вещества, ментол, сульфаниламиды, кортикостероиды	Взаимное разложение и образование осадка	
	Антикоагулянты	Синергизм	
	Аммония хлорид	Образование конкрементов в мочевыводящих путях	
Сахар	Гексаметилентетрамин, кислота никотиновая, панкреатин, рутин, эуфиллин	Отсыревание смеси	Терпингидрат
	Тетрациклин	Фармакологическая несовместимость	Тетрациклин
		Возможное развитие жировой инфильтрации печени и дисбактериоза	
Стрихнина нитрат	Натрия гидрокарбонат (5%-ный раствор)	Образование осадка	
Сульфаниламиды и их натриевые соли	Раствор адреналина	Окисление в щелочной среде, побурение раствора	
	Кислоты и кислотореагирующие препараты	Выпадение осадка	
	Соли алкалоидов	Несовместимость	
	Натрия гидрокарбонат	Осадок кислых соединений	
	Гексаметилентетрамин	Инактивация гексаметилентетрамина	
	Салицилаты	Усиление токсичности сульфаниламидов	Тетрамицин
	Фенацетин	Усиление гемолитических свойств	Феноптиазины
	Глауберова соль, тиосульфат натрия	Возрастание токсичности, снижение активности сульфаниламидов	

Продолжение

Новокаин	Уменьшение бактериостатического действия
Кальция хлорид, витамин К	Снижение свертываемости крови
Нитрофураны	Увеличение риска возникновения анемии и метгемоглобинемии
Препараты женских и мужских половых гормонов	Угнетение функции половых желез
Аммония хлорид	Предрасположение к почечнокаменной болезни
Глюкоза	Задержка всасывания, инактивация
Соли тяжелых металлов, алкалоидов, окислители (перекись водорода, калия перманганат)	Образование осадков, взрывоопасной смеси, разложение
Щелочи	Окисление и гидролиз
Белковые вещества	Осадок, разложение
Сердечные гликозиды	Образование труднорастворимых комплексов
Соли трехвалентного железа	Черно-синий осадок
Кислоты и щелочи	Разложение
Щелочно-реагирующие препараты, соли серебра, свинца	Разложение в растворах и инактивация препаратов
Препараты железа	Ослабление всасывания железа
Левомицетин	Возможно угнетение кроветворения и развитие дисбактериоза
Пенициллин	Снижение активности, усиление дисбактериоза
Стрептомицин	Уменьшение эффекта, возможно развитие жировой инфильтрации печени, дисбактериоз
Эритромицин	Гепатотоксичность
Витамины А, Т), Е, К, В ₁₂ , глюкоза	Нарушение всасывания препаратов
Стрептомицин	Возможна жировая дистрофия печени
Антибиотики	Увеличение гепатотоксичности
Противогистаминные средства	Усиление противогистаминного действия

Продолжение

	Инсулин	Уменьшение гипогликемии
	Курареподобные средства	Усиление действия миорелаксантов
	Холиномиметики	Уменьшение холиномиметического эффекта
	Серотонин	Уменьшение действия серотонина
Фурадонин	Антациды	Уменьшение активности фурадонина
Фурацилин	Окислители, восстановители Адреналин, новокаин, резорцин	Окисление, потеря активности Разложение с образованием неактивных соединений, окрашенных в розовый или бурый цвет
Фуразолидон	Эфедрин гидрохлорида, фенамин, этиловый спирт, антидепрессанты	Разложение с образованием неактивных соединений
Акрихин	Соли серебра и свинца, алкалоиды и вещества щелочного характера	Разложение
Бигумаль		
Монензин	Сульфахиноксалин, сульфалорпиразин, сульфаметазин, сульфадиметоксин, салиномицин, наразин, тиамулин, эритромицин, фуразолидон, тилозин	Уменьшение активности, повышение токсичности
Железодекстрановые препараты	Анаболики	Снижение эффективности
Неоцидол (диазинон)	Сульфат меди и цинка, едкая щелочь, СМС (стиральные моющие средства)	Разложение препарата

Таким образом, одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов требует тщательного анализа для предупреждения развития возможного осложнения у животных.

ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

В настоящее время для каждого нового препарата наряду с данными по фармакокинетике и фармакодинамике необходима информация и об остаточных количествах его в организме, так как наряду с полезными свойствами химиотерапевтических средств существуют и негативные. Накопление препаратов в продуктах животноводства нежелательно из-за их отрицательного действия на человека.

Содержание остатков препарата в организме зависит от его фармакокинетики и физико-химического состояния. Жирорастворимые вещества не выделяются через почки. Они обратно всасываются в кровь при циркуляции через мочевые канальца почек. Связывание препарата с белками сыворотки крови приводит к его задержке в органах и тканях. Для характеристики лекарства необходимо знать сроки их выведения из организма животного (период полувыведения) и интервал (коэффициент) безопасности. Естественно, период иолювыведения неоднозначный. Например, для гексахлорциклогексана он составляет 28 дней, хлорамфеникола — 21, сульфатметоксипирадизина — 12^ч, триметаприма — 4, витамина Е и селенита натрия — 7 дней, для метронидазола — 8 ч, клопидола (при однократной даче) — 10, а при многократной — 40—50, для фебндазола — 15 ч и т. д. Размер накопления в организме остаточных количеств препаратов зависит от вида продуктов животноводства. Препараты, введенные курам-несушкам в период формирования яйца (он составляет 8 дней), можно обнаружить в яйцах со 2-го до 8-го дня.

Для составления объективного представления об остаточных количествах соединений, необходимы специальные исследования, причем не реже одного раза в квартал. Среднегодовые данные не могут отражать состояние Дел, так как в разное время года животные получают неодинаковое количество лекарственных средств. Основные причины наличия остатков лекарств в продуктах Животноводства — недостаточные сведения о фармакокинетики и о последствиях вводимого в практику препарата.

В случаях определения остаточных количеств лекарств выделены три момента: доза, действие и время. Установить предельную дозу переносимости остатков для людей очень трудно, поэтому < сыты следует проводить

на животных в течение 6 месяцев с дальнейшей экстраполяцией данных на человека.

Для характеристики остаточных количеств предлагается понятие приемлемой концентрации, которую определяют по следующей формуле (Н. Нарке, 1981):

$$C = \frac{D \cdot B \cdot G}{8P} \cdot \frac{K}{U_{in} \cdot 28e}$$

где ДК — приемлемая концентрация остатка какого-либо вещества;
 B — доза препарата, безвредная для животных;
 G — количество потребленного животным корма в день;
 8P — фактор (коэффициент) безопасности;
 K — масса человека;
 U_{in} — потребляемое человеком количество пищи;
 28e — дополнительный фактор безопасности с учетом обменной массы тела.

Существуют лекарства, для которых нельзя пользоваться понятием «приемлемая доза». К ним относятся гормоны щитовидной железы.

Методическое определение остаточных количеств лекарственных средств в мясе животных требует выполнения следующих условий:

- определение безвредной дозы на животных;
- установление допустимой дозы для животного с учетом коэффициента безопасности;
- учет распределения остатков препарата в продукте и нормы потребления человеком этого продукта в день;
- определение периода полувыведения остаточных количеств (для чего сопоставляют переносимость препарата животными и его фармакокинетику).

В некоторых случаях остатки препаратов не представляют никакой опасности для человека, так как образующиеся при их биотрансформации продукты обмена содержатся в организме человека, например глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты. Вместе с тем при биотрансформации образуются атоксические и токсические продукты обмена, в частности, при назначении альбендазола в моче животных установлено 12 метаболитов, один из которых обладает эмбриотоксическим действием. Продукты обмена, обладающие тератогенным действием, установлены у парбендазола, оксфендазола, фебендазола, мебендазола, тиофонатэтила, циклобендазола.

При изучении биотрансформации фенотиазина, сульфаметазина, клопидола и диэтилстильбестрола выявлено, что самыми стойкими препаратами являются клопидол и

диэтилстильбестрол, но диэтилстильбестрол кумулируется в организме. Сульфаметазин быстро расщепляется и токсичен только для некоторых водных организмов (I. Soalз, 1976, М. 81гапг, №. ВгаоЧу, 1981).

Нитрофурановые препараты относятся к легкометаболизирующим веществам, быстро распределяющимся по органам и тканям животных с их разложением. Так, начальная скорость разрушения фурагина в течение 10 мин равна 14,51 ± 0,98 мкг/г ткани. В организме свиней фурагин через 6 ч после алиментарного введения не установлен. Препарат всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро метаболизирует за счет восстановления нитрогруппы с образованием либо 5-гидроксиламина, либо 5-аминопроизводного. Пути деградации нитрофуранов могут меняться как в зависимости от вида, возраста животного, условий окружающей среды, так и других факторов.

Существуют несколько методов определения содержания медикаментов в биологических объектах: хроматографический (тонкослойная, газожидкостная), спектрофотометрический (УФ- и ИК-спектрофотометрия, атомная адсорбционная спектроскопия, масс-спектрометрия) и химический. При атомной адсорбционной спектроскопии часто используют стабильные или радиоактивные изотопы с массой, отличной от массы наиболее распространенных атомов того или иного элемента. С помощью этих методов можно изучать не только фармакокинетику и структуру промежуточных продуктов, но и определять стереоспецифичность метаболитов и оптическую чистоту изучаемого препарата.

Чувствительность спектрофотометрического метода (при изучении остатков изометамидия) составляет: 1,0 мкг/мл сыворотки крови и 2—3 мкг/г тканей; газожидкостной хроматографии при изучении антгельминтиков — 0,01 мг/кг молока и 0,025—0,05 мг/кг тканей; радиоиммунного метода — 0,0003 мг/кг тканей. Обычно приемлемой считают ту методику, которая позволяет обнаружить остаточные количества препарата на уровне 0,01 мг/кг.

Из организма препараты выделяются разными путями и в неодинаковом количестве (табл. 4). Длительность задержки препаратов в организме животных колеблется от 1 ч до нескольких суток. В таблице приведены материалы в основном по антикокцидийным, трипаноцидным, пироплазмацидным и антгельминтным препаратам, т. е. по кото-

Таблица 4
Выведение некоторых медикаментов из организма животных

Препарат	Объем выведения, %	Сроки выведения, сут	Путь выведения
Робендин (куры)	12,5-13,7 47,5-49,3	1 1	Моча Помет
Метронидазол (свиньи)	66,6	Не сообщается	Фекалии
Этидий (КРС)	80-90 3-4	4 9-10	Моча, фекалии Фекалии
Беренил (КРС)	44 21	7 7	Моча Фекалии
Фенотиазин (овцы)	79,7-94,3	3	Фекалии, молоко, желчь, моча
Пентамидин (КРС)	Не сообщается		Моча
Метилхлорпиндол (куры)	90	2	Помет
Панакур (фебендазол)	77	0,6 (по другим данным, из мяса — через 14, из молока через — 3)	Фекалии

Примечание. КРС — крупный рогатый скот.

рым информация на остаточные количества очень важная, но недостаточная.

Исследованиями установлено, что левамизол (нилверм) выделяется из молока и мяса соответственно через 1 и 3 дня; тиофонат — через 3 и 7; фебентал — через 2 и 8; альбендазол, оксифендазол — через 3 и 14; парбендазол выделяется из мяса — через 6; мебендазол и диамфинетид — через 7; оксиклозанид — через 14; рафоксанид — через 28 дней.

Концентрация парбендазола, назначенного овцам в дозе 45 мг/кг массы тела алиментарным путем, достигла пика в плазме крови приблизительно через 6 ч. Только 26 % препарата выделялось с мочой с содержанием семи метаболитов.

При даче ипронидазола индейкам в дозе 0,00625 % в течение 12 недель наличие препарата в крови составляло 75,1—83,3%, его метаболита (1-2с1-триметил, 5-нитроимидазол-2-метанол) — 69,0 — 72,8; в мышцах — соот-

ветственно 90,4-100,3; 71,5-74,3%, в почках - 46,0-46,8; 67,5-82,8%; в печени - 76,3-84,2; 80,7-92,5%; в коже и жире - 71,3-86,2; 75,9-81,9 %.

При изучении адсорбции, распределения и экскреции пирантела тартрата (14_с и 3_н) при алиментарном его назначении у овец, свиней, собак выявлено, что с мочой у свиней и собак выделяется 34—40 % препарата, у овец в неизменном виде — до 60 %. Определено образование метаболитов (цис-изомеров) этого медикамента.

При даче фебендазола (панакура) свиньям через 24 ч в организме животных обнаружены помимо препарата два метаболита (в головном мозге и легких — 0,76—1,26 мг/кг), через 72 ч их концентрация, за исключением головного мозга, снизилась.

При опрыскивании овец 0,05 %-ным раствором себацила (фоксима) через 14 дней препарат установлен в жировой ткани в количестве 0,08 мг/кг, в то время как у крупного рогатого скота (при обработке 0,1 %-ным раствором себацила) определяли лишь его следы в жировой ткани.

Рядом исследователей приведены данные (табл. 5) по содержанию некоторых препаратов в органах и тканях сельскохозяйственных животных (Л. Байранова, 1979; Б. Угаете et al., 1980; В. ЗасоЪз et al., 1982, и др.).

Таблица 5
Содержание некоторых препаратов в органах и тканях животных

Препарат	Время исследования после дачи препарата, сут	Место отложения	Содержание препарата, мкг/г
		Кровь	0,28
		Печень	2,95
		Почки	1,70
		Сердце	0,36
		Легкие	0,74
		Головной мозг	0,15
		Мышцы	0,21
		Жир	0,37
		Кости	0,32
		Кровь	0,08
		Печень	0,23

Продолжение

Продолжен'

1	2	3	4
	12	Почки	0,09
	12	Сердце	0,07
	12	Легкие	0,10
	12	Головной мозг	0,06
	12	Мышцы	Отсутствует
	12	Жир	»
Арприноцид (куры)	0,3	Кости	0,001
		Печень	0,001
	1		0,004-0,0005
	3		0,00017-0,00033
	4		0,00012-0,00014
	5		0,0001 -0,00025
	6		0,00008-0,0001
	7		0,00006-0,00016
	8		0,0006-0,00009
	9		0,00005
Изометамидиум (КРС)	84		6,78
	84	Почки	3,26
	84	Мышцы	Отсутствует
	84	Селезенка	»
Беренил	0,1	Кровь	1,1
	0,1	Тканевая жид- кость	0,2
Довеникс (нитро-ксинил):	6	Сыворотка крови	0,04-0,07
овцы	58	То же	0,0005-0,001
телята	15	Мышцы	0,0005
	15	Кровь	0,05
	35	»	0,001
Фебендазол (свиньи)	4	Молоко	0,0001
(получали препарат в дозе 75 мг/кг)	1	Жировая ткань	0,005
	1	Печень	0,003
	1	Почки	0,002
	1	Легкие	0,0006
	1	Мышцы	—
	1	Головной мозг	0,0025
	10	Печень	0,0006
	10	Мышцы	0,0005
Оксиклозанид (КРС)	5	Молоко	0,00001 -0,00002
Бромфенофос (КРС)	5	4	0,00001-0,00002
Оксифендазол (овцы)	4	Жир овец	0,0001 -0,00003
	7	То же	0,000005-0,000006
Фенотиазин (овцы)	24	Печень	0,00005-0,00035
	24	Почки	0,00015-0,002
	24	Мышцы	0,00005
	24	Жир	0,00003-0,00005
	2	Печень	0,00005-0,0002
	2	Почки	Не установлено

	2	Мышцы и жир	0,00005
Циазон (овцы)	2	Сыворотка крови	0,0002-0,00002
(в дозе 40 мг/кг)	2	Мозг	0,00052
	2	Печень	0,0003
	2	Мышцы	0,0002
	2	Легкие	0,0001
	2	Почки	0,0002
	2	Сердце	0,0001
	2	Моча	0,0005
	2	Фекалии	0,0003
Гексихол (овцы)	2	Мозг	0,0017
	5	Сердце	0,0019
	5	Почки	0,0013
	5	Желчный пузырь	0,007
	20	Печень	0,0001
	40	Паренхиматозные органы	следы
	40	Жиропот	0,0007
	2	Печень	0,00004-0,00009
Клопидол (у телят при его даче в дозе 10 мг/кг массы тела)			
Ампролиум (куры)			0,009
Левамизол у коров		Молоко	0,00001
Парбендазол (у овец при даче 100 мг/кг алиментарным путем)		Ткани	0,0001
Рафоксанид (овцы)	28	Легкие	1,5
	28	Печень	0,2
	28	Жир	0,64
	28	Почки	0,07
	28	Селезенка	1,6
	28	Мышцы	0,2
	40	»	Следы
Фуразолидон (свиньи)	2	Почки	2165
	2	Печень	1455
	2	Щитовидная железа	1415
	2	Желчь	860
	2	Кровь	345
	2	Мышцы	315
	2	Жир	135
	14	Печень	3,8
	14	Почки	3,9
	28	Печень	2,4
	28	Почки	1,1
Имидокарб (КРС)	84	Печень	0,55-0,84
	84	Почки	0,51-2,26
	84	Мышцы	0,02-0,03
Дурсбан	20	»	0,00003

Продолжение

1	2	3	4
Фенасал	20	Внутренний жир	0,0002
		Печень	0,00003
		Почки	0,000004
		Сердце	0,000006
		Селезенка	0,000002
		Мышцы	0,000007
		Фекалии	0,002
		30 Печень	Отсутствует
		30 Почки	»
		30 Селезенка	»
		30 Мышцы	0,0000009
		30 Сердце	0,000002
		30 Фекалии	0,001
			Печень
Тивидин (аналог пирантела тар-трата)		Почки	0,0005
		Мышцы	0,0003
		Жировая ткань	0,00019
		Фекалии	0,002
		5 Печень	0,0002
		5 Почки	0,0002
		5 Мышцы	0,0001
		5 Жировая ткань	0,0001
		5 Фекалии	0,0003

Для многих лекарственных препаратов разработаны допустимые остаточные количества в кормах для сельскохозяйственных животных. Такой перечень для пестицидов утвержден Главным государственным ветеринарным инспектором СССР 17 мая 1977 г. и согласован с Министерством здравоохранения 31 марта 1977 г. (табл. 6).

Таблица 6

Предельно допустимые остаточные количества пестицидов в кормах для сельскохозяйственных животных

Пестицид	Молочный скот, яйценоская птица		Откормочные животные и птица	
	допустимые остаточные количества (ДОК), мг/кг			
Альдрин (дильдрин)	Не допускаются		Не допускаются	
Антио	2,0		2,0	
Атразин	1,0		1,0	
Бутифос	3,0		3,0	
Валексон	—		0,6	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,05		0,2	
Гептахлор (эпоксид гептахлора)	Не допускаются		Не допускаются	
Д "I" (сумма изомеров и стаболитов)	0,05		0,05	

Продолжение

1	2	3	4
2,4-Д (все производные)		0,1	0,6
Динитроортокрезол	Не допускаются		Не допускаются
Дурсбан		0,2	0,2
Карбофос		2,0	5,0
Метафос	Не допускаются		0,5
Метилмеркаптофос		1,0	1,0
Метилнитрофос		1,0	2,0
Мышьяксо-держащие препараты	Не допускаются		Не допускаются
	Учитывается естественное содержание мышьяка в кормах до 1,0 мг/кг		
Неорганические бромиды		35,0	35,0
Полихлоркамфен	Не допускаются		0,25
Полихлорпинен		То же	0,25
Роданистый натрий		»	0,5
Ртутьсодержащие препараты		»	Не допускаются
	Учитывается естественное содержание ртути в зеленых, сочных кормах, в зернофураже — не более 0,02 мг/кг, в комбикормах, содержащих рыбную муку,— не более 0,05 мг/кг		
Севин		1,0	1,0
ТМТД	Не допускаются		Не допускаются
Сероуглерод		10,0	10,0
Трихлорметафос-3		2,0	2,0
Фосфамид		2,0	2,0
Фталофос		1,0	2,0
Хлорофос		1,0	3,0
Четыреххлористый углерод		50,0	50,0

Разработаны также предельно допустимые остаточные количества пестицидов в пищевых продуктах и методы их определения (утверждены 24 марта 1977, № 1735). Ниже приводятся рекомендации по убою животных после применения некоторых (табл. 7) химиотерапевтических препаратов (К. ВЬГ, 1982).

Таблица 7

Рекомендации по убою животных после применения некоторых препаратов

Препарат	Коммерческое название препарата	Доза препарата, мг/кг	Срок исключения из рациона до убои, дн.
Морантел тартрат	Банминт	10 000	30
Бухинолят	Бонаид	82,5	0
Клопидол	Койден	125	0

Продолжение

1	2	3	4
Декоквинат	Декокс	30	0
Фуразолидон	Дисзон	НО	5
Фурадонин		3-5	5
Фуразолин		5	4
Монензий натрия	Кобан	99	3
Неквинат	Статил	20	1
Никарбазин	Никарб	80-200	4
Нигидразон	Нидрафур	110	5
Робендин-гидро-хлорид	Робенц	33	6
Сульфахиноксалин	Сульфахиноксалин	125-500	5
Зоален	Зоамикс	125	0
Пиперазин	Пиперазин	110	0
Сульфадиметоксин		50-200	10
Сульфадимезин		300-25 000	5
Сульфапиридазин		50-500	10
Сульфапиридазин-натрия		27-75	10
Сульфален		20-100	10
Сульфамонетоксин		50-500	10
Этазол		300-25 000	5
Сульгин		300-25 000	3
Этоний		5-10	3
Мышьяксодержащие препараты			24
Робендин		И	5
Ивомек		0,2	21

Таким образом, вопросы остаточных количеств препаратов в биологических объектах и их отрицательного действия на живые организмы взаимосвязаны. Разумеется, нужны сведения о разложении препаратов до безвредных продуктов обмена в разных условиях хранения и обработки. В ветеринарной практике предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с коротким периодом полувыведения.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

При осуществлении профилактических мер в борьбе с различными заболеваниями сельскохозяйственных животных, особенно с инфекционными, рационально различать стратегию и тактику проводимых мероприятий.

Стратегия проводимых мероприятий против возбудителей инфекционных заболеваний подразумевает разработку общих мер для ликвидации вспышки в указанном хозяйстве или районе, в то время как тактика предопределяет комплекс лечебных процедур для конкретного животного.

Необходимо отметить, что в настоящее время развивается тенденция к пересмотру общей стратегии борьбы с вредными для жизни животных организмами. Наиболее принципиальные изменения в подходе к задачам борьбы с вредителями заключается в следующем. Вредные организмы перестают рассматриваться как внешние, препятствующие в том или ином отношении эксплуатации животных факторы, которые требуется ограничить или уничтожить любыми средствами и методами на основании достижений современной технологии.

В настоящее время вредные организмы все чаще рассматриваются как составная часть тех или иных экологических систем большего или меньшего масштаба: от разводимых в хозяйствах разного типа популяций сельскохозяйственных животных с комплексом связанных с ними паразитов и симбионтов до крупных природных биогеоценозов различных типов в разных природных зонах.

В современных условиях задача состоит в том, чтобы максимально ограничить наносимый тем или иным вредным видом ущерб при минимальных нарушениях экологической стабильности и внесении в природные системы чужеродных физиологически активных веществ.

Прежде чем приступить к разработке и более широкому применению комплекса мероприятий по борьбе с паразитом, необходимо четко представлять их конечные результаты, т. е. требуется выяснить, до каких пределов должна быть снижена численность вида в тех или иных условиях, чтобы затраты сил и средств были оправданы с точки зрения не только прямого производственного эффекта, но и результатов побочных воздействий на окружающую среду. Например, в опытах с двумя паразитами Тгурапозота (Т. Ытз и Т. айШш) установлено, что при умеренной инвазии этими паразитами белые крысы растут более интенсивно, чем незараженные. Локализация у кроликов Е. шЪезИпаНз и Е. кгеЗЫие сопровождалась повышением у них резистентности. При определении наносимого ущерба каким-либо видом паразита выясняются связи как функции его численности, так и умение давать хотя бы краткосрочные прогнозы из-

менений количества. В настоящее время определено, что нецелесообразно проводить лечебные обработки свиней-балантидионосителей, взрослых кур и кроликов-кокцидионосителей, крупного рогатого скота — носителей тейлерий, овец — носителей бабезий, лошадей — нутталионистелей и др.

В ветеринарной практике широкое распространение получила концепция девастации, т. е. искоренение любыми средствами паразитических видов. Действительно, в отношении ряда высокоспециализированных паразитов такой подход вполне оправдан. Вряд ли следует сохранять, например, возбудителей тейлериоза, бабезиоза, лейшманиоза, случной болезни, чесоточных клещей или оводов сельскохозяйственных животных и т. д. Важно каждый раз иметь твердую уверенность, что выведение из биоценозов того или иного вида не может существенно отразиться на стабильности экологической системы, в которой он существует.

И. С. Судариков и др. (1976) показали, что общая биомасса церкарий трематод, поступающих в водоемы из зараженных моллюсков, за один вегетационный сезон может достигать и даже превышать биомассу хозяина, т. е. моллюска. Биомасса зараженных моллюсков исчисляется десятками и даже сотнями килограммов на 1 га. Установлено также, что церкарий служат пищей для ряда водных животных.

В основу стратегии борьбы с паразитическими организмами в настоящее время должна быть положена концепция, согласно которой уровень и динамика численности популяций животных, с одной стороны, и паразитов, с другой, определяются регуляторными механизмами внутривидовых отношений, биоценозическими взаимосвязями, особенностями жизненных циклов паразита и хозяина, факторами внешней среды и т. д. В эти взаимоотношения вмешивается человек, проводя лечебные и профилактические обработки заболевших домашних животных, декарнизацию и другие методы воздействия на их биотопы, однако эти регуляторные механизмы работают по принципу отрицательной обратной связи. В частности, эту связь легче заметить у паразитов и животных организмов одного трофического уровня. Например, домашние животные и токсоплазмы, лямблии; животные и балантидии и другие, для которых характерно стремление к установлению неантагонистических взаимоотношений с животными-хозяевами. Сложнее определить

отрицательную обратную связь у паразитов-организмов разного трофического уровня: кровопаразиты в стадии спорозоитов — членистоногие переносчики — организм хозяина животного. В первом примере влияние организма животного на паразита прямое, а во втором — опосредованное через организм переносчика.

Для иллюстрации можно привести следующие примеры: максимальная зараженность овец бабезиями приходится на весенне-летнее время, что объясняется выгоном на пастбище животных, не имеющих иммунитета, появлением клещей-переносчиков и некоторым снижением резистентности взрослого скота. Но уже к концу лета отмечается уменьшение числа больных животных и паразитемия у них устанавливается на низком уровне до следующей весны. В данном случае имеется, по нашему мнению, ряд регуляторных механизмов, работающих по принципу отрицательной обратной связи и обеспечивающих по мере роста числа овец, переболевших бабезиозом, соответствующие изменения численности кровопаразитов в клещах-переносчиках в сторону уменьшения.

Гибель значительного количества клещей (до 90%) выявлена В. гшсгоИ на 5—7-й день при их питании на животных, являющихся донорами (В. Ыҫепппа, В. аг^еп-Ипа). Отмечена также гибель части зараженных клещей (Б. пИепз) при их питании на лошадях, у которых паразитемия Р. саБаШ составляла 0,3 %.

Как известно, зараженность разных видов домашних животных паразитическими простейшими неоднородная, что объясняется различной жизнеспособностью инвазионных паразитов, разнообразием в поведении хозяев, их общей и специфической устойчивостью и т. д. Если провести анализ числа видов паразитических простейших, обнаруженных у сельскохозяйственных животных, то обращает на себя внимание наибольшая инвазированность крупного рогатого скота (паразитических простейших с моноксенной специфичностью), у которого описано около 24 видов, у овец — 14, у свиней — 11, у лошадей — 5 и т. д. Это, возможно, связано с наличием определенных глубоких механизмов, обуславливающих неодинаковое распределение питательных ресурсов между популяциями сельскохозяйственных животных (Б. А. Тимофеев, 1986).

Стратегия борьбы с паразитами будет неоднозначна, и она определяется конкретными целями. Если будет поставлена задача максимального уменьшения численности, вплоть до ликвидации вида паразита на больших

территориях, то возможно применение принципа интегрированной борьбы, т. е. уничтожение паразитов во всех, стадиях и формах развития всеми доступными средствами.* Они будут приводить к максимальному снижению численности популяции в существующем и в следующем поколении. Например, уничтожение кровопаразитов в организме сельскохозяйственных животных с помощью различных химиотерапевтических средств и борьба с их переносчиками (членистоногими) путем проведения агролесомелиоративных мероприятий и с помощью дезакаризации. Если требуется уничтожить только одну из стадий паразита, то борьба осуществляется с учетом специфики этой стадии. Например, борьба с эймериозами сельскохозяйственных животных планируется в основном с пролиферативными формами этих паразитов, локализующихся в организме животного. Используют различные антикокцидийные препараты, способные уничтожить или подавить жизнедеятельность этих стадий паразитов.

На выбор стратегии также оказывает влияние ассортимент имеющихся на данный момент средств борьбы и экономические аспекты их применения в тех или иных условиях.

С каждым годом в отдельных странах увеличивается список химических веществ и масштабы их применения. С 1962 г. в США ежегодно обрабатывалось ядохимикатами около 40 млн. га земель, что составляет 5 % от общей площади страны. Основная часть обработок приходится на сельскохозяйственные угодья. Борьба проводится главным образом против переносчиков малярии на территории, составляющей 2 % от общей обрабатываемой площади (Л. Д. Воронова, И. Г. Горина, 1967).

В Канаде ассортимент пестицидов разнообразен и насчитывает свыше 1000 наименований. В сельском хозяйстве Англии используется более 100 различных химических соединений, в том числе более 40 инсектицидов и акарицидов, около 25 фунгицидов и протравителей семян и около 40 гербицидов и регуляторов роста (Н. Н. Мельников, 1964).

В 1986 г. в нашей стране на 1 га пашни, обработанной химической защитой, пришлось в среднем по 2 кг пестицидов (1,4 на душу населения). К 1990 г. это количество должно увеличиться вдвое. Уже сейчас есть районы, где их применение достигает 230 кг на 1 га. В отличие от всех других загрязнителей биосферы пестициды специально вносятся в окружающую нас природную

среду. При этом 97—99 % инсектицидов и фунгицидов и 60—95 % гербицидов даже при строгом соблюдении всех регламентов их применения не достигают объектов подавления и попадают в почву, воздух и водоемы (А. В. Яблоков, 1987).

Дополнительно к этим сведениям согласно плану противоэпизоотических мероприятий ветеринарные специалисты регулярно проводят профилактические и лечебные обработки сельскохозяйственных животных различными препаратами химической структуры: пестицидами, антигельминтиками, репеллентами, пироплазмацидами и антикокцидийными и др. Их широкое использование сопровождается развитием следующих нежелательных реакций. Во-первых, у паразитов возникает резистентность к тем или иным медикаментам, в частности, отмечено появление устойчивых штаммов эймерий к химкокциду, аскарид — к пиперазину-адипинату, Нутеполерпз папа к фенасалу, трипаносом — к наганину. Описана устойчивость у 122 видов членистоногих, у 60 видов — вредителей сельскохозяйственных культур, у 62 — переносчиков болезни человека и животных (К. Вгоп, 1960) к фосфорорганическим и хлорорганическим соединениям. Во-вторых, происходит загрязнение окружающей среды. Если фосфорорганические препараты легко деградируют во внешней среде, то для хлорорганических соединений характерна высокая стабильность. Повторные обработки из года в год одними и теми же медикаментами приводят к их накоплению в окружающей среде и нарушению естественных связей в биоценозах. Например, в нашей стране каждую овцу ежегодно 4 раза обрабатывают против чесотки гексахлорано-креолиновой смесью (расход на голову гексахлорана технического составляет 38 г, креолина бесфенольного — 190 г). Указанная купочная эмульсия после работы не утилизируется, а сливается в случайные емкости или на землю.

Содержание хлорорганических соединений в атмосферном воздухе зависит от интенсивности их применения. Так, в зонах интенсивного использования содержание хлорорганических соединений колебалось в пределах 0,008—0,09 мг/м³, при средней нагрузке среднесуточные концентрации достигали 0,002 мг/м³ (Г. А. Белоножко, Ю. А. Кучак, 1971). В этом случае повышается концентрация указанных веществ в воздухе при купке овец.

Крупный рогатый скот также подвергается обработке против подкожного овода производными фосфорорга-

нических соединений (диоксафосом и гиподермин-хлорофосом) в объеме 16—24 мл; остатки этих препаратов из-за их нестабильности сливаются в навозные ямы или на почву. По данным КН[^]етад! е1 а1. (1958), альдрин, дильдрин (изомеры ГХЦГ), примененные в дозе 11,2 кг/га, сохраняют свою токсичность в течение 8 лет, гептахлор — в течение 6, а при более низких дозах (2,5—6 кг/га) — 4 года.

Цыплят при напольном содержании нельзя выращивать без применения антикокцидийных препаратов и различных кормовых добавок, ягнят — без дегельминтизации и т. д. При широких масштабах применения лекарственных средств они нередко попадают в водоемы. Это происходит не только при обработке водных площадей, но и при использовании различных пестицидов, химиотерапевтических препаратов и моллюскоцидов. Кроме того, значительная часть лекарственных соединений во время дождей и половодья вымывается из складированного навоза, из сливных емкостей, где они могут накапливаться в огромных количествах.

Следует учитывать, что вещество становится ядом в том случае, если его количество, попавшее в организм, не может быть обезврежено. Большинство «чуждых» субстанций присутствует в пище в качестве микропримесей (иногда в макроколичествах). Это — спирты, цианистые соединения, амины, нитро-, нитрозо- и азосоединения; полициклические ароматические углеводороды, например бенз(а)пирен и др., и большое количество других соединений. Известно, например, что среднегодовое поступление бенз(а)пирена с пищей в организм человека составляет 1—2 мг (С. Н. Голиков и др., 1986). Однако не всякое действие внешнего химического агента на биологическую систему можно рассматривать как вредное. При установлении безопасного уровня воздействия трудности заключаются в практическом дифференцировании порогов физиологического действия веществ на организм и порогов вредного воздействия того же соединения. Разумеется, роль движения веществ по пищевым цепям (биоаккумуляции, биодеградации, «летальный синтез») должно также учитываться при установлении интегральных уровней безопасности. К сожалению, санитарные стандарты, установленные только по непосредственному действию веществ на отдельные звенья биоценозов, не предусматривают аккумуляцию их в пищевых продуктах (примером могут служить хлорорганические пестициды).

В настоящее время разработан ГОСТ 17.4.1.02 — 83 «Охрана природы. Почвы. Классификация химических веществ для контроля загрязнения» со сроком введения 01.01.85. Указанный стандарт устанавливает классификацию химических веществ по степени опасности для контроля и прогноза состояния почв, которая должна быть изложена в документации всех видов, учебниках, учебных пособиях и в справочной литературе по охране природы. В стандарт вводится понятие «класс опасности» — градация химических веществ по степени возможного отрицательного воздействия на почву, растения, животных и человека, в соответствии с которой химические вещества подразделяют на три класса: первый — вещества высокоопасные, второй — вещества умеренно опасные, третий — вещества малоопасные. Класс опасности химических веществ предлагают устанавливать не менее чем по трем показателям из шести, в числе которых токсичность (ЛД₅₀), персистентность в почве (в месяцах), ПДК в почве (в мг/кг), миграция, персистентность в растениях (в месяцах), влияние на пищевую ценность сельскохозяйственной продукции. В справочном приложении ГОСТ содержит списки пестицидов, тяжелых металлов и других химических соединений.

Таким образом, наблюдения и проведенные исследования свидетельствуют, что химиотерапия и химиофилактика в ветеринарной практике должны строиться не только с учетом необходимости их проведения, плана противоэпизоотических мероприятий, но и с учетом опасности химических лекарств для окружающей среды.

АНТГЕЛЬМИНТИКИ

В ветеринарной практике для проведения дегельминтизации используют препараты различных химических групп с неодинаковой токсичностью и активностью. Материалы настоящего раздела не связаны с какой-либо классификацией антгельминтиков или их действием и приведены в произвольном порядке. Несмотря на то, что перечень этих медикаментов в настоящее время довольно обширен, отечественных высокоэффективных, малотоксичных, общедоступных и недорогих препаратов для борьбы с гельминтозами недостаточно. К ним следует в первую очередь отнести препараты пиперазина, фенасал и т. д.

Вместе с тем имеются препараты, у которых химиотерапевтический индекс невысокий (циазид, циазон, мышьяковокислородное олово и т. д.), их применение сопровождается осложнениями у сельскохозяйственных животных. Согласно рекламациям, поступившим в ВГНКИ, в ряде хозяйств при обработке циазидом 350 овец пало 207, а при дегельминтизации циазоном 2125 овец пало 25 и вынуждено убито 807 голов.

В зависимости от вида и объема препарата, попавшего в организм животного, формы применения, состояния животного признаки интоксикации выражаются неодинаково. Они могут протекать в виде расстройств желудочно-кишечного тракта, в форме депрессии или возбуждения центральной нервной системы и т. д. Признаки отравления антгельминтиками обуславливаются и характером действия.

ФЕНОТИАЗИН

Синонимы: антиверм, биверм, контаверм, феноверм, немацин, оримон, феновис, феноносур, реконокс, суфрамин, тиодифениламин.

Свойства. Порошок лимонно-желтого цвета со слабым специфическим запахом, темнеет на свету и при наличии влаги. В воде практически не растворяется, но мелкоизмельченный фенотиазин при длительном взбалтывании и растирании в воде образует суспензию. Растворим в спирте и органических жидкостях. При хранении в сухом виде долго не теряет своих свойств. Неочищенный фенотиазин (тиодифениламин) — порошок серовато-зеленого цвета, при хранении в сухом виде может приобретать металлическую оливково-зеленую окраску.

Нежелательное действие и токсичность. Токсичность фенотиазина варьирует и зависит от вида и индивидуальных особенностей животного. Максимальная переносимая доза не определена. Наиболее чувствительны к фенотиазину лошади (общая доза не должна быть выше 40 г на 1 голову), крупный рогатый скот, свиньи, кошки и собаки, а устойчивы — овцы, птицы и козы. Препарат хорошо переносится суягными овцами в дозе до 10 г и более на 1 кг массы тела, но при длительном применении фенотиазина отмечают иногда анемию, дистрофию почек и селезенки. Препарат вызывает гемолиз эритроцитов.

При отравлении лекарством у животных наблюдают

рвоту, угнетение, колики, стоматит, диарею, конъюнктивит, паралич зада, отсутствие реакции на окружающую среду, временную слепоту, кератит, дерматозы, субнормальную температуру. У некоторых ягнят после лечения указанным средством через 6—12 ч под влиянием прямых солнечных лучей развивается возбудимость, наблюдаются качание головой, покраснение, сухость кожи ушей и морды с последующим шелушением, помутнение роговицы и нарушение зрения.

Всасываемость фенотиазина зависит от его чистоты и дисперсности. У овец препарат всасывается в рубце в неизменном виде. Продукты метаболизма фенотиазина (сульфоксид, лейкофенотиазин, лейкотианол) обнаруживают в крови через 0,5—1,5 ч после введения, максимум концентрации препарата в крови и моче достигается через 6—7,5 ч. Значительная часть препарата элиминируется из организма с фекалиями в неизменном виде, а также с молоком, мочой и желчью. В некоторых случаях метаболизм фенотиазина приводит к образованию токсических соединений. Препарат противопоказан при болезнях пищеварительного тракта, сопровождающихся запорами, при болезни печени, почек, при мыте и энцефаломиелите лошадей и истощении. Не следует давать препарат коровам за месяц до отела и в течение месяца после него, телятам-молочникам, а также ягнятам до 4-дневного возраста. У лактирующих коров после дачи фенотиазина молоко приобретает розовый или красный цвет.

При вскрытии животных, павших от отравления указанным соединением, находят следующие патолого-анатомические признаки: анемию, дистрофию печени, увеличение желчного пузыря, гастроэнтерит, в сычуге — наличие язв, в прямой кишке — плотные комкообразные фекальные массы. Имеется характерный запах фенола. После пребывания на воздухе в течение некоторого времени туши становятся красного цвета, что связано с окислением фенотиазина в тканях.

Лечение. Внутрь назначают слизистые отвары, слабительные соли, в вену — гипосульфит, глюкозу, хлорид или глюконат кальция, подкожно — кофеин, коразол, камполон, антианемин; при дерматитах — десенсибилизирующие мази. С целью профилактики отравлений животным включают корма с высоким содержанием белка.

ЦИАЗИД

Синонимы: цианацетгидразид, диктифуг, диктицид, цианозид, циаценазид, пневмогельмин.

Свойства. Бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде и алкоголе. Под действием света как в форме кристаллов, так и в растворах приобретает желтовато-коричневую окраску. Хранят в темной посуде. Выпускается в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. Обладает низким химиотерапевтическим индексом (1,5 — 2). Применение часто сопровождается осложнениями (токсикозы, иногда приводящие к вынужденному убою или гибели животных). При подкожном введении препарат вызывает раздражение, слезотечение, учащение дыхания, серозное истечение из носа. От больших доз развиваются перемежающиеся судороги и смерть от остановки дыхания (Н. В. Демидов, 1982). Одна из причин повышенной токсичности препарата — нестабильность в растворе. В частности, если ЛД₅₀ свежеприготовленного раствора для мышей составляло 270 мг/кг, то ЛД₅₀ раствора, хранившегося при 38°C в течение 10 дней, — 360 мг/кг.

Лечение. Внутримышечно инъецируют пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) — 0,1 г на голову крупному рогатому скоту, назначают обильное питье, подкожно — кофеин. При развитии судорог вводят препараты седативного действия — барбитураты (этаминал натрия в дозе 0,025 г/кг).

ЦИАЗОН

Синоним: цианацетилгидразон ацетона.

Свойства. Препарат по своему строению очень близок к циазиду. Химиотерапевтический индекс составляет 5. Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, нерастворим в воде. Выпускается в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. При его назначении в ряде случаев у овец наблюдают осложнения с последующей гибелью.

Лечение. Аналогичное, как и при отравлении циазидом.

ПИПЕРАЗИН-АДИПИНАТ

Свойства. Кристаллический порошок белого или слегка желтого цвета без запаха, со слабым приятным вкусом,

медленно растворяется в воде при комнатной температуре, негигроскопичен, на воздухе не изменяется. Выпускается для ветеринарии в виде порошка.

ПИПЕРАЗИН-СУЛЬФАТ

Свойства. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, не растворяется в спирте, эфире, хлороформе, негигроскопичен, на воздухе не изменяется. Выпускается в виде порошка.

ПИПЕРАЗИН-ГЕКСАГИДРАТ

Свойства. Белый кристаллический порошок, растворяется в воде, очень гигроскопичен.

Нежелательное действие и токсичность. Пиперазин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, частично изменяется в процессе обмена, остаток его выделяется с мочой. Пиперазин-адипинат обладает очень низкой токсичностью, некоторые признаки отравления наблюдали лишь при даче 1,2 — 1,5 г/кг массы тела. При алиментарном введении пиперазина-гексагидрата у некоторых животных отмечали рвоту, усиление перистальтики, парез, кратковременное нарушение координации движений.

Лечение. Внутрь — солевое слабительное, подкожно — кофеин.

ЛОКСУРАН

Выпускается в форме диэтилкарбамазин цитрата (белый порошок); 40 %-ного раствора для инъекций (диэтилкарбамазина цитрат — 40,0 г; метилпараоксибензоат — 0,1 г; пропилпараоксибензоат — 0,01 г; вода дистиллированная — 100 г). Импортируется из Венгерской Народной Республики.

ДИТРАЗИНА ЦИТРАТ

Синонимы: баноцид, гетразан, диэтилкарбамазин, карицид и др.

Свойства. Белый кристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом. Легко растворим в воде, трудно — в спирте, нерастворим в бензине и эфире, гигроскопичен.

Нежелательное действие и токсичность. При использовании раствора дитразина цитрата и локсурана, несоблюдении правил асептики развивается осложнение при подкожном применении. Терапия не разработана, тем не менее локсуран и дитразина цитрат отличаются безопасностью, надежностью и удовлетворительной переносимостью животными при соблюдении наставления по применению.

НАТРИЙ КРЕМНЕФТОРИСТЫЙ

Свойства. Кристаллический порошок белого или сероватого цвета, труднорастворимый в воде. Выпускается в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат используется в ветеринарной практике групповым методом при аскаридозе свиней, у телят при неоскаридозе. Имеет низкий химиотерапевтический индекс, относится к группе А. При длительном отсутствии в рационах мела у поросят при их дегельминтизации указанным препаратом развивается интоксикация, сопровождающаяся рвотой, депрессией, потерей аппетита и слюнотечением. Отравления могут развиваться в тех случаях, когда дневной рацион свиней уменьшают на 50—30 % для улучшения поедаемости корма, что приводит к потреблению крупными свиньями полного объема рациона и, следовательно, двукратной дозы препарата, а слабыми — половины дневного рациона и лечебную дозу кремнефтористого натрия. Таким образом, отравление регистрируется только у здоровых крупных животных.

Лечение. Промывание желудка, введение внутрь солевого слабительного, слизистых отваров, подкожно — кофеина, коразола, внутривенно — хлористого кальция в 10 %-ном растворе, подкожно или внутримышечно — глюконата кальция в 10 %-ном растворе. Глюконат кальция можно вводить внутрь и в форме клизмы в концентрации не выше 10 %-ной на слизистом отваре.

ТИБЕНДАЗОЛ

Синонимы: анаптронгил, бовизол, фолдан, тиабен, тиабензол и др.

Свойства. Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха, нерастворим в воде. Растворяется в большинстве органических растворителей.

Нежелательное действие и токсичность. Изучение хронической токсичности тибендазола показало, что препарат добавляемый к корму в количестве 0,2—0,6 % в течение 6 недель, вызывает отставание в росте крыс и мышей. Нежелательные признаки после применения тибендазола бывают слабыми, кратковременными и могут быть сведены до минимума, если препарат назначить после еды. Обычно они проявляются через 3—4 ч после приема тибендазола и могут продолжаться в течение 2—8 ч. При этом отмечают потерю аппетита, рвоту, вялость. В некоторых случаях бывает выделение пахучих метаболитов препарата с мочой, исчезающих после прекращения лечения. При токсикозе у животных наблюдают слюнотечение, потерю аппетита, повышение температуры тела, слабость, диарею, анемию, неустойчивую походку, одышку.

Тибендазол в дозах, превышающих рекомендованные в 11—17 раз, вызывает тяжелые отравления и гибель овец. При скармливании максимально допустимых доз препарата у овец регистрируют слабость задних конечностей, стаз рубца и кишечника, брадикардию, плавательное движение конечностей и опистотонус. На вскрытии устанавливают в большом количестве в перикарде трансудат, отек легких, кровоизлияния в эпикарде и эндокарде, дистрофию печени и почек.

Лечение. Внутрь — солевое слабительное, обильное питье, подкожно — кофеин, в вену — хлористый кальций.

МЕБЕНДАЗОЛ

Свойства. Мелкий желтоватый порошок без вкуса и запаха. Не растворяется в воде, спирте и хлороформе. Хорошо растворим в муравьиной кислоте. Стабилен при хранении.

Нежелательное действие и токсичность. Мебендазол (премикс — мебенвет) — препарат средней токсичности. Крупный рогатый скот переносит препарат в дозе 80 мг/кг массы, овцы — 320, цыплята и фазаны — 1280 мг/кг. Он не влияет на гематологические показатели и состав мочи, однако вызывает дегенерацию семенных канальцев и угнетение сперматогенеза. При вскрытии у отдельных животных наблюдают атрофию печени и семенников.

Лечение. Внутрь — солевое слабительное, клизмы, подкожно — кофеин.

НИЛВЕРМ

Синонимы: тетрализол гидрохлорид, красверм, аскариндил, декарис, биверм и т. д.

Свойства. Белый порошок, без запаха, хорошо растворяется в воде. Представляет собой рацемическую смесь двух изомеров: правовращающего и левовращающего. Левовращающий изомер носит название левамизол. Это активно действующая часть нилверма (Н. В. Демидов, 1982).

Нежелательное действие и токсичность. При использовании препарата отмечали в некоторых случаях отравление у поросят, ягнят, свиней. В практике встречаются осложнения при его парентеральном введении. Их анализ позволил установить несоблюдение правил асептики при введении препарата и занос нестерильными иглами возбудителей злокачественного отека. Отравления животных сопровождались развитием крепитирующей припухлости на месте инъекции, депрессией, потерей аппетита, хромоты и лихорадки.

Следует отметить, что крупный рогатый скот более чувствителен к нилверму, чем другие виды животных. Имеются сообщения, что подкожное введение 10 %-ного раствора указанного препарата в 2,5 раза токсичнее для овец по сравнению с алиментарным применением этого антгельминтика. Нилверм в дозе 30 мг/кг массы тела нарушает координацию движений, ускоряет действие возбуждающих веществ (кофеина, коразола, стрихнина) и ослабляет влияние угнетающих веществ (хлоралгидрата и гексенала), удлиняет латентный период жвачного рефлекса и вызывает тахикардию у овец.

При алиментарной даче нилверма в дозе, превышающей терапевтическую в 3 раза, через сутки в почках и печени обнаруживали очаговые дистрофические, некротические изменения и сосудистые расстройства. При подкожном введении терапевтических и повышенных доз препарата развивается местная реакция в виде серозно-фибринозно-геморрагического воспаления, более выраженная при повышенной дозе. Подкожное и алиментарное введение нилверма крупному рогатому скоту в дозе 10 мг/кг массы тела сопровождается в ряде случаев возбуждением в течение 1—2 ч. Для ослабления этих явлений препарат целесообразно применять в смеси с комбикормом. Подкожное введение тетрализолла в виде 10 %-ной водной суспензии в дозе 10 мг/кг тела телятам в возрасте

8—10 месяцев обуславливало учащение сокращений рубца, дыхательных движений и появление следов уробилина в моче. Левамизол в повышенных дозах (24 и 40 мг/кг) вызывал у крупного рогатого скота повышенную саливацию.

Лечение. Внутрь — солевое слабительное, обильное питье, подкожно — кофеин, в вену — хлористый кальций.

МЫШЬЯКОВОКИСЛОЕ ОЛОВО

Свойства. Нерастворимый в воде белый аморфный порошок без запаха и вкуса. Выпускается в таблетках и капсулах (препарат группы А). Хранится в хорошо закупоренных банках в сухом, защищенном от света месте.

МЫШЬЯКОВИСТЫЙ АНГИДРИД

Синоним: белый мышьяк.

Свойства. Белые фарфоровидные куски или тяжелый белый порошок, плохо растворимый в воде (1:65—1:80). Растворим в соляной кислоте, едких и углекислых щелочах. Выпускается в порошке.

МЫШЬЯКОВИСТОКИСЛЫЙ НАТРИЙ

Свойства. Порошок (или паста) сероватого цвета, хорошо растворим в воде. Под действием углекислоты и кислорода воздуха быстро разрушается, поэтому хранится в закрытых банках. Выпускается в порошке.

ДВОЙНАЯ СОЛЬ КАРБОНАТОВ МЕДИ И НАТРИЯ

Синоним: карбонатно-мышьяковокислая медь и натрия (КМН).

Свойства. Шестигранные кристаллы голубого цвета без запаха. Нерастворимы в воде, этиловом спирте, четыреххлористом углероде и бензоле, растворяются в соляной, серной, азотной кислотах и в щелочах. Допускается примесь солей арсената меди ($4,65 \pm 2,3 \%$) и сульфата натрия ($4,2 \pm 2,5 \%$). Выпускается в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. Химиотерапевтический индекс этих препаратов составляет: у уток и гусей — 40—50; у кур — 4—10; у ягнят — 5—6,25; у овец — 4—5; у телят — 2,5. Летальные дозы арсенатов олова и марганца при внутривенном введении в 3—4 раза,

при подкожном в 2—3 раза меньше, чем при алиментарном введении. При слабых отравлениях мышьяком температура тела повышается на 0,2—0,6°C и приходит в норму через 10 ч. При тяжелых отравлениях температура быстро снижается на 1—3°C. В больших дозах арсенаты действуют как цитоплазматические яды, поражая холинэргические и адренэргические нервы, ганглионарные синансы.

При отравлении препаратами мышьяка у животных отмечают учащение пульса, дыхания, нарушение координации движения, истечение пенистой жидкости из носовых отверстий и рта. К концу суток появляется понос, развиваются олигурия, сильновыраженная депрессия. На 2-е сутки наблюдается стойкая атония преджелудков, резкое ослабление перистальтики кишечника с развитием запора. Сердечная деятельность ослабляется, зрачки расширяются, конъюнктивы гиперемированы. Дыхание учащенное и поверхностное. Температура тела в норме или ниже нормы. Перед смертью депрессия сменяется судорогами и параличом дыхательного центра. При попадании в организм небольших количеств мышьяко-содержащих препаратов у животных регистрируется депрессия, нарушение аппетита, прогрессирующее исхудание, прекращается молокоотдача, развивается гипопро-теинемия, гипокальциемия и гипомагниемия.

Причинами интоксикации овец мышьяковокислым оловом являются повышенная видовая чувствительность и поение животных водой в день обработки. В случае отравления количество лейкоцитов повышалось на 16—39%, эритроцитов — на 10—18, гемоглобина — на 10—16%, имеет место эозинофилия, нейтрофилия. При массовой дегельминтизации овец мышьяковокислым оловом в ряде случаев отмечают прилипание таблеток к нёбу и дальнейшее развитие местных некротических процессов. Животные перестают принимать корм, теряют массу, слабеют. Не исключается даже гибель овец. Патологоморфологические изменения у отравленных животных следующие: резкое расширение сосудов сердца, мозга, легких и кишечника. Кровоизлияния в паренхиматозных органах, особенно в печени, почках и поджелудочной железе. Патологоанатомические изменения сильно выражены у молодых животных.

Лечение. Наиболее эффективные средства при отравлении мышьяком: БАЛ (британский антилюизат), дикантол (венгерский препарат) и унитиол (отечественного

производства). Лечебные дозы унитиола для крупных животных (подкожно или внутримышечно) — 8—10 мг/кг, дикантола (внутримышечно) — 3—5 мг/кг. В первые 2 дня противоядие необходимо вводить от 4 до 6 раз, в последующие 6—8 дней — 1—3 раза в день, а также тиосульфат натрия в виде 36 %-ного раствора в объеме.

Как вспомогательные средства рекомендуют водную взвесь жженой магнезии (1:4) или активированный уголь в обычных дозах. Кроме слабительных солей для защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта назначают слизистые и обволакивающие препараты, а также метионин телятам и свиньям в дозе 2—4 г, собакам — 0,5 г. Эффективны промывание желудка 1 %-ной водной взвесью жженой магнезии, а также комплексный препарат, состоящий из 200 частей воды и 100 частей сульфата окиси железа, к которому затем добавляют 300 частей воды с 20 частями окиси магния. Смесь взбалтывают перед употреблением. Дозы антидота: лошадям и крупному рогатому скоту — 200—500 мл, мелкому рогатому скоту и свиньям — 25—50, собакам — 5—15 мл на прием. При дегидратации организма вводят в вену физиологический раствор хлорида натрия.

Применение растительных масел, молока и молочных продуктов при интоксикации соединениями мышьяка нецелесообразно.

• ФЕНАСАЛ

Синонимы: никлозамид, йомезан, мансонил, дивермин, вермитин, сагимид, радеверм, кофатен, атен, мато, тремидин, гельмитин, хлорсалициламид.

Свойства. Желтовато-белый порошок без запаха и вкуса, в воде нерастворим. Выпускается в форме порошка.

Нежелательное действие и **токсичность.** Химиотерапевтический индекс препарата равен 50, что позволяет применять его групповым способом. Фенасал медленно всасывается, до 30% его при введении алиментарным путем экскретируется с мочой, большая часть подвергается метаболизму, часть выделяется с калом. При повторном введении он не накапливается в организме и быстро полностью выводится. Показано, что низкая токсичность фенасала связана не с плохой его всасываемостью, а с быстрым выведением и разрушением в организме.

Препарат обладает широким спектром действия на цестод и используется для дегельминтизации крупного

и мелкого **рогатого** скота, оленей, собак, кур и водоплавающей птицы. При введении внутрь овцам всасывается из желудочно-кишечного тракта и уже в 1-е сутки обнаруживается в крови.

Фенасал не обладает кумулятивными действиями и в терапевтических дозах (100—250 мг/кг) безвреден для овец даже на разных стадиях беременности.

Превышение лечебной дозы фенасала в 10 раз сопровождается появлением белка в моче при общем удовлетворительном состоянии животных. Развитие дерматитов у овец наблюдали при его использовании в солнечную ветреную погоду. Однако при парентеральном введении фенасал оказался очень токсичным.

Лечение. Внутрь назначают солевое слабительное, обильное питье, клизмы, подкожно — кофеин.

ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ АНТГЕЛЬМИНТИКИ

Хлорсодержащие антгельминтики (гексихол, гексахлорофен, четыреххлористый углерод, дихлорофен).

Гексикол

Синонимы: гексахлорпаракилол, ГПК, АГФ-801, гетол, хлоксил.

Свойства. Белый кристаллический порошок со слабым фенольным запахом, без вкуса. Растворим в щелочах и органических жидкостях. При смешивании с водой в пропорции 1:5 дает нестойкую суспензию. Выпускают в виде порошка.

Гексахлорофен

Синонимы: билевон, антисептон, димиплекс, дистоцид, эксофен, ритосепт и т. д.

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, в воде не растворяется. Растворим в масле и алкоголе. Выпускается в порошке.

Четыреххлористый углерод

Свойства. Прозрачная с желтоватым оттенком жидкость со специфическим запахом. Не смешивается с водой. Выпускается в форме жидкости.

Дихлорофен

Синонимы: дифентан-70, тениатон, дицестал, вермитан, вермиплекс и др.

Свойства. Кристаллическое вещество белого цвета со слабым фенольным запахом, в воде не растворяется. Растворим в щелочах и органических растворителях.

Нежелательное действие и **токсичность.** При отравлении у крупных животных наблюдают снижение молочной продуктивности, депрессию, брадикардию. Признаки токсикоза за счет гексихола у животных развиваются при несоблюдении режима кормления (не исключаются из рациона углеводистые и сочные корма), а также при наличии индивидуальной чувствительности. Токсические дозы препарата для крупного рогатого скота — 2,5, для овец — 6,0 г/кг. Пятикратная терапевтическая доза вызвала у овец токсические явления. После введения гексахлорпаракилола овцам в десятикратной дозе у некоторых животных наблюдали незначительные кратковременные уменьшения количеств эритроцитов, лейкоцитов, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм, снижение общего белка, наличие положительной формоловой пробы. Гистологическими исследованиями органов и тканей животных не установлено патологических изменений. При скармливании гексахлорпаракилола буйволам показало кратковременное уменьшение альфа-казеина с одновременным увеличением бета- и гамма-казеина. Выделение препарата происходит в основном через желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, а у овец — с жиропотом.

Для отравления четыреххлористый углеродом, дихлорофеном характерны расстройства пищеварения, тошнота, вялость, уменьшение удоя, иногда гибель животных. Чувствительность к препаратам неодинакова: малочувствительны птицы, собаки, лошади; хуже переносят его овцы и козы, верблюды; сильную реакцию отмечают у крупного рогатого скота, оленей, кошек и особенно у свиней. При алиментарном введении может наступать рвота. Отравление собак гексахлорофеном сопровождается метеоризмом, гиперсаливацией, диареей, атаксией, техническими судорогами. Большие дозы указанного медикамента угнетают центральную нервную систему, замедляют работу сердца, вызывают падение кровяного давления, дистрофию печени и почек. Токсические явления усиливаются при избытке в кормах жира и дефицита

кальция. При неосторожном введении капсул через рот и попадании препарата на слизистую оболочку глотки может наступить внезапная смерть животного. При приеме внутрь часть его всасывается и выделяется с фекалиями, мочой, а всосавшийся препарат элиминируется главным образом легкими в виде углекислоты и карбонатов. В отдельных случаях развиваются цирроз печени и некротический нефрит.

Довольно часто снижается уровень кальция в сыворотке крови, повышается билирубин в крови, изменяется свертываемость крови. При остром отравлении гибель наступает через 4 дня.

Лечение. Промывание желудка 2—3 %-ным раствором углекислого натрия, внутрь — молоко, солевые слабительные, метионин, бикарбонат натрия: на одну голову крупному рогатому скоту — по 50—100 г, овцам — по 5—15 г 3 раза в день в течение 1—2 суток. Внутримышечно инъецируют 5 %-ный раствор кальция глюконата, в вену — глюкозу, гипосульфит, хлористый кальций, 10 %-ный раствор хлорида натрия.

Для профилактики отравлений в период дегельминтизации рекомендуют добавлять в корм хлорид натрия в дозе 0,15 г/кг крупному рогатому скоту и 0,2 г — овцам, в течение 1—2 недель вводят никотиновую кислоту и препараты кальция. Противопоказаны: жиры, кофеин. Запрещено применять четыреххлористый углерод при нарушениях функций печени, почек, сердца, легких, при истощении, недостатке кальция и беременным животным.

ДЕРТИЛ

Синонимы: билевон Р, билевои М, "никлофолан, мениклофолан, дистелан.

Свойства. Венгерская фирма «Медимпекс» выпускает препарат в виде таблеток О для овец и Б — для крупного рогатого скота с содержанием соответственно 100 и 300 мг действующего начала и в виде 4 %-ного раствора для ветеринарных целей.

Нежелательное действие и токсичность. Дертил относится к группе высокотоксичных соединений, его химиотерапевтический индекс 2,4—3. Терапевтические дозы 2—6 мг/кг хорошо переносят телята, а также беременные и больные животные. У отдельных индивидуумов, чувствительных к дертилу, иногда наступают побочные явления (угнетение, отказ от корма, одышка, повышение

температуры тела, слюноотделение). Особи с удовлетворительной упитанностью переносят препарат хорошо, несколько хуже — истощенные и больные животные.

Лечение. Внутрь назначают солевое слабительное, подкожно — кофеин, глюконат кальция.

РАФОКСАНИД

Синонимы: ранид, флюканид, дисалан.

Свойства. Мелкий белый или слегка желтоватый порошок без запаха, в воде не растворяется.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат является среднетоксичным соединением. Его химиотерапевтический индекс при лечении животных, зараженных половозрелыми фасциолами, составляет 10—12, а при обработке животных, зараженных незрелыми паразитами, — 6—8.

При испытании медикамента в дозе от 20 до 700 мг/кг у некоторых овец наблюдали профузный понос и только одно животное пало от дозы 500 мг/кг. Введение свыше 300 мг/кг вызывало у некоторых овец старшего возраста цирроз печени и слепоту. Рафоксанид хорошо всасывается и достигает максимального содержания в крови животных через 24—48 ч. В крови активное вещество прочно связывается с белком плазмы. Свыше 90 % препарата не метаболизируется и выделяется в неизменном виде с калом и лишь 1 % с мочой.

Лечение. Внутрь дают солевое слабительное, подкожно вводят кофеин, назначают обильное питье и клизмы.

АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Местная потеря чувствительности, или анестезия, может быть достигнута разными способами: охлаждением, сдавливанием нервов, анемизацией тканей и введением специальных химических веществ, анестетиков, которые вызывают обратимый паралич рецепторов и нервных проводников.

Каждое из известных анестезирующих средств подавляет чувствительность только при непосредственном воздействии на ткани. При резорбтивном действии их анестезия усиливается в щелочной среде и ослабляется в кислой. Это объясняется тем, что они применяются в форме солей, их анестезирующие свойства зависят от свободных оснований.

К анестезирующим веществам относят: новокаин, тримекаин, кокаин, анестезин, дикаин, совкаин. В ветеринарной практике наиболее широко применяется новокаин.

НОВОКАИН

Синонимы: аллокаин, аминокаин, анестокаин, панкаин, прокаин, синкаин.

Свойства. Бесцветные кристаллы без запаха, горького вкуса. Новокаин хорошо растворим в воде (1:1), легко растворим в спирте (1:8); несовместим с танином, окислителями, сульфаниламидами, солями тяжелых металлов и гексаметилентетрамином. Выпускают в порошке, ампулах, во флаконах.

Нежелательное действие и токсичность. Новокаин широко применяется в практике, в основном для обезболивания. В ряде случаев после первой стадии распада при быстро возникающем процессе гидролиза до диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты возможна их связь и приобретение с белками антигенных свойств, что иногда наблюдается раньше их дальнейшего распада.

Интоксикация этим препаратом характеризуется постепенным развитием поражения периферических нервных окончаний или быстрым наступлением шока. У животных отмечают развитие сыпи, гиперемии, отек кожи и потерю сознания.

Известно, что нетоксичными являются свежеприготовленные растворы новокаина, в то время как более старые и ампулированные растворы могут содержать следы анилина — токсического крайнего продукта расщепления новокаина. При комнатной температуре (20°C) летальная доза новокаина для опытных животных составляет 0,7—0,8, а при 43°C — 0,2 г/кг. Токсичность новокаина уменьшается при комбинировании его с витамином С или В⁶.

Быстрое внутривенное введение 0,5 %-ного раствора новокаина сопровождалось у крупного рогатого скота резким проявлением беспокойства, учащением пульса и дыхания, усилением саливации. Животные в течение 20—30 мин после введения раствора новокаина лежали, а затем на протяжении 2 — 3 ч состояние их было угнетенным, реакция на внешние раздражители понижена. В крови через 2—4 ч регистрировали умеренную нейтрофилию, лимфоцитопению.

ТРИМЕКАИН

Свойства. Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде и спирте.

Нежелательное действие и токсичность. У животных после внутривенного введения тримекаина со скоростью 100 мл/мин регистрировали беспокойство, возбуждение, частое поверхностное дыхание, учащение пульса до 106—110 ударов в минуту и другие изменения. Через 4 ч наблюдали тенденцию к нормализации изучаемых клинических и гематологических показателей, а через 24 ч они практически возвращались к исходному уровню.

В отдельных случаях рекомендуется применение тримекаина, так как он совместим с сульфаниламидами (является производным аминоацетанилида), в отличие от новокаина (производное парааминобензойной кислоты). С целью предупреждения отрицательных реакций растворы тримекаина так же, как и новокаина, следует вводить со скоростью 30—40 мл/мин.

Лечение. Показано введение десенсибилизирующих средств: димедрола, дексаметазона и др.

АНТИКОКЦИДИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В зависимости от действия на стадии развития эймерий антикокцидийные препараты делят на препятствующие или не препятствующие выработке иммунитета к эймериозу.

К препятствующим выработке иммунитета препаратам относят: бухинолят, декоквинат, метилбензокат, метилхлорпиндол (ригеккоцин, клопидол, койден), стенорол, лербек, монензин, робинзиден (химкокцид), наразин. В группу антикокцидийных препаратов, не препятствующих выработке иммунитета, входят: ампролиум (кокцидиовит, ардинон-25), зоален (кокцидин), ирамин, Е8В³, сульфадиметоксин, сульфадимезин, сульфацинолксалин, салиномицин.

В нашей стране применяют следующие антикокцидийные препараты: метилхлорпиндол, лербек, монензин, химкокцид, ампролиум, кокцидин, ирамин, сульфацинолксалин, клирамин-20.

МЕТИЛХЛОРПИНДОЛ

Синонимы: ригекокцин, клопидол, койден, фармкокцид.

Свойства. Белый аморфный порошок, нерастворимый в воде. У клопидола отмечена плохая смешиваемость с комбикормом. Выпускают в порошке.

ЛЕРБЕК

Премикс, содержащий 200 мг койдена и 16 мг метилбензоквата в 1 г вещества.

Свойства. Беловато-серый порошок, нерастворимый в воде. Выпускают в порошке.

МОНЕНЗИН

Состав: премикс — эланкобан-100, содержащий 100 г действующего вещества в 1 кг смеси.

Свойства. Порошок светло-коричневого цвета, нерастворимый в воде. Выпускают в порошке.

ХИМКОКЦИД

Синонимы: робинзиден, цикостат.

В СССР применяют в виде премикса химкокцид-7.

Свойства. Мелкокристаллический порошок ярко-желтого цвета, нерастворимый в воде. Выпускают в порошке.

АМПРОЛИУМ

Ампролиум и препараты, содержащие ампролиум (ардион, кокцидиовит, импровет, ампролмикс).

Премиксы, содержащие по 120—250 мг действующего вещества в 1 г смеси. Препараты импортируются из Венгрии, Польши, Индии. В кокцидиовите наряду с АДВ содержится 2 мг витамина К и 10 тыс. ед. витамина А.

Свойства. Аморфный порошок разного цвета, растворимый в воде. Выпускают в порошке.

КОКЦИДИН

Синонимы: зоален, ДОТ, тенедот-25.

Свойства. Однородный порошок желтовато-белого цвета, нерастворимый в воде. Выпускают в порошке.

ИРАМИН

Свойства. Однородный порошок зеленовато-желтого цвета, нерастворимый в воде и спирте. Выпускают в порошке.

СУЛЬФАХИНОКСАЛИН

Синонимы: сульфабензпиразин, эмбазин, сулькокцин, урсококсалин.

Свойства. Белый однородный порошок, плохо растворимый в воде. Урсококсалинводорастворимая соль, применяется в виде водного раствора. Раствор препарата имеет темно-коричневый цвет.

КЛИРАМИН-20

Состав: смесь клопидола и ирамина.

Свойства. Однородный порошок светло-желтого цвета, нерастворимый в воде.

Нежелательное действие и токсичность. Вследствие адаптации паразитов к антикокцидийным препаратам в условиях производства для получения лечебного эффекта наряду с профилактическими и лечебными дозировками применяют и повышенные дозы.

Рекомендованные профилактические дозы существенно не влияют на рост, развитие бройлеров и на затрату корма. При увеличении доз препаратов их неблагоприятное действие становится уже через 10 дней откорма заметным. Показано, что при введении зоалена, сульфацинооксида или ампролиума утятам, а кокцидина цыплятам наблюдаются шаткость и подергивание конечностей. Эти симптомы исчезают после исключения из рациона лекарственных веществ. В других опытах было установлено, что длительное скормливание кокцидиовита, стенорола и клирамина-20 в профилактических дозах существенно не влияет на потребление корма, рост и развитие бройлеров. Однако сульфадимезин, кокцидин, фармкокцид, химкокцид, монензин и лербек в профилактических дозах и в дозах, превышающих терапевтические в 1,5; 2 и 2,5 раза, оказывают неблагоприятное воздействие на указанные показатели.

Антикокцидийные препараты в используемых дозах вызывают изменение электролитного состава сыворотки крови бройлеров, что необходимо учитывать в комплексе

лечебно-профилактических мероприятий при эймериозе птицы. При поедании кокцидина в завышенных дозах или при использовании препарата, не отвечающего требованиям НТД, у птиц наблюдают общее угнетение, сонливость, отказ от корма и жажду, а также параличи и парезы конечностей. Птица часто взлетает, а затем падает. Поражение центральной нервной системы обратимо (через 1—2 дня после прекращения скармливания состояние птиц нормализуется). По данным различных исследователей, длительное скармливание кокцидина не оказывает отрицательного влияния на яйценоскость к 30-му дню. Для препаратов этой группы характерен быстрый распад в организме птиц. При гистологическом исследовании наблюдали слабую отечность белого вещества мозжечка.

В отечественной практике широко используют ирамин. При введении препарата цыплятам помет птиц окрашивается в розовый цвет. У взрослых кур и цыплят при использовании в повышенных дозах развиваются явления токсикоза: отказ от корма, атаксия, судороги, парезы и др. При их появлении необходимо прекратить скармливание препарата. На 2—3-й день состояние цыплят нормализуется. Имеется сообщение, что дача ирамина в дозе 600 мг/кг корма в двух мешанках, содержащих 1,7 % хлористого натрия, вызвала признаки отравления и гибель птиц. Анализируя применение сульфаниламидных препаратов как антикокцидийных веществ, следует учесть, что отравления птиц указанными медикаментами происходят чаще всего из-за плохой смешиваемости с кормом. При передозировке лекарства отмечают возбуждение, слепоту, атаксию, судороги, потерю аппетита, повышение температуры тела, развивается лейкопения, агранулоцитоз, крапивница и признаки коллапса.

Робензидин курам-несушкам не скармливают, так как даже в низких дозах он вызывает характерный запах яиц. Указанный препарат ингибирует моноаминоксидазную активность митохондрий головного мозга и печени цыплят.

~ Сульфаксалин при постоянном скармливании вызывал токсикоз. В частности, применение препарата в дозе 500 мг/кг корма снижало прирост массы тела цыплят через 8 дней, через 28 дней пало 11 % поголовья. Сульфаксалин в дозе 125 мг/кг корма вызывал гибель 1,1 % птиц после скармливания в течение 4 недель.

Урсококсалин применяется orally с питьевой водой по следующей схеме: в первые 3 дня — 1—1,5 мл,

на 6—7-й день — 1, на 11-й день — 1 мл на 1 л питьевой воды; 4, 5, 8—10 дней перерыв. Имеется сообщение о вспышке геморрагического синдрома среди цыплят вследствие его применения по указанной схеме. По приведенным данным, пало около 4 % цыплят 4-месячного возраста. Появляется потеря аппетита, депрессия и синие пятна в различных частях тела, наблюдается депигментация яиц. Начинается преждевременное половое развитие петушков. При вскрытии отмечают кровоизлияния в гребешках, сережках, в кишечнике, изменение костного мозга, окраски печени, снижается яйценоскость у кур и развивается анемия. Необходимо учесть, что урсококсалин при контакте с оцинкованной посудой становится токсичным.

В последние годы в птицеводстве широко используют ионофорные антибиотики (монензин, лазалоцид, арприноцид, салиномицин и др.). Имеются данные об их отрицательном действии, в частности, в одном из опытов при обработке лазалоцидом в дозе 75 мг/кг корма (лечебная доза 150 мг/кг корма) пало 12,5 % птиц.

При одновременном введении тиамулина (полусинтетического антибиотика с выраженной активностью против различных грамположительных микробов и микоплазм) и салиномицина соответственно в дозе 0,006 % (с водой) или 120 и 80 мг/кг с кормом установлено развитие токсикоза, характеризующегося потерей аппетита, атаксией, параличом задних конечностей. Прекращение их дачи приводило к исчезновению признаков отравления и выздоровлению животных. В ветеринарной практике применяется монензин и его премикс — эланкобан-100. Одна из причин отравления монензином — плохое перемешивание препарата с кормом, а также скармливание другим видам животных корма, содержащего монензин, предназначенный цыплятам.

При отравлении крупного рогатого скота монензином в сыворотке крови увеличивается содержание аспартаминотрансферазы, снижается уровень калия, натрия и кальция, развиваются лейкоцитоз за счет полиморфноядерных клеток и уменьшения числа лимфоцитов, миоглобинурия, изменяется электрокардиограмма. Животные погибали через 60 ч после введения препарата.

Отмечены токсикоз и гибель телят, получавших монензин в дозе 50 мг/кг массы тела при предварительной даче селена и витамина Е соответственно в дозах 0,25 мг/кг и 17 ед/кг. При вскрытии телят установлены некроз

миокарда и скелетных мышц, кровенаполнение легких, воспаление слизистой оболочки рубца. У свиней определяли дистрофию мышц, увеличение активности аспарат-аминотрансферазы, изменение ЭКГ. У поросят отравление проявлялось через 5—7 ч после кормления смесью монензина с фуражом. Поросята были угнетены, сонливы, у них наблюдали учащение пульса и дыхания, понижение температуры тела, кровавую мочу с высоким содержанием белка и билирубина. Имелись факты отравления поросят после длительного их голодания и получавших корм с монензином. Добавление монензина к корму с наличием нитратов приводило к их превращению в нитриты.

Препарат в дозе 240 мг/кг корма подавлял гемопоез, половую активность за счет понижения уровня тестостерона.

Установлено, что период адаптации ягнят, получавших эланкобан, зависит от структуры рациона: при смешанном типе кормления (концентрированные корма и сено) он короче по сравнению с рационом из концентратов. Отравление овец и ягнят сопровождалось потерей аппетита, депрессией, атонией преджелудка, учащенным пульсом и дыханием, пониженной температурой тела. У суягных овец регистрировали аборт и преждевременные роды. В зависимости от количества принятого монензина и возраста животных смертельные случаи наблюдали с 1-го по 10-й день. При патологоморфологическом исследовании обнаруживали гидроперикардит, дегенерацию нервов, некроз эпителиальных клеток почечных канальцев, очаги энцефаломалации, поражение желудка и кишечника.

При скармливании монензина собакам учитывают, что кобели более чувствительны к монензину, чем суки.

Острое отравление птицы от монензина отмечали при дозировке 60—350 мг/кг массы тела, сопровождающееся потерей аппетита, депрессией, атаксией, парезами, параличами, тахикардией, расстройством желудочно-кишечного тракта. У несушек уменьшалась яйценоскость, резко снижалась выживаемость на яйцах.

К монензину очень чувствительны индейки, цесарки, утята, гусята. Монензин в дозах, превышающих терапевтические в 2—3 раза, снижал прирост массы тела у цыплят и крыс, угнетал гемопоез, вызывал гибель у индюшат. При вскрытии павших от монензина животных характерны кровоизлияния в органах и тканях, дистрофия паренхиматозных органов, нефроз и т. д.

В последние годы в отечественной практике применяется новый антикокцидийный препарат — стенорол (премикс галофугинона). Его использование в ряде случаев сопровождается у кур понижением прочности кожи на разрыв.

Как известно, антикокцидийные препараты используют длительное время, а в ряде случаев в течение всей жизни (при выращивании бройлеров). В связи с этим возникают вопросы о возможной их кумуляции. Однако показано, что кумулятивное действие антикокцидийных препаратов, в частности химкокцида, уменьшается при снижении величины ежедневно вводимой дозы. Ю. С. Коган (1970) установил, что вещества, действующие по такому принципу, не особенно опасны, так как при длительном введении малых доз не способны вызвать хронического отравления.

Лечение. В связи с тем, что антикокцидийные препараты применяются групповым способом с кормом, необходимо при появлении осложнений у птицы заменить корма. При отравлении птиц сульфаниламидными препаратами целесообразно использование витамина К, по 1 мг/кг с кормом в течение 14—21 дней. Этот витамин можно давать с профилактической целью в дозе 0,5—0,6 мг/кг корма. При отравлении монензином рекомендуют вводить поросятам селенит натрия внутримышечно в дозе 0,25 мг/кг массы тела (он снижает пероксидирующую резистентность липидов эритроцитов), внутрь — активированный уголь, внутривенно — изотонические жидкости. Назначают также симптоматические средства, усиливают вентиляцию помещений, обеспечивают водопой вволю, целесообразно заменить питьевую воду слабым раствором перманганата калия.

ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ МЕДИКАМЕНТЫ

Железо — жизненно необходимая составная часть животного организма, входит в состав гемоглобина, миоглобина, многих дыхательных ферментов, железопротеида, участвующего в переносе электронов. С лечебной и профилактической целью используют соединения двух-, трехвалентного железа, но первое легче всасывается, не осаждает белки, меньше раздражает слизистые оболочки, однако быстро окисляется и образует плохо всасываемые соединения трехвалентного железа (окисные).

В ветеринарной практике широко применяют железо восстановленное, железа лактат, микроанемин и особенно ферродекстраны и т. д.

Декстран — полимер глюкозы, который продуцируют микроорганизмы *Beisopozlaz тезепг.егоИез*, а также другие виды при их росте на средах, содержащих сахарозу. Декстран состоит из большого числа глюкозных единиц, соединенных между собой главным образом α -1,6, но имеются и другие связи (α -1,4, α -1,3-подобные).

Ферродекстраны в настоящее время производят почти во всех странах мира: ферроглюкин, глюкоферон, фебитол (СССР); ферродекс, импозил, гемодекс, рубрафер и ферроект (Англия); миофер (ФРГ); урсаферан, пигдекс (ГДР); ферифат (ВНР); ферридекстран, феррум, феронем (ЧССР); ферродекс (ПНР); фероблат (Япония); фэдекс, феррумлен (Югославия); ферролим (Израиль); реблоцела (США); айроджект (Швеция); декстрофер (Болгария). "

Перечисленные препараты различны по содержанию в них железа (от 50 до 100 мг в 1 мл) и физико-химическим особенностям соединений его с углеводом, поэтому эффективность их в профилактике и лечении анемии поросят неодинакова.

По литературным данным, поглощение комплекса из места введения происходит следующим путем: при внутримышечном введении 85 % инъецированного препарата в течение 72 ч поглощается лимфатической системой, и только около 20 % проходит через межклеточные пространства. Из лимфатической системы препарат поступает в кровь в неизменном виде. В адсорбции железодекстраина из места введения участвуют макрофаги, которые быстро появляются в зоне инъекции. Наличие железа внутри этих клеток можно отметить уже спустя 12 ч после введения препарата.

По лимфатической и кровеносной системе железодекстран поступает в клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), где происходит отщепление железа от декстрана. Для синтеза гемоглобина используется 90 % железа, декстран расщепляется до глюкозы, которая усваивается организмом. Часть железа, не использованная для синтеза гемоглобина, откладывается в клетках РЭС, откуда расходуется по мере необходимости.

Свойства. Жидкость темно-красного цвета, содержащая в 1 мл 50 мг (5 %-ный раствор) или 75 мг (7,5 %-ный раствор) трехвалентного железа.

Нежелательное действие и токсичность. Токсичность железодекстрановых препаратов может быть обусловлена не только наличием железного компонента, но и присутствием фенола, который используется в качестве консервирующего вещества.

Клинические признаки отравления у поросят, обработанных железодекстрановыми препаратами, появляются чаще всего в первые часы (с 12 до 24) после аппликации препарата и сопровождаются затрудненным дыханием, отсутствием аппетита, конвульсиями, дрожанием, неординированными движениями, общей прогрессирующей слабостью, параличом и потерей сознания, после чего наступает смерть. В литературе описаны случаи, когда отравление протекает в виде обратимого коллапса: при вскрытии павших поросят в месте инъекции обнаруживаются отек, сопровождающийся кровоизлияниями и некрозом мускулатуры. Наблюдают восковую дегенерацию скелетных мышц, увеличение количества железа в ретикулоэндотелиальных органах, особенно в печени. При отравлении у поросят отмечают повышение пероксидазы в мышцах, увеличение количества плазменного фосфора и калия с уменьшением калия в мышцах. Предполагают, что высокие дозы железа блокируют систему РЭС. Возможна сверхчувствительность поросят к железу, обусловленная генетическими факторами. Доказано, что поросята становятся чувствительными к железу при недостатке витамина Е.

Следует учитывать, что в условиях хранения из растворов выпадает тонкий осадок феррогидроокиси, при внутримышечном введении он медленно всасывается. Эти недостатки приписывают неустойчивости восстанавливающей группы в цепи декстрана.

Соединения железа при парентеральном введении могут вызывать состояние, подобное наркозу, чаще препаратами более низкой молекулярной массой, что можно связывать с легким преодолением гематоэнцефалического барьера (З. ЗсЪтш и В. Зилспау, 1973). В литературе имеются отдельные сообщения о гибели поросят в первые дни и даже часы после инъецирования различных ферродекстрановых препаратов. У павших поросят находят

коричнево-черные окрашивания кожи не только места инъекции, но и обширных участков наружной и внутренней стороны бедра, живота и даже другой конечности. В некоторых случаях устанавливают явления перикардита, жировой дегенерации печени, накопления трансудата в сердечной сорочке и грудной полости. Однако отдельные смертельные случаи не могут служить основанием для противопоказаний к применению ферродекстрановых препаратов с целью профилактики анемии.

Вероятная токсичность железодекстрановых препаратов обусловлена фармакокинетикой метаболического железа — его распределением и выделением организмом. Генерализованное отложение железа в ретикулоэндотелиальных органах может привести к блокированию РЭС и тем самым ускорить гибель животного. На токсичность иногда оказывает влияние наличие свободного железа в препарате, в некоторых сериях препарата оно варьирует в широких пределах.

Лечение. Рекомендуют внутримышечное введение десферала в дозе 3—5 мг/кг массы в первые 3—12 ч, в зависимости от тяжести отравления. В этом случае препарат образует комплексное соединение железа (хелатная связь с низкой токсичностью).

МИКРОАНЕМИН

Микроанемин (смесь комплексов декстрана с железом, декстрана с медью и декстрана с кобальтом). В 1 мл препарата содержится 45—55 мг железа, 0,2—0,3 — меди и 0,08—0,11 мг кобальта.

Свойства. Коллоидная жидкость темно-коричневого цвета. Выпускают в стеклянных флаконах емкостью 75, 100, 200, 400 мл или в ампулах по 5, 10 и 20 мл.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат обладает повышенной токсичностью из-за наличия сульфата кобальта.

Лечение. При отравлении микроанемином можно рекомендовать внутримышечную инъекцию десферала в дозе 3—5 мг/кг массы тела в первые 3—12 ч, а также кофеин, физиологический раствор хлорида натрия (подкожно).

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Йод — один из важнейших химических элементов, необходимых для развития сельскохозяйственных животных. Значение йода трудно переоценить. Дефицит йода приводит к различной патологии (перегулам, яловости, выкидышам, мертворождаемости и т. д.), а также к снижению надоя молока и содержания в нем жира, уменьшению прироста массы животных, настрига шерсти и др.

Различают четыре группы препаратов йода: содержащие элементарный йод;

неорганические йодиды: калия йодид, натрия йодид, кайод;

йодсодержащие органические вещества, в молекуле которых йод прочно связан, рентгеноконтрастные вещества;

органические вещества, отщепляющие элементарный йод: кальция йодобонат, йодоформ, йодинол.

Кроме того, йод и его соединения входят в состав различных лекарственных форм: полисолей микроэлементов, премиксов и др. Последние представляют собой физические смеси йодатов и йодидов, металлов с сернокислыми и углеродистыми солями (натрия, калия, кальция, кобальта, цинка, меди, марганца, железа и др.), а также сульфаниламидов, антибиотиков, витаминов и т. д. В частности, известна смесь из фосфатов, сульфатов, хлоридов и карбонатов кальция, магния, калия, натрия, марганца, меди, кобальта, молибдена, железа и других компонентов, которые используют в виде гранул. Однако присутствие в смеси такого большого набора веществ из различных групп химических соединений может привести к их взаимодействию и возникновению несовместимости компонентов. В результате протекающих реакций изменяется внешний вид препаратов (цвет, запах, вкус, осадки), выделяются газообразные продукты, снижается количество активнoдействующих веществ, вплоть до полной их инактивации.

Йод активно взаимодействует с сульфаниламидными препаратами, азотсодержащими гетероциклическими соединениями, антибиотиками, витаминами, разлагая их или превращая в нерастворимые и невсасывающиеся комплексы. Йод в жидкой фазе восстанавливает хлор и серосодержащие соединения до их конечных продуктов. Соли тяжелых металлов (железа, свинца, цинка), а также карбонаты и бикарбонаты взаимодействуют с йодом.

Йодистый калий также активно реагирует с солями меди железа, хлоридами, органическими кислотами.

Таким образом, совместное присутствие этих солей в лекарственных препаратах недопустимо, так как вместо ожидаемого усиления их эффективности (синергизм) может наблюдаться частичная или даже полная потеря их активности. Этот факт должны учитывать ветеринарные работники и тщательно отбирать компоненты для создания сложных лекарственных смесей (Б. А. Тимофеев, Г. В. Кирюткин, 1981).

В ветеринарии применяют следующие препараты: йодиол, кайод, йодоформ, однохлористый йод, раствор йода спиртовой 5 %-ный (настойка йода), калия йодид и др.

ЙОД

Синоним — йод кристаллический.

Свойства. Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или кристаллы со своеобразным запахом. Летуч при комнатной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Растворим в 16 частях 95 %-ного спирта, в эфире и хлороформе, плохо растворим в воде (1:5000), легко растворяется в водных растворах йодидов калия и натрия. Несовместим с эфирными маслами, раствором аммиака, белой осадочной ртутью (взрывная смесь), тиосульфатами, сульфидами, формальдегидом, восстановленным железом. Выпускают в виде кристаллического порошка.

Нежелательное действие и токсичность. Большие дозы йода могут вызвать колики, рвоту, понос (иногда кровавый), ослабление работы сердца, дистрофию паренхиматозных органов.

Лечение. Внутрь дают слизистые отвары, молоко, яичный белок, активированный уголь, промывают желудок 0,5 %-ным раствором тиосульфата натрия. Применяют симптоматическое лечение (Д. К. Червяков и др., 1977).

ЙОДИНОЛ

Синонимы: йодполивиниловый спирт, йодполивинилалкоголь.

Свойства. Жидкость темно-синего цвета, с характерным

чапахом йода, при встряхивании пенится. Хорошо смешивается с водой, в щелочной среде разрушается. Выпускают во флаконах.

Нежелательное действие не установлено.

Противопоказания: туберкулез легких, нефриты, нефрозы, геморрагические диатезы, повышенная чувствительность к йоду.

ЛЕЧЕБНО-РЕГИДРАТАЦИОННЫЕ СОСТАВЫ ПРИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ ТЕЛЯТ

Статистические данные последних 20 лет показывают, что острые желудочно-кишечные болезни являются главной причиной падежа телят в первые 10 дней жизни. В зимне-весенний период и в сезон массовых отелов, когда питательная ценность рационов коров и естественная резистентность организма снижаются, заболеваемость новорожденных телят диареей достигает 90—100 %, а отход (особенно при недостаточно строгих санитарных условиях) — 25—30 % к приплоду. В настоящее время профилактика заболеваний телят раннего возраста приобретает важное значение (И. Н. Шевцова, 1987).

Диареи и алиментарные диспепсии телят сопровождаются дегидратацией, которая возникает вследствие увеличения потерь воды и электролитов с фекалиями при сниженном поступлении их из-за потери аппетита. Отрицательный баланс может достигать: воды — до 2500 мл, натрия — до 187 моль • экв, калия — до 140 и хлора — до 108 моль • экв в сутки, а также потери воды из плазмы крови и межтканевых жидкостей в просвет сычуга и особенно тонкого отдела кишечника. Потери воды у больных телят могут достигать за 12 ч 10 % массы тела, объем плазмы крови при этом уменьшается, и она становится гипоосмотичной по отношению к кишечной жидкости. В связи с этим многие исследователи предлагают рецепты растворов электролитов и других веществ для подкожного, внутривенного, внутривентриального и орального применения с целью восполнения организмом тканевой жидкости и водно-солевого баланса у больных телят. Существует несколько методов регидратации при обезвоживании у телят. Однако при развитии обезвоживания телята часто отказываются от питья, кроме того, вследствие рефлекторного пилороспазма и превращения слизистой кишечника

в «секреторный орган» всасывание воды и электролитов из желудочно-кишечного тракта почти прекращается.

В настоящее время широко используется подкожное и внутрибрюшинное введение следующих изотонических жидкостей (см. ниже).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СМЕСИ

Лекарственные смеси для лечения больных диспепсией молодняка сельскохозяйственных животных (состав И. Г. Шарабрина и М. Х. Шайхаманова) — водный раствор солей калия хлористого, кальция хлористого, натрия хлористого, глюкозы и кофеина бензоата натрия. Натрий двууглекислый, стрептомицин, витамины А, Б, С и В добавляют к лекарственной смеси перед применением.

Свойства. Прозрачный, слегка опалесцирующий раствор без цвета и запаха.

Регидральтан

Состав: комплексный препарат, содержащий соли натрия, калия, кальция, магния, а также танин, сульфацил растворимый и глюкозу. Сухие ингредиенты регидральтана выпускают в форме порошка, расфасованного в полиэтиленовые пакеты, содержимое которых рассчитано на 2 л воды.

Свойства. При растворении компонентов в воде получается опалесцирующая жидкость с молочным оттенком и специфическим запахом танина.

Лерс

Состав: комплексный препарат, состоящий из поливинилпирролидона, глюкозы, гликокола, натрия хлористого, кальция лактата или кальция ацетата, аскорбиновой кислоты, калия хлористого, этакридина лактата и фурацилина. Перед применением смесь растворяют в воде.

Свойства. При растворении компонентов в воде получается желтоватая жидкость со специфическим запахом.

Старгин

Состав: комплексный препарат, включающий карбоксиметилцеллюлозу натриевой соли, глюкозу, соли натрия и кальция, аскорбиновую кислоту, этакридина лактат и фу-

рацилин. Перед применением смесь растворяют в воде.

Свойства. При растворении компонентов в воде получается желтоватого цвета жидкость со специфическим запахом.

Гипертонический раствор хлорида натрия

Гипертонический (5—10 %-ный) раствор хлорида натрия рекомендуется для внутривенного введения.

Свойства. Прозрачная жидкость без запаха с горько-соленым вкусом.

В ветеринарной практике используют и другие составы: смесь Б. М. Анохина, 1968; Ф. Ф. Порохова, 1975; жидкость А. П. Павлова, 1981; гипертон КазНИВИ, 1985 и т. д.

Нежелательное действие и токсичность. При подкожном и внутрибрюшинном введении жидкостей особое внимание следует уделять их изотоничности, так как даже слабая гипертоничность растворов может вызвать приток воды из крови и тканей к месту инъекций и осложнить обезвоживание.

Внутрибрюшинное введение электролитных растворов в ряде случаев может сопровождаться у телят беспокойством и угнетенным состоянием в течение 3—24 ч после введения. Вместе с тем при внутрибрюшинном введении растворов возможны травмы внутренних органов (почек, кишечника и др.), а также образование спаек и перитонита. Спайки и фибринозный перитонит наблюдала И. Н. Шевцова (1987) при вскрытии телят, погибших через несколько дней после внутрибрюшинного введения жидкостей. Тем не менее в начальной стадии обезвоживания, когда еще не нарушено всасывание, можно получить эффект от подкожного и внутрибрюшинного введения жидкостей. Необходимо учесть, что концентрация калия в плазме больных телят резко снижается после внутривенного введения изотонического раствора (до 50 % против исходной), в то время как гипотонический раствор с подкожным введением 3 г хлористого калия в сутки не вызывает резких изменений уровня этого компонента в плазме, поддерживая его в пределах нормы.

С целью предупреждения осложнений при использовании гипертонических растворов их следует вводить внутривенно, однократно, в случае необходимости инъекции повторяют не ранее чем через 48 ч.

Сравнивая изотонические жидкости с составами, содержащими различные антимикробные соединения (антибиотики, нитрофураны, сульфаниламиды), следует подчеркнуть, что использование последних наиболее эффективно после их подтитрации на микрофлору больного теленка. В дальнейшем чрезмерное и длительное применение антимикробных препаратов приводит к развитию дисбактериоза — угнетению нормальной микрофлоры.

Важное значение имеет также состав регидратационных жидкостей. Излишнее усложнение их композиции за счет микроэлементов, фосфорнокислых и сернокислых солей натрия, калия, хлористого кальция слабо обосновано патогенетически. Усложнения этих смесей затрудняют их изготовление и повышают стоимость препаратов. К тому же балластные вещества могут оказать неблагоприятное воздействие на обезвоженный и ослабленный организм новорожденного теленка.

Однако широко применяемые традиционные способы лечения клинических форм желудочно-кишечных болезней ограничены использованием одной какой-то схемы лечения и своим воздействием на сложный этиопатогенез заболеваний, поэтому очень часто она может не достигать цели, особенно при лечении тяжелых форм. Естественно, лечение не может быть одинаковым не только для таких разных форм, но для телят одного скотного двора, т. е. оно должно быть индивидуальным с включением в каждый конкретный случай заболевания той схемы, которая обуславливается клиническим состоянием животного. В связи с этим, прежде чем утверждать о развитии интоксикации после применения лечебно-регидратационных составов у телят, необходимо тщательно провести анализ их применения, состояния животных, условий их содержания и лишь после этого проводить необходимый комплекс мероприятий.

Регивет

Препарат состоит из двух упаковок: одна содержит хлористый натрий — 42 г, двууглекислый натрий — 40, хлорид калия — 18 г; другая — глюкозу безводную — 200 г. Завозят из Чехословакии.

Свойства. Белый кристаллический порошок, соленого вкуса, хорошо растворимый в воде.

Нежелательное действие и токсичность. Иногда у телят и поросят после введения препарата развивается жажда.

Окта-метенамин-окта-гидророданид-сульфат аммония с 25—28 %, стабилизированный роданисто-водородной кислотой. Препарат экспортируют из ГДР.

Свойства. Белый высокодисперсный порошок, хорошо растворимый в воде.

Нежелательное действие и токсичность. При использовании препарата телят необходимо обеспечить обильным питьем. Растворы родовета нестабильны и поэтому должны готовиться ex loco. Родовет нельзя применять одновременно с окисляющими или восстанавливающими соединениями.

В отечественной практике применяется подобный препарат калинат.

Лечение. При осложнении сразу прекращают введение указанных составов, если четко прослеживается связь между резким угнетением состояния теленка и инъекцией препарата, подкожно назначают сердечные средства, ставят клизмы.

МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ

При многих патологических состояниях целесообразно ослабить или снять мышечное напряжение вплоть до полной обездвиженности, что достигается применением мышечных релаксантов.

Временное обездвиживание домашних и диких животных мышечными релаксантами позволяет проводить у них несложные операции, отлавливать их на расстоянии (с использованием «летающих» шприцев) для последующего переселения, выполнять различные манипуляции в условиях зоопарков и других организациях.

Релаксанты вызывают лишь расслабление скелетных мышц, не оказывая угнетающего действия на центральную нервную систему и окончания чувствительных нервов. Различают миорелаксанты центрального и периферического типов действия. К миорелаксантам периферического действия относят курареподобные вещества, которые вызывают релаксацию скелетных мышц за счет блокады нервно-мышечной передачи. По механизму нарушения проводимости все курареподобные вещества делят на две группы: вещества, препятствующие деполаризующему влиянию медиатора ацетилхолина на мышечные концевые пластин-

ки (препараты антидеполяризующего действия); вещества вызывающие стойкую деполяризацию мышечной концевой пластинки (препараты деполяризующего типа действия). Из ветеринарных соединений к ним относят дитилин.

В миорелаксанты центрального действия включают рампун, калипсовет (кетамин), для которых характерны уменьшение спонтанной двигательной активности и снижение мышечного тонуса, кроме того, они обладают седативными транквилизирующими свойствами и способностью потенцировать действие снотворных и анальгетических средств.

Одним из осложнений, связанных с применением курареподобных веществ, является рекураризация, т. е. углубление остаточной миорелаксации вплоть до остановки дыхания. Этому может способствовать метаболический ацидоз, нарушение водно-электролитного равновесия, воздействие некоторых препаратов (антибиотики из группы аминогликозидов, циклофосфана, трасилола, циклофосфана).

ДИТИЛИН

Синонимы: курацит, сукцинолин, сукцинил холинхлорид.

Свойства. Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, труднее — в спирте и ацетоне. Синтетический курареподобный препарат. Выпускают во флаконах и ампулах.

Нежелательное действие и токсичность. До начала обездвиживания у домашних животных (или в начале адинамии у диких) следует ввести местно-анестезирующие препараты (новокаин — не более 5—10 мг/кг), или нейролептики (аминазин — 2—3 мг/кг), или неингаляционные наркотические соединения (гексенал, тиопентал натрия — 25—40 мг/кг внутримышечно или внутривенно). Одно из возможных осложнений при использовании дитилина — мышечная боль, возникающая через 10—12 ч после введения препарата. Нельзя смешивать растворы дитилина с растворами барбитуратов (образуется осадок — происходит гидролиз).

Следует учитывать, что в больших дозах дитилин может вызвать «двойной блок», когда после деполяризующего действия развивается антидеполяризующий эффект. Если после последней инъекции дитилина мышечная

релаксация длительно (в течение 25—30 мин) не проходит и дыхание полностью не восстанавливается, прибегают к внутривенному введению прозерина после предварительного введения атропина. После введения дитилина происходит освобождение заметных количеств калия из скелетных мышц во внеклеточную жидкость, в результате чего нередко развивается брадикардия, вплоть до асистолии.

Дитилин противопоказан при болезнях печени (препарат частично разрушается псевдохолинэстеразой, вырабатываемой в печени), легких и сердечно-сосудистой системы, отравлениях животных ФОС, гипоксии, после применения антихолинэстеразных препаратов (прозерин, эзерин, фосфанол и др.) очень старым и истощенным животным. Для выявления противопоказаний целесообразно накануне ввести животным дитилин в количестве $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$ рекомендуемой дозы.

РАМПУН

Свойства. Поступает из ФРГ в виде прозрачной жидкости.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат вызывает у крупного рогатого скота сонное состояние, которое у этого вида животных сопровождается значительной, а у лошадей — ограниченной аналгезией. У лошадей иногда наблюдают изменение проводимости сердечной мышцы, что можно предотвратить инъекцией атропина (1 мг/100 кг массы тела). Отмечают значительное пото- и мочевыделение, у крупного рогатого скота — беспокойство и частую дефекацию. Необходимо учитывать, что рампун в дозе 0,3 мл/100 кг массы тела, введенный внутримышечно, не вызывает у крупного рогатого скота эффекта анестезии. Существующее в ветеринарной практике мнение о том, что рампун в такой дозе обеспечивает безболезненное выполнение некоторых операций, ошибочное. Отсутствие защитных двигательных реакций у животных во время операций в этих случаях связано не с потерей болевой чувствительности, а с выраженной депрессией и гипотензией.

КАЛИПСОВЕТ

Синоним: кетамин.

Свойства. Поступает из ВНР в виде прозрачного раствора (10 мл инъекционного состава содержат 0,5 г солянокислого кетамина).

Нежелательное действие и токсичность. Препарат может вызывать непроизвольное движение ресниц вплоть до потери их подвижности, тахикардию, повышение артериального давления, слюнотечение и усиление тонуса мышц. Передозировка калипсовета сопровождается угнетением дыхания. Седативные средства усиливают анестезию. Препарат в сочетании с пестицидами обуславливает индукцию микросомальных ферментов, которые будут разрушать указанный релаксант. Если одновременно с калипсоветом в вену вводят спазмолитические средства, то это может привести к падению животного.

Противопоказания — операции на глотке и гортани, тяжелая сердечная недостаточность, гипертония, поражение мозга, сосудистой системы и функциональные расстройства печени.

Лечение. При передозировке этих препаратов в то же место следует ввести десятикратное количество физиологического раствора хлорида натрия (с добавлением 1—2 капель 0,1 %-ного раствора адреналина на 10 мл раствора). Дальнейшее всасывание релаксантов задерживается, и их действие на мышцы не проявляется. Радикальной мерой при передозировках является проведение искусственного дыхания. Последнее у большинства видов животных удобнее проводить с помощью ручного поративного аппарата (РПА-2).

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Полноценность рационов, эффективность использования кормов в настоящее время в значительной степени достигаются путем скармливания различных кормовых добавок. С этой целью применяют 100—120 ингредиентов, которые можно разделить на следующие группы: микродобавки (микроэлементы, витамины, аминокислоты); соединения, повышающие использование кормов (ферменты, эмульгаторы, хелаты и др.); лечебные препараты, улучшающие обмен веществ и состояние организма животных (антибиотики, транквилизаторы, гормоны);

вещества, сохраняющие качество кормов (антиоксиданты, консерванты).

В условиях промышленных комплексов на животных часто воздействуют факторы, которые ранее не имели большого значения. Один из наиболее выраженных факторов среды — шум. Превышение допустимого его фона сопровождается развитием беспокойства у животных, уменьшением усвояемости кормов и потерей массы тела. Для проявления наивысшей продуктивности животных в последние годы стали обрабатывать нейрорептическими лекарствами — аминазином, трифтазином, мепробаматом, резерпином и т. д. Кроме того, эти препараты с успехом используют в хирургической практике для успокоения животных, расслабления их мускулатуры и т. д.

АМИАЗИН

Синонимы: плегомазин, амплиантил, хлоразин, хлорпромазин и др.

Свойства. Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен. Очень легко растворим в воде. Порошок и водные растворы темнеют под влиянием света. Растворы аминазина и других фенотиазиновых препаратов несовместимы с растворами барбитуратов, карбонатов, раствором Рингера (образование осадков).

Нежелательное действие и токсичность. Аминазин в больших дозах изменяет общую и местную условную оборонительную реакцию и нарушает функцию высших отделов мозга (особенно при больших дозах аминазина — 10 мг/кг), что выражается выпадением наиболее молодых в онтогенетическом отношении искусственных условных рефлексов, с последующим нарушением естественных рефлексов и позже — всех сложных безусловных рефлексов, закрепленных в процессе филогенетического развития. Считают, что аминазин оказывает влияние на гипофиз, сходное с гипофизэктомией. Аминазин в дозе 1—5 мг/100 г массы тела крысы полностью нарушает секрецию адренкортикотропного гормона (АКТГ) в течение 1—7 ч. Малые и большие дозы аминазина оказывают отрицательное влияние на беременных животных, плод и постнатальное развитие потомства. При гистологическом исследовании семенников крыс после инъекции аминазина в дозе 60 мг/кг обнаружено уменьшение числа спер-

матозоидов и увеличение числа митозов в слое сперматогоний. Препарат оказывает тормозящее влияние на секрецию реализующих факторов гипоталамуса, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза.

При введении аминазина крольчихам в дозе 20 мг/кг массы тела устанавливали истончение слизистой оболочки матки, в яичниках обнаруживали уменьшение количества фолликул. Масса яичников и матки была меньше у животных, получавших аминазин, причем, чем больше была доза препарата (А. Г. Шитый, 1981).

„ Под влиянием высоких доз аминазина отмечены увеличение количества гемоглобина, снижения желудочной секреции, кислотности и переваривающей способности. Длительное применение аминазина подавляет обмен белков и окислительные процессы, что указывает на угнетение активности нейронов и специфических ядер промежуточного мозга.

Назначение препарата сопровождается значительным выделением азотистых веществ, связанное с нарушением процессов дезаминирования в печени и почках. Попадание растворов аминазина на кожу, под кожу и слизистые оболочки может вызвать раздражение тканей, введение в мышцу часто сопровождается развитием инфильтратов. Во избежание этих явлений растворы аминазина разводят растворами новокаина, глюкозы, хлорида натрия.

Препарат может обусловить кожные аллергические реакции. Механизм действия больших доз на интимные процессы состоит в том, что он угнетает как фосфорилирование, так и окисление. Аминазин в указанных дозах ухудшает всасывание в кишечнике лекарственных веществ, сахара и железа, влияет на движение ворсинок в кишечнике и его перистальтику.

Аминазин противопоказан при поражении печени, почек, нарушении функции кровотока, болезнях спинного и головного мозга.

ТРИФТАЗИН

Синонимы: стелазин, аквил, калмазин, тритразин и др.

Свойства. Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворяется в спирте. На свету темнеет.

Нежелательное действие и токсичность. Трифтазин по сравнению с аминазином увеличивает систолический показатель, что свидетельствует об ослаблении возбудимости и сократимости миокарда. Возникновение ряда эндокринных нарушений, характерных для всей группы нейрорептиков, объясняется ухудшением активности передней доли гипофиза, возникающей вследствие снижения деятельности гипоталамуса под действием нейрорептика. Сопоставляя интенсивность тормозящего влияния нейрорептиков, трифтазин причисляют к группе наиболее активных препаратов из фенотиазиновых производных, объясняя это наличием атомов фтора и шперазинового кольца в молекуле препарата.

Трифтазин противопоказан при болезнях печени, почек и органов кровообращения, беременности.

Лечение. Прекращение дачи препаратов, обильное питье, усиленная вентиляция помещений, подкожные инъекции кофеина, внутрь — солевое слабительное, назначают клизмы.

НИТРОФУРАНЫ

Используемые в ветеринарной практике нитрофурановые препараты обладают широким спектром антибактериального действия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, паразитические простейшие, крупные вирусы. К ним относятся фуразолидон, фурадонип, фурагин и т. д. Они активны против устойчивых форм микроорганизмов к антибиотикам и сульфаниламидам. К нитрофуранам резистентность развивается медленно, не достигая высокой степени, кроме того, они малотоксичны и хорошо переносятся животными.

Отмечено их синергидное действие с пенициллином, стрептомицином, антибиотиками тетрациклинового ряда и хлорамфениколом. Положительное качество нитрофуранов — возможность применения групповым методом в смеси с кормом, что особенно важно в условиях промышленных животноводческих комплексов.

ФУРАЦИЛИН

Синонимы: нитрофуразон, нитрофуран, фуралон, фурацин.

Свойства. Желтоватый или зеленовато-желтый мелко-

кристаллический порошок горького вкуса. Мало растворим в воде (1:4200), но растворим в щелочах. Выпускают в порошке и таблетках.

ФУАЗОЛИДОН

Синонимы: диафурон, фуоксан, трихофуран.

Свойства. Кристаллический порошок желтого или зеленовато-желтого цвета, слегка горького вкуса. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в 95 %-ном спирте. Выпускают в порошке.

ФУРАДОНИН

Синонимы: нитрофурантоин, фурадонтин, фуразидин.

Свойства. Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок, горького вкуса. Мало растворим в воде (1:8000) и спирте (1:2000). Выпускают в порошке и таблетках.

ФУРАГИН

Свойства. Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Мало растворим в воде и спирте. Выпускают в порошке и таблетках.

Нежелательное действие и токсичность. Наряду с положительными свойствами нитрофураны иногда вызывают осложнения, которые по характеру токсического действия однотипны и проявляются нарушениями функций желудочно-кишечного тракта, половых органов, почек, нервной системы, развитием аллергических реакций. Рассматривая токсикоз у животных, следует иметь в виду, что нитрофурановые соединения светочувствительны, поэтому даже их разбавленные растворы следует оберегать от света. Особенно сильное воздействие оказывает ультрафиолетовое облучение, приводящее к глубокому необратимому разрушению препаратов. В равной мере нитрофураны разлагаются под влиянием рентгеновских лучей. Нитрофурановые лекарства в чистых водных растворах и в присутствии неорганических солей выдерживают нагревание в автоклаве без заметного разложения, однако в присутствии органических примесей происходит быстрая их деградация.

Описаны нитрофурановые токсикозы у телят, которые возникали после применения завышенных доз фуразо-

лидона (0,4—0,6 г 3—4 раза в день при суточной дозе 0,008—0,01 г/кг массы тела животного). Для острой формы характерно поражение центральной нервной системы (вначале сильное возбуждение с клоническими и тоническими судорогами, затем угнетение и гибель). Температура в этот период достигает 41—42°C.

Хроническая форма отравлений развивается у телят в возрасте 1—3 месяца при использовании терапевтических доз фуразолидона (в течение 10—15 дней). У животных в этом случае наблюдают истощение, замедленное развитие, скованность и шаткую походку. Отмечены признаки атаксии с парезом задних конечностей, нарушение координации движений, образование чешуйчатых наложений на коже у поросят, которым через 7—10 дней после отъема добавляли в корм фуразолидон в количестве 3,632 кг на 1 т корма.

При повышенных дозировках фуразолидона, фуразолина и солафура (растворимой формы фурагина) устанавливали наличие гипотензивного эффекта, уменьшение частоты дыхания и сердечных сокращений. При длительных назначениях фурагина и фуразолидона наблюдали кумулятивный эффект. Вместе с тем известно, что глюкоза повышает токсические свойства фуразолидона при назначении в одной лекарственной форме.

Анализируя токсическое и негативное действие нитрофурановых препаратов, необходимо сделать вывод о том, что они могут оказывать различное неблагоприятное действие на организм животных в дозах, превышающих терапевтические, или при длительном введении препаратов в организм. Менее выражено такое действие у фурагина и солафура.

Токсическое действие нитрофуранов регистрируется при длительном применении терапевтических доз. При этом развиваются полиневриты, поражения почек и печени, диспептические явления. Отмечается снижение естественной резистентности, но формирование искусственного иммунитета не нарушается. Имеются сообщения о том, что длительное применение фуразолидона молодым курам и индейкам в дозе 0,02—0,022 % к корму несколько замедляет половое созревание как мужских, так и женских особей, снижает их воспроизводительные способности. Одновременно с этим фуразолидон может способствовать развитию каннибализма. Из нитрофуранов фуразолидон занимает среднее место по токсичности для птиц. Наиболее чувствительны к нему цыплята в первые дни жизни. Дозы,

превышающие 2 мг на цыпленка (концентрация препарата свыше 0,03 % к корму), вызывают явление токсикоза со смертельным исходом.

Низкая молекулярная масса нитрофурановых препаратов способствует их проникновению через стенки кровеносных сосудов, плацентарный барьер, в связи с чем они оказывают отрицательное действие на плод, уменьшают количество и активность спермиев в эякуляте.

Возможное отрицательное влияние нитрофуранов на организм зависит от дозы, времени воздействия, размера частиц препарата, видовой чувствительности животных, возраста, функционального состояния выделительных органов и т. д.

Нитрофурановые препараты — легкометаболизирующие вещества, быстро распределяющиеся по организму.

Лечение. Внутрь назначают цистеин в дозе 0,005 г/кг массы, унитиол — 0,01 г в 5—10 %-ной форме на изотоническом растворе хлорида натрия, внутримышечно на 1 кг массы тела 3 раза в 1-й день, 2 раза во 2-й день и по разу в последующие дни до выздоровления. Одновременно вводят витамин В₁ (тиамин бромид) внутримышечно в виде 2,5—6 %-ных растворов в дозе 0,06 г лошадям и крупному рогатому скоту и 0,05 г — мелкому рогатому скоту и свиньям; внутрь — никотиновую кислоту лошадям и крупному рогатому скоту по 0,1—0,5 г; пантотонат кальция — подкожно, внутримышечно или внутривенно в форме 20 %-ного раствора в дозе 0,001 г/кг массы тела; рибофлавин — внутрь телятам и пороссятам по 50 мг в сутки; пиридоксина гидрохлорида — внутримышечно в форме 1—5 %-ного раствора телятам в дозе 50 мг, свиньям — 10 мг; димедрол (антигистаминное средство) — внутримышечно в форме 1 %-ного раствора на физиологическом растворе хлорида натрия — лошадям и крупному рогатому скоту по 0,1—0,5 г 1 раз в день с назначением обильного поения. Для уменьшения кровоточивости вводят внутривенно хлорид кальция или глюконат кальция внутримышечно.

Для устранения токсикоза, вызванного нитрофурановыми препаратами, у телят необходимо прекратить дачу лекарств и ввести внутривенно гипертонические растворы хлорида натрия (10 %-ный раствор — 120—150 мл). После однократного введения гипертонических растворов больным телятам повторно дают слегка подсоленную воду (0,5—0,7 %). При тяжелых (хронических) токсикозах через 48 ч курс лечения повторяют.

ПЕСТИЦИДЫ

Название «пестициды» происходит от двух латинских слов «резИз» — зараза и «сисло» — убиваю. В зависимости от использования (назначения) все пестициды делят на несколько групп: инсектициды, акарициды, нематоциды, фунгициды, бактерициды, вируциды, гербициды, зооциды и т. д. К пестицидам относятся также химические средства стимулирования и торможения роста растений, различные дефолианты и десиканты, способствующие более быстрой и эффективной уборке урожая, средства отпугивания и привлечения насекомых (репелленты, аттрактанты) и др. Особое значение имеют для народного хозяйства инсектициды, гербициды и фунгициды.

По характеру проникновения пестицидов в организм насекомых, животных пестициды делятся на ряд групп. Например, средства борьбы с вредными насекомыми (инсектициды) подразделяют: на контактные — убивающие насекомых при контакте с любой частью тела; на кишечные — проникающие в организм (насекомых) через желудочно-кишечный тракт; на системные — способные передвигаться по сосудистой системе растений и на какой-то срок быть ядовитыми, через «корм» убивая насекомых; на фумиганты — проникающие в тело насекомого через органы дыхания. По химической природе все пестициды относят к двум большим группам: неорганической и органической.

Ассортимент пестицидов достигает в настоящее время 100 тыс. наименований. В СССР применяется более 100 соединений. Токсикологическое значение пестицидов объясняется их биологической активностью, которая действует не только на паразитов, но и на полезных насекомых, домашних животных и человека.

В зависимости от токсичности все пестициды делятся на четыре группы:

1. Высокотоксичные — ЛД₅₀ до 50 мг/кг массы тела животного;
2. Токсичные сильнодействующие — ЛД₅₀ 50 — 200 мг/кг;
3. Средней токсичности — ЛД₅₀ 200—1000 мг/кг;
4. Малотоксичные — ЛД₅₀ выше 1000 мг/кг.

Такая классификация носит условный характер. При контроле токсичности необходимо учитывать дозу, физико-химические свойства; например, способность препарата растворяться в жирах, летучесть, персистентность

(продолжительность сохранения во внешней среде), кумулятивные свойства, пути выделения и метаболизма. Доказано также усиление токсического действия пестицидов при повышенной температуре воздуха. Причем гибель половины подопытных животных отмечали от доз в 1,5—2 раза меньших, чем при оптимальной температуре. Усиление токсического эффекта наблюдали и на уровне минимальных доз при многократном воздействии. Изучение препаратов показало, что все они в какой-то степени токсичны для теплокровных животных. Следовательно, при работе с ними необходимо соблюдать меры предосторожности, предусмотренные Санитарными правилами по хранению, транспортировке и применению пестицидов в сельском хозяйстве (М., 1974) и Инструкцией по технике безопасности при хранении, транспортировке и применении пестицидов в сельском хозяйстве (М., 1976).

Фосфорсодержащие пестициды (пестициды из класса фосфорорганических соединений). ФОС — наиболее важный класс современных пестицидов. Их широкое применение обусловлено высокой инсектицидной и акарицидной активностью, обширным спектром действия на паразитов, небольшой персистентностью и разложением с образованием продуктов, не токсичных для человека и животных, системным действием ряда ФОС, малым расходом на единицу обрабатываемой площади, относительно быстрым метаболизмом в организме позвоночных и отсутствием способности кумулироваться и др. Все фосфорорганические пестициды подразделяются на препараты контактного действия и препараты внутрирастительного или системного действия. Первые легко и быстро проникают через хитиновые покровы тела насекомого, поэтому быстро вызывают их гибель в момент непосредственного контакта. Вторые всасываются листьями и корнями, в результате чего все растения становятся в течение 1—2 месяцев токсичными для насекомых.

К препаратам контактного действия относятся хлорофос, трихлорметафос-3, карбофос, азунтол, байтекс, метафос, фозалон, метилнитрофос, фталофос, бромфос, гардона, неосидол, ДДВФ и др.

К препаратам системного действия относятся авенин, антио, амифос, афидан, метилмеркаптофос, фосфамид, фосфомидон. Некоторые препараты, например фосфамид и антио, обладают контактным и системным действием. Отравление животных ФОС возникает при скормлении им растений ранее 6 дней после обработки препаратами

контактного действия (хлорофос, трихлорметафос-3, карбофос, азунтол, байтекс, фталофос, неосидол, ДДВФ и др.); при использовании семян и растений, обработанных ФОС системного действия (антио, амифос, метилмеркаптофос, фосфамид и др.), ранее 6 недель до уборки урожая; при пастбые животных на территории, обработанной инсектицидами; при водопое из источников, зараженных ФОС; при нарушении правил применения химических препаратов животным против кровососущих насекомых и клещей — переносчиков возбудителей инфекционных и инвазионных заболеваний. Различные по структуре фосфорорганические соединения при многократном поступлении через кожу вызывали в организме подопытных животных разные по выраженности нарушения: преобладание процессов кумуляции при воздействии абата, развитие полной адаптации — под влиянием карбофоса, стадию привыкания — при действии базудина. Для суждения об опасности пестицидов при поступлении через кожу недостаточно ориентироваться лишь по величину LD_{50} , полученную в остром опыте. Необходимо дифференцировать подход к оценке опасности перкутанного поступления как пестицидов разных химических групп, так и соединений, относящихся к одной химической группе.

Использование методов множественного корреляционного анализа, теории аппроксимации, группового учета аргументов, статистических критериев (корреляционное отношение, коэффициенты множественной детерминации, множественной корреляции, регрессии) позволяет установить наличие связи между молекулярной массой ФОС и величиной LD_{50} ($p = 0,64$), а также между величиной LD_{50} и LK_{50} ($p = 0,62$). Определение методом группового учета аргументов, множественных корреляций между физико-химическими свойствами ФОС и величиной LK_{50} позволило установить сильную связь, причем на токсичность оказывали большое влияние растворимость и коэффициент преломления веществ. Сравнение экспериментальных величин LK_{50} и соответствующих величин, установленных на основе данных о физико-химических свойствах, показало их полную сопоставимость. Полученные результаты открывают перспективу прогнозирования токсичности ФОС по их химическим свойствам.

Важным свойством ФОС является их малая гетерогенность, связанная со способностью быстро, в течение нескольких суток, гидролизироваться в щелочной среде при

воздействии высокой температуры. Однако в кислых почвах или при наличии слабокислой среды в растениях и животных тканях некоторые ФОС сохраняются более длительно — до нескольких месяцев.

Своеобразным изменениям подвергаются ФОС под влиянием физических и химических факторов внешней среды — изомеризации, трансалкилированию, в процессе которых образуются более активные и токсичные соединения. Эти реакции могут наблюдаться при хранении ФОС в водных растворах. Например, шлг_емпературе 35°C в течение дня токсичность метилмеркаптофоса увеличивается в 30 раз.

"Отравление животных фосфорорганическими пестицидами протекает сверхостро, остро и хронически. При молниеносном отравлении наблюдают поражение центральной нервной системы. Смерть животных наступает в результате асфиксии. Клиническая картина отравления характеризуется мускариноподобными (усиление бронхиальной секреции, гиперсаливация, частая дефекация), никотиноподобными (мышечные фибриллярные подергивания, гиперкинез языка) эффектами и центральными нервно-паралитическими явлениями (атаксия, общее угнетение, асфиксия). Это указывает на функциональные расстройства нервной системы.

Острое отравление у всех животных протекает однотипно и проявляется в легкой, средней и тяжелой степени. При гематологическом исследовании отмечают сгущение крови, повышение гематокрита, увеличение форменных элементов, замедление РОЭ, что свидетельствует об асфиксическом состоянии животных и возбуждении холинэргической нервной системы. Вместе с тем необходимо отметить, что эти изменения не являются строго специфическими, поскольку наблюдаются у животных при отравлении антихолинэстеразными холинмиметическими лекарственными средствами, пестицидами других групп и гербицидом триаллатом. Симптомы интоксикации развиваются через 20—30 мин, свидетельствующие о быстром поступлении ФОС в кровь.

При гистологическом исследовании отмечают застойную гиперемию головного мозга и паренхиматозных органов, множественные кровоизлияния в тканях, внутренних органах, дистрофические изменения клеток мозга, печени, сердца, почек, селезенки, воспалительные и некротические изменения в слизистой оболочке пищеварительного тракта.

Диагностическое значение имеет прижизненное определение активности ацетилхолинэстеразы в крови погибших животных, а также обнаружение фосфорорганических пестицидов в кормах, воде, воздухе, в органах и тканях павших или вынужденно убитых животных. Вместе с тем свойство угнетать холинэстеразу зарегистрировано у других химических веществ (севина, эзерина и др.). Угнетение холинэстеразы сопровождается накоплением в организме медиатора ацетилхолина. Прижизненное установление пестицидов в молоке, моче и других естественных выделениях подтверждает предположение об отравлении животных ФОСами.

Хроническое отравление развивается при длительном скармливании свиньям кормов, содержащих остаточные количества ФОС свыше допустимых норм. После прекращения использования загрязненных кормов клинические признаки постепенно исчезают и через 30—40 дней животные становятся здоровыми.

ФОСы в организме полностью или в значительной степени подвергаются метаболическим превращениям. Наиболее важное значение для тионовых и дитиофосфорных эфиров имеет окислительная десульфурация, т. е. отщепление серы, связанной с атомом фосфора, и замена ее кислородом. Вследствие большей электрофильности кислорода по сравнению с серой в результате этой реакции образуются более активные и, как правило, более токсичные соединения. Так, активность тиофоса (образование параоксона, малаоксона, метаоксона), метафоса, карбофоса повышается в 10 тыс. раз. В результате редуцтазной активностивпечени и почках при метаболизме ФОС могут образовываться более токсичные соединения, например ДДВФ при дегидрохлорировании хлорофоса, токсичность которых выше, чем хлорофоса. Этой реакции благоприятствует щелочная среда.

Таким образом, различные превращения ФОС в организме протекают по типу «летального синтеза» (преимущественно в печени). Наибольшую опасность представляет пероральный путь поступления ФОС, когда они быстро проникают в печень.

Ферментативный гидролиз ФОС — главный способ их обезвреживания, при котором осуществляется переход липоидорастворимых веществ в водорастворимые, удаляемые почками. Основными ферментами, принимающими участие в гидролизе ФОС, являются фосфатазы, карбоксиэстеразы, карбоксиамидазы, объединяемые общим терми-

ном «гидролазы». Ферменты содержатся в различных тканях, преимущественно в печени. Одно из превращений ФОС в организме после ферментативного гидролиза — образование их конъюгатов с глюкуроановой и серной кислотами, глутамином. ФОС выделяются в неизменном виде через дыхательные пути (20—25 %), с мочой (30 %), остальная часть (50 %) подвергается метаболизму в печени и выводится в виде метаболитов.

В ветеринарии применяются ДДВФ, неоцидол, хлорофоссодержащие препараты: гшюдермин-хлорофос и диоксафос, по которым будет дана несколько большая информация по сравнению с другими пестицидами.

ДДВФ

0,0-диметил-0-(2,2-дихлорвинил) фосфат.

Синонимы: нуван, вапона, дихлорфос.

Свойства. Желтоватая или светло-коричневого цвета подвижная жидкость. ДДВФ имеет очень высокую летучесть, которая увеличивается при повышении температуры. В водной среде ДДВФ постепенно гидролизуеться. Период 50 %-ного гидролиза при 20°C — 61,5 дня, при 70°C — 3 ч 50 мин. В щелочной среде омыление препарата идет быстро. При рН 7,0 и температуре 70° С время 50%-ного омыления составляет 27 мин, при рН 11 и температуре 28°C — 12 мин. Конечные продукты распада — диметилфосфорная кислота и дихлорацетальдегид (А. А. Непоклонов, 1971).

Нежелательное действие и токсичность. При повышенной концентрации, а также при деградации хлорофоса, во время приготовления раствора на горячей воде (свыше 50°C) или в присутствии щелочей, что сопровождается образованием ДДВФ, уже через 20—30 мин может наступить отравление животных. Из-за высокой летучести (145 мг/м³) при температуре воздуха 20°C он может легко проникать в организм через дыхательные пути животных, неповрежденный кожный покров и вызвать осложнение, как и при использовании хлорофоса. ДДВФ является сильным ингибитором холинэстеразы. Подавление холинэстеразы эритроцитов крупного рогатого скота на 50 % при 30-минутной экспозиции происходит при молярной концентрации $8,24 \cdot 10^7$ моль. Из организма животных ДДВФ выводится в основном с мочой.

Гистохимическими методами исследования органов

и тканей павших животных выявлены существенные морфологические изменения сосудов легких, признаки функционального угнетения печени и коры надпочечников, увеличение относительной массы последних, что можно объяснить компенсаторной реакцией органов на функциональное истощение.

НЕОЦИДОЛ

0,0-диэтил-0-(2-изопропил-4 — метилпиримидил-6) тиофосфат.

Синонимы: базудин, диазинон, экзодин, дицид и др.

Свойства. В чистом виде бесцветное масло со слабым приятным запахом. Технический препарат — масло желтоватого или светло-коричневого цвета. Плохо растворяется в воде (40 мг/л при 20°C) и хорошо в большинстве органических растворителей. Период полураспада при 80°C в кислой среде составляет 4,88 ч, в щелочной — 28 мин.

Выпускается в форме 60 %-иого концентрата эмульсии, при смешивании ее с водой получают эмульсию молочного цвета.

У телят в возрасте 8—10 недель при обработке 0,1 %-ной эмульсией неоцидола отмечали легкую саливацию, у крупного рогатого скота при алиментарном введении 25 мг/кг массы тела — саливацию, усиленный диурез, клонические судороги; овцы реагировали на дозу (при алиментарном введении) в количестве 30 мг/кг массы. Купание в 1 %-ной эмульсии неоцидола овцы переносили удовлетворительно. Неоцидол токсичен для птиц. В СССР препарат используется как противочесоточное средство у овец.

Анализируя применение неоцидола в ветеринарной практике, следует учесть, что при пероральном введении и нанесении на кожу однократно и многократно (в течение 10 месяцев) он способен проникать через неповрежденную кожу, оказывая незначительное раздражающее действие. В ряде случаев после купки в эмульсии неоцидола у овец наблюдали хромоту, что обуславливалось их заражением *Euzerelel'ьpx гбизюраглае*. Развитие указанного возбудителя происходило в ваннах при длительном стоянии раствора и купании большого количества животных. В связи с этим требуется освобождение ванн от купочных растворов и тщательная промыв-

ка. Нельзя обрабатывать эмульсией неоцидола больных, слабых, истощенных или ненапоенных животных. Препарат относится к среднетоксичным, но главными продуктами гидролиза неоцидола являются диэтилтиофосфорная кислота и 2-изопропил-4-метил-6-оксипиримидин. При определенных условиях при его разложении образуются очень токсичные метаболиты: дитиотетраэтилпирофосфат; тиотетраэтилпирофосфат и орто-диазинос (ЛД₅₀ для крыс при оральном введении 1 мг/кг), обладающие антихолинэстеразной активностью Ю⁻⁸¹⁴¹ моль против примерно 80—100 мг/кг и 10^{-4,9} моль у неоцидола (А. А. Неполонов, 1971).

В 1983 г. в некоторых областях РСФСР, в Казахстане наблюдали отравления крупного рогатого скота, обусловленные наличием в неоцидоле указанных метаболитов. Гибель животных наступала через 30—40 мин при явлениях асфиксии, гиперсаливации и судорогах. Однако овцы переносят купку в эмульсиях с наличием этих метаболитов удовлетворительно. Их образование происходило при контакте препарата с щелочами, дождевой водой, моющими средствами, воздухом в процессе длительного хранения. В связи с этим не следует оставлять на несколько дней купочные эмульсии неоцидола в ваннах. Инактивацию диазинона в ваннах можно достичь с помощью извести (10 кг на 1 т раствора); в течение 2—3 дней происходит разложение препарата.

Следует иметь в виду, что одной из причин отравления животных является использование неоцидола с просроченным сроком годности. Применение неоцидола на крупном рогатом скоте в СССР запрещено.

ХЛОРОФОС

0,0-диметил-(1-окси-2,2,2-трихлор-этил) фосфат.

Синонимы: трихлорфон, диптерекс, дилокс, негувон, тугон и др.

Свойства. Белый кристаллический порошок с приятным запахом. Препарат хорошо растворяется в спирте, бензоле, большинстве хлорированных углеводородов, хуже в четыреххлористом углеводе и серном эфире. В воде растворяется ограниченно. В водной среде хлорофос подвергается гидролизу, причем при высокой температуре этот процесс идет довольно быстро: при 20°C и pH 1—5 период полураспада составляет 526 дней, при 70°C — 1,13 дня. При

pH 5,5 и выше происходит превращение хлорофоса в ДДВФ. Выпускается хлорофос в виде 97 и 80 %-ного технического препарата, 80 и 50 %-ного смачивающихся порошков и т. д.

Хлорофос и продукты его распада выводятся с мочой, калом и выдыхаемым воздухом. При этом через 12 ч после его поступления выделяются продукты распада. В неизменном виде хлорофос был обнаружен в мясе, молоке, моче и жире животных. Время нахождения хлорофоса и продуктов его распада в живом организме не превышает 32 ч (кровь) и 48 ч (в моче). Ткани млекопитающих неспособны к детоксикации хлорофоса, только в щелочной среде препарат довольно легко распадается с образованием ДДВФ. Распад последнего происходит неферментативным путем в просвете тонкого отдела кишечника, а ферментативным — в печени, стенке толстой кишки, крови с образованием конечного продукта — диметилфосфата. Имеются сообщения о развитии токсикозов у животных после их обработки. Так, во время производственного испытания хлорофоса методом полива в виде 8 %-ного раствора из расчета 150—200 мл на животное и гиподерминхлорофоса в дозах 16 и 24 мл на голову из 29 693 обработанных животных у 1772, или 5,9 %, наблюдали токсикозы. Подобные явления отмечены и при массовом применении 4—6 %-ных концентраций негувона, причем 0,02 % обработанных животных пали от отравления.

Внутримышечное введение телкам негувона в дозе 15 мг/кг в виде 50 %-ного раствора в 27,5 %-ном спирте вызывало на месте инъекции большие опухоли, которые рассасывались только через 15—18 дней. Через 30—60 мин после введения у большинства животных отмечали общую реакцию — беспокойство, мычание, разжижение фекалий в течение 24 ч. Менее токсичным при внутримышечном введении оказался бубулин (50 %-ный раствор хлорофоса в многоатомных спиртах) в дозе 15—25 мг/кг.

При интоксикации хлорофосом у животных возникало нарушение кровообращения в тех органах и тканях, где препарат активно накапливался (печень, легкие, почки, сердце). Одновременно с этим отмечали набухание стенок сосудов, их полнокровие, эритропедез, снижение количества гемоглобина и эритроцитов, развитие дистрофических процессов, степень выраженности которых находилась в прямой зависимости от продолжительности поступления яда в организм. Осложнения могут проявляться как при поступлении хлорофоса через кожу, перораль-

но, так и через органы дыхания во время опыления помещений, после купания животных с последующим содержанием их в недостаточно вентилируемых помещениях. Признаки отравления: обильное слюнотечение, сужение зрачков, усиление перистальтики, брадикардия, затрудненное дыхание из-за бронхоспазма.

В отечественной практике для борьбы с подкожным оводом используют гиподермин-хлорофос (11,6 %-ный масляно-спиртовой раствор хлорофоса), а также диоксафос (16 %-ный раствор хлорофоса в органических растворителях). При несоблюдении правил применения (без тщательного взбалтывания состава, хранении при низкой температуре, обработке слабых истощенных животных, хранении гиподермин-хлорофоса в емкостях, содержащих остатки моющих средств, едких щелочей и воды, а также неоднократный перелив указанного препарата в случайную тару или свободном доступе внешнего воздуха) могут развиваться осложнения, аналогичные интоксикации хлорофосом. Развитие признаков интоксикации у крупного рогатого скота обуславливается ДДВФ, образующихся при разложении гиподермин-хлорофоса или диоксафоса.

Лечение. Применение антидотной терапии основано на использовании холинолитических препаратов (пропацина, атропина или фосфолитина) совместно с реактиватором холинэстеразы дипироксимом, а также проведении симптоматического лечения. Атропина сульфат назначают в дозе: для крупного рогатого скота — 0,5 мг/кг; для свиней и лошадей — 1,0; для овец и коз — 5,0 мг/кг.

Тропацин вводят внутримышечно свиньям, овцам, лошадям, собакам и курам в дозе 5 мг/кг и дипироксим — в дозе 10 мг/кг; соответственно крупному рогатому скоту — в дозе 1 мг/кг, дипироксим — 2 мг/кг.

Из симптоматических средств рекомендуются: 10 %-ный водный раствор хлористого кальция в вену в дозе 0,5 мл/кг 1—2 раза в сутки 2—3 дня подряд; витамин В₆ в дозе 0,1 мг/кг в сочетании с аскорбиновой кислотой в дозе 1 мг/кг или с глюкозой в количестве 5 мг/кг подкожно ежедневно до устранения параличей и слабости мышц, внутривенно — 20 %-ный раствор глюкозы — 1 мл/кг массы. Назначают также сердечные средства.

Следует также применять фосфолитин как в чистом виде, так и в сочетании с ТМБ-4 (75 % смеси фосфолитина с водой и 20 % раствора ТМБ-4), вводят раствор внутримышечно — по 15 мл крупному и 1—1,5 мл мелкому рогатому скоту.

В Болгарии для лечения животных с признаками отравления ФОС используют комплексный препарат под названием АХЕОС (атропин сульфат — 1 г; хлоразин в ампулах — 0,25; эфедрин хлористоводородный — 0,25; обидоксин в ампулах — 5 г; витамин С 10 %-ный в ампулах — Ю мг; физиологический раствор — до 1 л). АХЕОС вводят в вену на одно животное по 250 мл, повторно — через 6—8 ч.

Для обезвреживания остатков яда и удаления его из органов пищеварения назначают слизистые или белковые обволакивающие препараты, молоко, крахмал. Если после поступления хлорофоса в организм прошло определенное время и он достиг кишечника, следует применить слабительные вещества (прозерин, пилокарпин, глауберову соль).

Получен положительный эффект при отравлении свиней хлорофосом и ДДВФ при скармливании болтушки из обрат, подкожном введении (по 1—2 мл) 20 %-ного раствора кофеина, а внутримышечно — по 1—2 мл 0,1 %-ного атропина. Спустя 10—15 мин раствор атропина можно вводить повторно.

Больным животным предоставляют покой и легкопереваримые корма. Убой животных на мясо производят не ранее чем через 25 дней после интоксикации. При отравлении кур диазиноном (неоцидолом) рекомендуют трехкратные внутримышечные введения водного раствора атропина (5 мг/кг) в сочетании с пропацином (10 мг/кг) и токсигенином (10 мг/кг).

ХЛОРООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Хлорорганические соединения: группа препаратов, используемая в сельском хозяйстве с различными целями.

По химическому составу они подразделяются: на хлорпроизводные углеводороды алифатического ряда (гексахлорбутадиион, дихлорэтан и др.); хлорпроизводные алициклических углеводородов (гексахлорциклогексан и его аналоги, гамма-изомер ГХЦГ и др.); хлорпроизводные ароматических углеводородов (гексахлорбензол, кельтан и др.); полихлортерпены (полихлорпинен, СК-9, полихлоркамфенин и др.); полихлорциклодиены (алдрин, гептахлор и др.).

Характерная особенность ХОС — их высокая персистентность, т. е. устойчивость к воздействию факторов

внешней среды. ХОС сохраняются в почве до 1 года, а в животноводческих помещениях — несколько месяцев. Значительная часть ХОС — среднетоксичные вещества. Вместе с тем в практике часто регистрируют отравления животных, что обусловливается наличием у них тенденций к кумуляции. В связи с тем, что ХОС являются липотропными веществами, они накапливаются в первую очередь в органах и тканях, богатых липидами, хорошо преодолевают плацентарный и гематоэнцефалический барьер. При алиментарном поступлении ХОС хорошо всасывается слизистыми оболочками пищеварительного тракта с последующим образованием в организме животных метаболитов, токсичность которых неравнозначна. У лактирующих животных ХОС выделяется с молоком.

В органах и тканях овец через 30 дней после однократного внутрижелудочного введения гамма-гексахлорциклогексана (ГХЦГ) обнаружены гамма-ПХПГ (парахлорциклогексан), трихлорбензол, гексахлорбензол, а также следы гамма-ГХЦГ. Метаболиты, как и гамма-ГХЦГ, заметно кумулировались жировой и костной тканями, головным мозгом и волосяным покровом. Необходимо отметить, что метаболизм гамма-ГХЦГ в организме животных протекает интенсивно. Поэтому при обработке животных против эктопаразитов целесообразно применять препараты с преимущественным содержанием гамма-изомера, а мясо можно реализовать в пищу не ранее чем через 2 месяца после обработки.

При отравлении ХОС характерно политропное действие с преимущественным поражением центральной нервной системы и паренхиматозных органов (особенно печени).

При остром отравлении ХОС отмечают беспокойство, общее возбуждение и повышенную рефлекторную чувствительность, саливацию, тремор мышц, усиление перистальтики и появление судорог.

В случае хронического отравления наблюдают исхудание, общее угнетение, вялость, ослабление тонуса мышц, частое мочеиспускание и дефекацию. Токсикоз развивается при купании животных в эмульсиях ГХЦГ в жаркую погоду (31°C и выше) и после неоднократной обработки их до этого раствором мышьяковокислого ангидрида. Патологоморфологические изменения неспецифические.

Проявление токсического действия одного из представителей ХОС — гамма-изомера ГХЦГ связано и с перераспределением содержания серотоина между клеточ-

ными структурами тканей. Избыток серотонина может оказать неблагоприятное действие на течение химических процессов в организме и стать источником дополнительного поражения органа. Следует учитывать, что в патогенезе интоксикации гамма-изомером ГХЦГ определенное значение приобретает развитие аутоагрессивных процессов в организме. Иммунологический процесс у самок неблагоприятно сказывается на их потомстве в силу агрессивности материнских иммунных лимфоцитов не только по отношению к аутоиммунным клеткам, но и к клеткам соответствующих тканей новорожденных.

Следует учесть, что при совместном поступлении в организм хлор- и фосфорорганических пестицидов токсичность последних может изменяться как в сторону повышения, так и понижения. В частности, комбинированное действие кельтана и метафоса в хроническом эксперименте проявляется по типу суммирования. Потенцирование токсичности при комбинированном действии бинарных смесей на уровне летальных доз наблюдали лишь в тех сочетаниях, когда компоненты имели исходный механизм действия (севин + бутифос) или же при различном механизме действия имелись некоторые общие точки приложения (севин + ПХФ). При последовательном воздействии высоких доз усиление токсического эффекта имело место после введения бутифоса на фоне севина или метилмеркаптофоса и ПХФ — на фоне севина и ГХЦГ. Важное значение имеет также выяснение особенностей превращения препаратов при их совместном поступлении в организм. Установлено, что ТМТД и цинеб при совместном введении в организм крыс с гамма-изомером ГХЦГ, гексахлорбензолом и хлорокисью меди метаболизируются с выделением сероуглерода. Максимум его выделения отмечается на 2-е сутки, длительность и интенсивность зависит от характера сочетаний препаратов, а также дозы ТМТД и цинеба в смеси.

Лечение. Антидотные препараты при отравлении ХОС отсутствуют, поэтому применяют симптоматическое лечение. При острых отравлениях необходимо удалить с шерсти животного купочную эмульсию (обтирание, обмывание теплой водой). Назначают рвотные или слабительные (только солевые, а не масло). Внутрь применяют адсорбенты: жженую магнезию или бикарбонат натрия на 1 голову крупного рогатого скота и лошади — 10–15 г, овце, козе — 5–10, свинье — 2–5, собаке — 0,2–1 г. Подкожно вводят сердечные, внутримышечно — 20–40 %-ный раст-

вор глюкозы или 10 %-ный раствор хлорида натрия по 0,5—1 мл/кг массы животного. При остром отравлении лечение сводится к применению противосудорожных » успокаивающих средств: аминазина (2 мг/кг), фенобарбитала (50 мг/кг), мексидина (100 мг/кг). Специфическое патогенетическое и гепатопротекторное действие обеспечивается повторными введениями метионина (25 мг/кг) или глутатиона (100 мг/кг) и аскорбиновой кислоты (5 мг/кг) в сочетании с глюкозой и альфа-токоферолом. В Болгарии для лечения животных (крупный рогатый скот) с признаками отравления ХОС назначают хлоразин в дозе 2 мг/кг массы тела, витамин С — по 5 г животному; мелким животным — по 0,5 г в 5 %-ном растворе глюкозы в вену.

КАРБАМАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Среди них наиболее часто используются в ветеринарной практике севин, триаллат (эфир карбаминовой кислоты), ТМТД (тетраметилтиурамдисульфид), цинеб (соли замещенной дитиокарбаминовой кислоты) и поликарбацин (дитиокарбаматы на полимерной основе).

Анализ клинических признаков и патологоанатомической картины острого отравления животных карбаматными пестицидами свидетельствует, что в зависимости от химической структуры и особенностей метаболических превращений в организме они действуют неоднозначно.

Для севина характерны короткий скрытый период, сверхострое течение интоксикации с выраженными нарушениями функций центральной и вегетативной нервной системы: вначале наблюдаются признаки возбуждения центральной нервной системы, затем развиваются симптомы тормозного влияния. Из-за медленного разрушения севина во внешней среде и в организме животного и в связи с образованием большого количества метаболитов у него наиболее сильно выражено действие на внутренние органы и особенно на половые, что сопровождается нарушением оплодотворения, беременности. Препарат выделяется с молоком в течение различного времени. Для острого отравления триаллатом, цинебом, поликарбацином, ТМТД характерны медленное развитие патологического процесса и выраженное тормозное влияние на центральную нервную систему. Латентный период продолжается до суток. В ряде случаев у овец при интоксикации ТМТД развива-

ются поражения глаз, существенным различием является степень угнетения фермента. При тяжелой степени отравления ФОС угнетение достигает 80—95%, а при такой же степени отравления севином — не превышает 40–60 %.

При исследовании крови животных, отравившихся ТМТД, характерно резкое снижение осмотической резистентности эритроцитов и артериально-венозной разницы по кислороду. При исследовании крови больных животных наблюдаются гипергликемия (до 200—400 мг %), снижение осмотической резистентности эритроцитов, ацетилхолинэстеразы.

Учитывая, что активность ацетилхолинэстеразы снижается при действии фосфорорганических препаратов, признаки отравления ФОС и севином сходны.

Блокирование ацетилхолинэстеразы наступает через 30 мин, а восстановление активности фермента отмечают через 2—3 дня, в этом и отличие отравления карбаматами от ФОС, при которых реактивация фермента может наступить через несколько недель, а при некоторых ФОС она совсем не отмечается.

Патологоанатомическая картина при отравлении животных севином, триаллатом, тетраметилтиурамдисульфидом, цинебом и поликарбацином имеет общие черты, т. е. во всех случаях у животных обнаруживают гемодинамическое расстройство в разной степени. Однако при остром отравлении севином характерны признаки отека легких, увеличение печени, отечность мозговых оболочек, спазм кишечника, кровоизлияния на слизистой мочевого пузыря. При остром отравлении триаллатом на вскрытии обнаруживали аналогичные, но менее выраженные признаки. При интоксикации ТМТД при осмотре наиболее характерны: дистрофия миокарда с множественными кровоизлияниями под эпи- и эндокардом, наличие серозного транссудата в подчелюстном пространстве и в тканях, окружающих крупные кровеносные сосуды. Отмечается также уменьшение и уплотнение тканей селезенки. При отравлении животных цинебом и поликарбацином при осмотре наблюдают аналогичные, но менее выраженные изменения.

Лечение. Для антидотного лечения острых отравлений предложена смесь, состоящая из тропацина (5 мг/кг), бензогексония (5 мг/кг) и кокарбоксылазы (2 мг/кг), которую вводят подкожно или внутримышечно 3 раза. При интоксикации ТМТД назначают четырехкратное подкож-

ное введение кокарбоксилазы (2 мг/кг), лазикса — фурасемида (10 мг/кг), камфорного масла (подкожно) и с питьевой водой лимонную кислоту (0,5 %). В этой композиции тропацин обеспечивал блокаду М-холинреактивных систем как центральной нервной системы, так и периферических нервов. Бензогексоний блокировал периферические вегетативные ганглии, его введение в композицию ослабляло влияние сефина на ферментные системы регулирующие окислительно-восстановительные процессы на фазе использования энергии углеводов. Камфорное масло обладает антитоксическим действием, способствует удалению ядов из сердечной мышцы, повышая внутриклеточный обмен веществ и возбуждая центральную нервную систему при ее угнетении. Можно рекомендовать применение атропина, эфедрина, симптоматическое лечение — глюкозы, декстрановых препаратов.

Профилактика отравлений пестицидами осуществляется в трех направлениях: профилактика острых отравлений; профилактика хронических отравлений, в том числе отдаленных последствий действия пестицидов; предотвращение загрязнений пестицидами продуктов животного происхождения.

Для предупреждения острых отравлений не допускают случайных прямых контактов с препаратами при обработке семян, использовании транспортных средств, проникновения животных на территории складов и т. д. С целью профилактики хронических отравлений животных подвергают анализу на наличие пестицидов в кормах, воде и т. д. Необходимо строго соблюдать сроки убоя животных после их обработки пестицидами.

КРЕОЛИНЫ

Креолины (гексалин, гексаталп, активированный креолин, ТАП-85) широко используются в ветеринарной практике как акарицидные средства и как дезинфектанты. Информация об их токсических свойствах и причинах отравлений животных небольшая, в связи с чем приводим данные по этой группе соединений.

Активированный креолин

В состав препарата входит легкосреднее каменноугольное масло, канифоль (натриевые соли абиетиновых и пимаровых кислот), ихтиол (сульфатные соли), вода, гамма-изомер гексахлорциклопексана.

Свойства. Темно-коричневая густоватая жидкость с РЗКИМ запахом каменноугольных масел. Существенный недостаток активированного креолина — его высокая щелочность (рН 11), способствующая постепенному гидролизу гамма-изомера и снижению акарицидных свойств препарата. В холодное время года в активированном креолине выпадает осадок, состоящий из нафталина.

ТАП-85

Твердый акарицидный препарат (ТАП-85) состоит из мыла, каменноугольного масла и гамма-изомера ГХЦГ.

Свойства. Полутвердое мыло темно-коричневого цвета с запахом крезоло.

Гексалин

Состав: смесь каменноугольных масел, гамма-изомера ГХЦГ, канифоли, натрий-ихтиола, едкой щелочи.

Свойства. Однородная маслянистая жидкость черно-бурого цвета, прозрачная в тонком слое с запахом каменноугольных масел.

Гексаталп

Состав: смесь каменноугольных масел, канифоли, клея талового пекового, натрия едкого, гамма-изомера.

Свойства. Маслянистая жидкость темно-коричневого цвета с запахом каменноугольных масел.

Бесфенольный креолин

Состав: смесь каменноугольных масел и канифоли.

Свойства. Маслянистая жидкость темно-коричневого цвета с запахом каменноугольных масел. Препарат на холоде густеет из-за выпадения в осадок нафталина.

Нежелательное действие и токсичность. Указанные препараты используют чаще всего в виде купочной эмульсии для лечения и профилактики псороптоза животных.

Клинические признаки отравления у животных проявляются после обработки чистым креолином через 2—3 дня. При этом наблюдают депрессию животных, отсутствие аппетита, жвачки, коматозное состояние, признаки диареи.

Одна из частых причин отравления — длительное хра-

нение креолина при температуре ниже 10°C (свыше 2 лет), что сопровождается выпадением в осадок нафталина и нарушением стабильности препарата. Отгрузка препарата с баз «Зооветснаб» без предварительного взбалтывания способствует нарушению его физико-химических свойств. При изготовлении купочной эмульсии в этом случае на ее поверхности возникают пятна масла и осадок грязно-коричневого цвета.

Необходимо отметить, что в ряде случаев обработка лошадей, крупного рогатого скота, пораженных эктопаразитами, проводится гексахлорано-креолиновыми эмульсиями, что не допускается ветеринарным законодательством.

Лечение. Промывание желудка водной взвесью угля, жженой магнезией или тиосульфатом натрия, внутрь назначают солевые слабительные, слизистые отвары, в вену — глюкозу, гипосульфит, хлористый кальций, подкожно — кофеин, камфору, коразол. Противопоказаны внутрь молоко, масло, спирт.

ИВОМЕК

Состав: 1 %-ный раствор ивермектина в глицерин-формальдегидной пропилен-гликолевой среде. Активно действующее вещество относится к соединениям, известным как «авермектины». Препарат состоит из пары близких гомологов, отличающихся лишь одной метиленовой группой (СН₂). Ивермектин содержит не менее 80 % 22, 23-дигидроавермектина В_{1а} и не более 20 % 22, 23-дигидроавермектина В_{1в}. Указанное соединение продуцируется почвенными микроорганизмами *Streptomyces avermectinifer* ШПз. Оно активно в отношении широкого спектра возбудителей паразитарных болезней у свиней, крупного рогатого скота, овец, коз и лошадей.

Свойства. Прозрачная жидкость без запаха, на холоде густеет. Выпускается во флаконах емкостью по 50 мл для парентерального применения.

Нежелательное действие и токсичность. При алиментарном введении ЛД₅₀ для крыс составит 50 мг/кг массы тела, ЛД₅₀ для собак — 80 мг/кг. При наружном кожном применении ЛД₅₀ для кроликов — 486, для крыс — 660 мг/кг. Острое отравление собак ивомеком (при алиментарном применении) сопровождалось сужением зрачков, атаксией и саливацией. Крупный рогатый скот

удовлетворительно переносил 30-кратные терапевтические дозы (т. е. 6 мг/кг массы тела). Депрессию, слабость и атаксию отмечали у телят при введении 8 мг/кг.

У овец при подкожном введении препарата в лечебной дозе наблюдали кратковременное резко выраженное беспокойство, при инъекции ивомека в дозе, превышающей терапевтическую в 4 раза, устанавливали депрессию, слабость, залеживание, отсутствие жвачки и потерю аппетита.

При инъекции свиньям 100-кратной терапевтической дозировки (30 мг/кг массы тела) имели место сужение зрачков, атаксия, дрожание мышц, слабость и затрудненное дыхание. Необходимо отметить наличие в ряде случаев гибели собак при парентеральном введении ивомека, применяемого с лечебной целью. Антидотная терапия не разработана.

ПИРЕТРИНЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПИРЕТРОИДЫ

На смену стойким хлорированным углеводородам (ДДТ, ГХЦГ и др.) и веществам из групп фосфорорганических соединений появилось следующее поколение инсектицидов — синтетические пиретроиды — продукты модификации молекул природных пиретринов. Еще в 1976 г. синтетические пиретроиды занимали не более 1 % в общем балансе используемых инсектицидов, в 1982 г. этот процент увеличился до 22, а в настоящее время достигает 30 %. Развитие исследований в области химии привело к созданию синтетических пиретроидов. Как и натуральные пиретрины, пиретроиды являются продуктами этерификации главным образом замещенных циклопропанкарбоновых кислот спиртами определенной структуры, которая может варьировать в определенных пределах (В. П. Дремова, Ю. П. Волков, 1987). Ниже приводим краткую характеристику некоторых новых синтетических пиретроидов.

Каратэ

Синоним: циклотрин.

Свойства. Твердое вещество бежевого цвета без характерного запаха.

Цибо Iг

Синоним: флуцитринат.

Свойства. Светлая маслянистая жидкость.

Децис

Синоним: декаметрин.

Свойства. Белое кристаллическое вещество.

Описань и другие пиретроиды.

Нежелательное действие и токсичность. Степень токсичности для теплокровных у пиретроидов неодинакова. Среди них имеются как малотоксичные соединения (неоимин, перметрин и др.), так и высокотоксичные (дельтаметрин, фенпропатрин, цигалотрин). Раздражающими свойствами обладают дельтаметрин, фенвалерат. Кумулятивные и аллергенные свойства у пиретроидов выражены слабо. В целом более токсичны соединения, содержащие циангруппу в спиртовом фрагменте молекулы.

Лечение. Подкожно вводят кофеин, обмывают кожные покровы при наличии признаков токсикоза после опрыскивания, в вену инъецируют хлористый кальций и изотонический раствор хлорида натрия.

Фенотиазин

Характеристика фенотиазина дана в разделе «Антгельминтики».

Нежелательное действие и токсичность. Препарат оказывает токсическое действие на пчел и других насекомых-опылителей при посещении ими обработанных фенотиазином растений. Пчелы погибают на 8-е сутки после распыления в количестве 0,5—1 кг фенотиазина на 1 га. Однако дым фенотиазина действует на пчел менее выражено. Сжигание 5 г препарата в улье не вызывает каких-либо изменений у пчел. При температуре ниже + 14—15°С происходит значительное отпадение пчел, большинство из которых при внесении в теплое помещение оживают. Многолетние позднеосенние обработки с тремя курсами лечения (13,5 г) фенотиозином могут вызвать ослабление пчелиных семей зимой и отрицательно воздействовать на них при развитии в следующем году. В обработанных фенотиозином семьях пчел наблюдается прекращение откладки яиц в течение 1—4 дней. Иногда отмечается их гибель. Активность холинэстеразы после двукратной об-

аботки пчел этим препаратом снижается. При вскрытии и гистологическом исследовании пчел наблюдается сглаженность поперечной складчатости, отечность и окрашивание слизистой оболочки кишечника в фиолетовый цвет, усиление секреции эпителиальными клетками, распад ядер и протоплазмы в отдельных клетках, разрушение пористого ободка и околопищевой оболочки. Изменения более выражены в переднем участке средней кишки. Однако в дальнейшем у большинства пчел уровень холинэстеразы восстанавливается и происходит процесс регенерации эпителия кишечника.

ПИРОПЛАЗМОЦИДНЫЕ И ТРИПАНОЦИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

В ветеринарной практике для лечения и профилактики пироплазмидозов применяют: беренил — отечественный аналог азидин, он же батризин; гемоспоридин; имидокарб — его аналог диамидин, аллопуринол, хиноцид; при тейлериозе — галофугинон (стенорол) и другие; для лечения и профилактики трипаносомозов сельскохозяйственных животных — наганин, азидин, трипамидий и др.

АЗИДИН

Синонимы: беренил, батризин, ганасег.

Свойства. Легкий аморфный порошок желтого цвета, горького вкуса, хорошо растворим в воде. Не растворяется в ацетоне, бензоле, эфире, плохо растворим в спирте. Выпускают в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. В фармакодинамике азидина различают следующие стороны (помимо специфической) действия: понижение активности ферментов фосфорилирования и гликогенолиза, усиление протеолитических процессов в печени, угнетение антитоксической обезвреживающей функции печени, снижение секреции гормонов, стимулирующих процесс молокообразования, подавление функции кровяных органов. При массовых обработках крупного рогатого скота после введения азидина у ряда животных наблюдается развитие нежелательных реакций: беспокойство, резкое понижение удоев молока у коров, полиурия, гиперсаливация и даже судороги.

Лечение. С целью устранения и предупреждения описанных выше недостатков необходимо применять азидин в сочетании с такими препаратами, как метионин, витамин V_{12} и С, глюкоза, уксуснокислый кобальт, сернокислое железо. Кроме того, животным предоставляют покой подкожно вводят сердечные средства, внутривенно — 40 %-ный раствор глюкозы, внутрь — руминаторные средства. С целью предупреждения развития осложнений животным за 10—15 мин до инъекции азидина вводят подкожно раствор кофеина.

АЛЛОПУРИНОЛ

Синоним: милурит.

Свойства. Белый или белый с кремовым оттенком мелкокристаллический порошок, практически нерастворимый в воде и спирте, трудно растворимый в диметилсульфоксиде, легко растворимый в растворах едких щелочей. Выпускают в таблетках.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь и в течение 2—4 ч превращается в оксипуринол — аналог ксантина. Оксипуринол медленно выделяется почками. Наиболее частыми побочными реакциями на аллопуринол являются разного рода экзантемы (37%). Вследствие токсического действия препарата на кожу могут развиваться облысение и ихтиоз.

Тяжелым, угрожающим жизни осложнением терапии аллопуринолом считается синдром гиперчувствительности — иммунная реакция на лекарство, характеризующаяся полисистемностью поражения. Механизм развития токсического синдрома неизвестен.

Клиническая картина обычно соответствует васкулиту. Считается, что причиной васкулита служит иммунная реакция гиперчувствительности на аллопуринол или на один из его метаболитов. Основанием для такого предположения послужило появление отложений на основных мембранах почечных клубочков. И оксипуринол, и аллопуринолрибозид являются ингибиторами ксантиноксидазы, участвующей в процессе превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. В связи с этим высказывают мнение, что генетическая недостаточность этого фермента ведет к нарушению клеточного иммунитета, а также, что оксипуринол или другой метаболит может специфически угнетать Т-супрессоры, создавая возможность возникновения реакции гиперчувствитель-

Попытки идентифицировать причинный фактор с точки зрения реакции трансформации лимфоцитов с аллопурином оксипуринолом и посредством других тестов оказались неудачными. При повторном применении аллопуринола или оксипуринола иногда не возникает ретикулярного синдрома гиперчувствительности. Особое внимание необходимо уделять состоянию глаз у больных животных.

Более редкое проявление реакции гиперчувствительности со стороны печени — «чистый» васкулит. Предполагают, что животные с предшествующей патологией почек склонны к реакции гиперчувствительности при лечении аллопуринолом.

Потенциальным осложнением терапии аллопуринолом является образование оксипуриновых конкрементов в почках. Большинство случаев мочевых ксантиновых камней — следствие врожденной ксантинурии в результате дефицита ксантиноксидазы, превращающей гипоксантин в ксантин и мочевую кислоту.

Осложнения со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и легких в спектре симптомов, характеризующих реакцию гиперчувствительности к аллопуринолу, редки.[^]

Лечение. Для уменьшения токсического действия аллопуринола у больных с нормальной и незначительно измененной функцией почек применяют пробенецид, увеличивающий почечный клиренс оксипуринола. У больных с тяжелой почечной недостаточностью аллопуринол может быть выведен из организма с помощью гемодиализа. Стандартный 4-часовой гемодиализ снижает концентрацию оксипуринола в сыворотке крови на 39 %.

ГАЛОФУГИНОН

Состав: премикс стенолор, содержащий 6 г галофугина на 1000 г минеральной основы, —углекислый кальций.

Свойства. Серовато-белый порошок, нерастворимый в воде.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат характеризуется невысоким химиотерапевтическим индексом — лечебная доза — 1,2 мг/кг массы, токсическая — 2 мг/кг, при работе с ним у специалистов отмечают головную боль. Стенолор несовместим с нилвермом.

Лечение. Не разработано.

ГЕМОСПОРИДИН

Синонимы: ЛП₂, гемоспол.

Свойства. Белый с синеватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Растворы нестойкие, на свету синеют. Выпускают в порошке.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат относится к соединениям с узкой терапевтической широтой: лечебная доза для крупного рогатого скота 0,5 мг, токсическая — 1 мг/кг массы. У животных, которым вводят гемоспоридин, могут быть побочные явления (учащенное дыхание, усиленная саливация, сердцебиение и др.). Это должны учитывать специалисты. Явления интоксикации характеризуются также тремором мышц, слезотечением, дефекацией[^] частым мочеиспусканием, тахикардией, одышкой. Необходимо отметить, что азидин и гемоспоридин вызывают изменения содержания кальция, фосфора, натрия, хлоридов и железа в сыворотке крови крупного рогатого скота. При лечении этими препаратами животных, больных пироплазмидозами, следует принимать во внимание указанные явления.

Лечение. Подкожно вводят раствор кофеина, внутривенно — 40 %-ный раствор глюкозы с инсулином, внутрь — руминаторные лекарства и солевое слабительное.

ДИАМИДИН

с

Синонимы: имидазолин, имидокарб, имизол.

Свойства. Белый с кремовым оттенком порошок, хорошо растворим в воде.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат в лечебных дозах не обладает местным раздражающим и некротическим действием, практически не влияет на гематологические показатели, функцию сердечно-сосудистой системы, белковый обмен и желчные кислоты. При передозировке диамидина или индивидуальной чувствительности к нему у некоторых больных животных могут появиться признаки токсикоза, угнетение общего состояния, тахикардия, саливация, диурез, частая дефекация, тремор мышц. В этом случае лечебную дозу нужно разделить на две части и ввести их отдельно с интервалом 6—8 ч.

При санации лошадей от пироплазмидозов диамидином

в ряде случаев через 10—15 мин после его введения отмечают беспокойство, слюно- и слезотечение, обильное потоотделение, симптомы колик, выделение газов и жидких испражнений.

Лечение. В случае появления у животных признаков отравления диамидином рекомендуется введение атропина подкожно в дозах (на одно животное): крупному рогатому скоту — 0,01—0,06 г; овцам — 0,005—0,05; лошадям — 0,02—0,08 г. Расчетное количество атропина растворяют в 5—8 мл стерильной дистиллированной воды (в зависимости от дозы).

0,1 %-ный раствор атропина в ампулах (по 1 мл) вводят: крупному рогатому скоту — в количестве 10—20 ампул; овцам — 5—10, лошадям — 20—80 ампул.

ХИНОЦИД

Свойства. Мелкокристаллический порошок светло-желтого цвета, горького вкуса. Легко растворим в воде (1:2), спирте (1:50), нерастворим в эфире. Под влиянием влаги разлагается.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимум концентрации в плазме наступает через 3 ч после приема. В организме хиноцид быстро разрушается, с мочой выделяется менее 2 % введенной дозы. При недостаточности фермента глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы хиноцид может вызвать анемию, желтуху, метгемоглобинемию. Следует учитывать, что одновременное введение хиноцида и сульфадимидина животные (собаки, кошки, крысы, мыши) переносят хуже, чем по отдельности. Смесь хиноцида с хлоридином переносится особенно плохо: развивается адинамия, атаксия, изменяется кровь. Неблагоприятное действие комбинации с хлоридином отмечалось и при последовательном введении хиноцида после окончания курса введения хлоридина. Однако токсические явления, вызванные комбинированным применением препаратов, после прекращения их введения быстро исчезали.

Лечение. Подкожно вводят раствор кофеина, в вену — 40 %-ный раствор глюкозы с инсулином.

ТРИПАМИДИЙ

Синонимы: саморин, изометамидиум хлоргидрат.

Свойства. Мелкокристаллический порошок темно-коричневого цвета, хорошо растворимый в воде, нерастворимый в органических растворителях.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат характеризуется невысоким химиотерапевтическим индексом. Применяется внутримышечно, внутривенно, однако при внутримышечном введении трипамидий вызывает местную реакцию. Обычно внешне она незаметна, но сохраняется долго и делает непригодным к использованию мясо вокруг точки инъекции.

Лечение. При ошибочном подкожном или внутримышечном введении токсических доз всех вышеуказанных препаратов следует местно применять холод на 6—10 ч, а в случаях большой концентрации этих препаратов в течение 30 мин после введения целесообразен крестообразный разрез в месте инъекции и повязка с гипертоническим раствором хлорида натрия (10%). Перед разрезом необходимо ввести 5—20 мл 0,5 %-ного раствора новокаина с 0,3 мл 0,1 %-ного раствора адреналина.

НАГАНИН

Синонимы: наганол, германии, сурамин, антрипол, байер-205.

Свойства. Розовато-белый аморфный порошок без запаха. Растворим в воде, почти нерастворим в спирте, нерастворим в эфире и бензине. Разлагается под влиянием щелочей и минеральных кислот. Выпускают в порошок.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат применяется с лечебной и профилактической целью при трипаносомозах, а также как пролонгирующее средство в сочетании с гемоспорицином при пироплазмидозах.

Препарат обладает выраженной способностью образовывать комплексы с белками и может циркулировать в крови до 3 месяцев, разрушать или ингибировать некоторые ферменты, включая полимеразу РНК, аденозинтрифосфатазу, нарушать транспорт кальция в эндоплазматической сети. Он также ингибирует компонент комплемента C_{8s} и холинэстеразу, в связи с чем его успешно применяют при лечении отека Квинке. Имеются сооб-

щения об ингибировании некоторых редуктаз. Наганин способствует уменьшению реакции на серотонин, адреналин и усиливает ответ тканей на появление брадикинина.

Наганин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и не проникает в эритроциты. Он также удерживается клетками ретикулоэндотелиальной системы. При длительном применении наганина у животных могут развиваться хронический нефрит и альбуминурия. При попадании под кожу наганин вызывает большие отеки и некроз тканей. У препарата установлено также наличие тератогенного действия. При лечении животных наганином у них в первые 2—3 дня могут наблюдаться отеки половых органов, иногда губ и век, а также пододерматиты, проходящие без лечения в ближайшие дни.

С целью предупреждения развития пододерматитов рекомендуется проводка животных, что способствует наиболее быстрому исчезновению указанных признаков. Наганин противопоказан для животных с заболеванием сердца, почек и печени.

Лечение. При отравлении наганином назначают сердечные, внутривенно — физиологический раствор хлорида натрия, 10 %-ный раствор хлорида натрия, холодный компресс на 6—10 ч.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

В основе патологии многих болезней различной этиологии (инфекционной, инвазионной, нарушения обмена веществ и т. д.) лежат воспалительные процессы. Проводимая этиотропная терапия является ведущей в комплексе лечебных мер, направленных против той или иной болезни. Однако при некоторых болезнях (безноитиоз, артросы различного происхождения) она не разработана, поэтому применение противовоспалительных препаратов оправдано.

Противовоспалительные препараты разнородны, их делят на стероидные и нестероидные соединения. К первым относят гидрокортизон и его синтетические аналоги (дексаметазон, преднизолон), ко вторым — салицилаты (аспирин — ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия), которые тормозят синтез и высвобождение медиаторов воспаления — гистамина, серотонина и простагландинов.

ДЕКСАМЕТАЗОН

Синонимы: декадрон, гаммакортен, милликортен, орадексон и др.

Свойства. Порошок нерастворим в воде. Выпускают в таблетках по 0,0005 и 0,001 г (0,5 и 1 мг).

ПРЕДНИЗОН

Синонимы: антизолон, дельтакортен, паракортол, метакортолон, преклон, стеролон, ультракортен и др.

Свойства. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком порошок. Нерастворим в воде, растворим в метиловом и 95 %-ном этиловом спирте, мало растворим в хлороформе. Выпускают в порошке, таблетках по 0,001 и 0,005 г (1 и 5 мг) и в виде 0,5 %-ной преднизолоновой мази.

Нежелательное действие и токсичность. Указанные препараты при длительном применении у животных могут вызвать отеки за счет задержки натрия и воды в организме, повышение артериального давления, гипокалиемию, гипергликемию, усиление выделения кальция, остеопороз, нарушение липидного обмена, понижение сопротивляемости к инфекциям, угнетение функции коры надпочечников. В связи с этим их применение следует строго регламентировать. Необходимо помнить, что метилпреднизолон и дексаметазон в значительно меньшей степени влияют на электролитный обмен, чем естественные гормоны (кортизон, гидрокортизон).

Лечение — симптоматическое: подкожно — кофеин, камфора.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Синоним: аспирин.

Свойства. Белые игольчатые кристаллы или пластинки слабокислого вкуса, плохо растворимые в воде и легко — в щелочных растворах.

Нежелательное действие и токсичность. Препарат оказывает неблагоприятное влияние на нервную систему, процессы свертывания крови, печень и желудочно-кишечный тракт.

Лечение. Промывают желудок 0,3 %-ным раствором двууглекислого натрия, дают рвотное — апоморфин (собакам, свиньям), подкожно — кофеин, камфору.

Другую группу противовоспалительных средств представляют производные пиразолона — анальгин, амидопирин, антипирин. По характеру и механизму действия они близки к салицилатам, однако обладают относительно более выраженными анальгезирующими свойствами, мало влияют на пищеварительный тракт и свертывание крови, поэтому более пригодны для непродолжительных курсов противовоспалительной терапии. Анальгин, будучи очень легко растворимым препаратом, является наиболее пригодным в острых случаях для парентерального введения.

АНАЛЬГИН

Синонимы: новальгин, анальгетин, пиральгин, алгопирин.

Свойства. Белый или с желтоватым оттенком кристаллический или крупноигольчатый порошок. Хорошо растворим в воде. В присутствии влаги быстро разлагается.

АМИДОПИРИН

Синоним: пирамидон.

Свойства. Белый кристаллический порошок или белые кристаллы. Растворим в воде (1:20), в двух частях 95 %-ного этилового спирта, в хлороформе.

АНТИПИРИН

Свойства. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Хорошо растворим в воде, спирте, хлороформе.

Нежелательное действие и токсичность. При длительном применении могут подавлять кроветворение, особенно образование гранулоцитов. При назначении амидопирин моча окрашивается в красный цвет.

Лечение. Промывают желудок взвесью угля с водой, назначают солевые слабительные, подкожно — апоморфин (у собак и свиней), сердечные — кофеин, камфора. При судорогах вводят внутрь или в клизмах хлоралгидрат. Противопоказаны внутрь жиры и алкоголь.

Производные анилина (фенацетин, парацетамол) обладают слабым действием на воспалительный процесс и в настоящее время не могут рассматриваться как противовоспалительные средства.

ФЕНАЦЕТИН

Синоним: ацетофенетидин.

Свойства. Белый кристаллический порошок, почти нерастворим в воде, растворим в 95 %-ном спирте.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Синонимы: ацетаминофен, доламин.

Свойства. Белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок, трудно растворим в воде, легко растворим в 95 %-ном спирте, растворах едких щелочей.

Лечение. Промывают желудок, дают рвотные — апоморфин (у собак и свиней), солевые слабительные, при резкой метгемоглобинемии — кровопускание с последующим переливанием крови; внутривенно — глюкозу; подкожно — кофеин, камфору, коразол. Противопоказаны внутрь жиры, молоко, спирт.

В связи с тем, что в генезе воспалительного процесса участвуют иммунологические механизмы, в качестве лекарственных препаратов могут применяться соединения, подавляющие иммунные реакции организма (иммунодепрессанты). Указанным действием обладают рассмотренные выше глюкокортикоиды. Однако существует ряд препаратов, терапевтическая эффективность которых обусловлена в основном только их влиянием на иммуннокомпетентную систему (лимфоидную ткань, синтез нуклеиновых кислот). Они успешно могут быть использованы для лечения сопровождающихся явлениями воспаления аутоиммунных реакций (гломерулонефрит, анаплазмоз крупного и мелкого рогатого скота), но малоприменимы при воспалительных процессах другого генеза. К ним относят противомаларийные препараты, и в первую очередь хингамин (делагил, резохин). В более тяжелых случаях могут быть использованы цитостатические средства алкилирующего типа (например, циклофосфан) или типа антимаболитов (меркаптопурин).

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Действие сульфаниламидных препаратов и показания к применению того или иного соединения определяют кроме антимикробной активности скоростью всасывания, особенностями распределения и превращения в организ-

ме, скоростью выведения. Как уже указывалось выше, t_{50} — это период полувыведения препарата, когда концентрация его в крови снижается в 2 раза по сравнению с максимальной. К соединениям короткого действия относятся сульфаниламидные препараты с $t_{50}^{не}$ менее 10 ч, средней длительности действия — 10—24 ч, длительного действия — более 24 ч, причем сульфаниламиды с t_{50} равным 60—120 ч, относят к препаратам сверхдлительного действия, или ультрапродолгированным.

Сульфаниламиды короткого действия: белый стрептоцид, сульфатиазол (норсульфазол), этазол, сульфацилнатрий, сульфадимидин (сульфадимезин) и др. Сульфаниламиды средней продолжительности действия: сульфамонксазол, сульфафеназол и др. Сульфаниламиды длительного действия: сульфапиридазин (спофадазин), сульфамонотокмин (дайметон), сульфадиметоксин (мадрибон); сверхдлительного. — сульфален, сульфадоксин (фаназил) и др.

Механизм действия вышеуказанных препаратов одинаков. Основное различие между ними заключается в особенности их элиминации из организма почками. Медленное выведение высокопродолгированных форм сульфаниламидов зависит в первую очередь от их способности обратно реадсорбироваться в кровь в дистальных отделах почечных канальцев (на 80—90 %) после экскреции клубочками. Препараты среднепродолгированного действия всасываются примерно на 50 %; быстродействующие соединения практически не всасываются обратно.

Реабсорбация в канальцах объясняется растворимостью сульфаниламидов в липидах: чем больше степень растворимости в липидах, тем выше их способность к обратному всасыванию. Указанный процесс способствует их длительному нахождению в организме животных. Для сульфаниламидов характерна лабильная связь с белками сыворотки крови, преимущественно с альбуминами. Эта степень связывания зависит от концентрации препаратов и щелочности среды. Из организма сульфаниламиды выводятся с мочой. Следует отметить, что всасывание и выделение сульфаниламидов у птиц происходит медленнее, чем у млекопитающих. После всасывания сульфаниламиды быстро проникают в различные органы и ткани, но распределяются неравномерно, что зависит от свойств и дозы препаратов. Наибольшее количество сульфаниламидов отмечено у птиц в органах желудочно-кишечного тракта, в почках, легких, сердце, крови и в мышцах, меньше — в селезенке, головном мозге и печени.

СТРЕПТОЦИД

Синонимы: протонзил белый, стрептозон.

Свойства. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде (1:170), легко растворим в кипящей воде и растворах едких щелочей, трудно растворим в спирте. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Выпускают в порошке и таблетках.

НОРСУЛЬФАЗОЛ

Синонимы: тиазамид, цибазол, сульфатиазол.

Свойства. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в едких щелочах. Выпускают в порошке и таблетках.

ЭТАЗОЛ

Синонимы: глобуцид, сульфаэтилтиадиазол.

Свойства. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, нерастворим в воде, растворим в разбавленных кислотах и щелочах.

СУЛЬФАПИРИДАЗИН

Синонимы: спофадазин, депосульфал, сульфадуразин.

Свойства. Кристаллический порошок желтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах. Выпускают в порошке и таблетках.

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

Синонимы: депо-сульфамид-М, персульфон, сульфасон.

Свойства. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в разбавленных кислотах и щелочах. Выпускают в порошке и таблетках.

СУЛЬФАЛЕН

Синонимы: кельфазин, сульфаметопиразин, сульфипиразинметоксин.

Свойства. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, легко — в растворах щелочей. Выпускают в порошке и таблетках.

Нежелательное действие и токсичность. Установлено, что длительное применение сульфаниламидов приводит к развитию витаминной недостаточности. Причем быстрее и легче всего возникает К-гиповитаминоз, затем развивается недостаток витамина А, тиамин, рибофлавина и пантотеновой кислоты, Особенно сильно эти явления проявляются, если имела место уже первоначальная витаминная недостаточность. Причиной, обуславливающей развитие авитаминоза, является угнетение сульфаниламидами роста и развития кишечных бактерий, синтезирующих соответствующие витамины. Явления авитаминоза устраняются путем дачи витаминов В₂ и К₃. Целесообразно начинать терапию сульфаниламидами с введением витаминных препаратов, содержащих витамины А, К, В₂ и О₃.

Дальнейшее применение сульфаниламидов приводит к повышению потребления кормов на единицу прироста массы тела, к замедлению роста у молодняка птиц. Как правило, замедление роста цыплят сопровождается развитием у них гиповитаминоза.

При назначении завышенных доз сульфаниламидов возможно развитие общей интоксикации, проявляющейся угнетением, слабостью, признаками анемии, снижением яйценоскости и остановкой роста цыплят. Необходимо также учитывать, что сульфаниламиды быстро разрушаются в жестяной посуде и железных желобах.

При отравлении сульфаниламидами у животных наблюдают депрессию, судороги, в некоторых случаях — различные сыпи. Под их влиянием повышается чувствительность к солнечному свету и рентгеновским лучам; отмечают развитие лейкопении и угнетение функции щитовидной железы.

Серьезным осложнением непродолжительных сульфаниламидов является закупорка мочевых канальцев (кристаллурия) и мочевыводящих путей кристаллами ацетильных производных сульфаниламидов. Кроме того, сульфаниламиды могут оказывать влияние на щитовидную железу, способствуя развитию гипертрофии, а также снижению уровня сахара в крови, разлитого торможения в коре головного мозга и брадикардии. Под их воздействием может нарушаться обмен азотсодержащих веществ в печени.

При назначении растворимых сульфаниламидов (при даче последних с водой) с нитрофуранами у птиц развиваются поражения почек, печени и наступает гибель (особенно молодняка).

Лечение. Промывание желудка водной взвесью угля; внутрь — касторовое масло, обильное питье жидкостей п бикарбонатом натрия, диуретин. Внутривенно вводят раствор глюкозы в изотоническом растворе хлористого натрия; подкожно — 1 %-ный раствор никотиновой кислоты, аскорбиновой кислоты и другие витамины, сердечные препараты. Хороший эффект получают при внутривенном введении животным гемодеза (6 %-ный раствор низкомолекулярного поливинилпирролидоната) в дозе 5—10 мл/кг массы. Скорость вливания — не более 100 мл за 20 мин (50—80 капель в минуту). Допускается подкожное введение, хотя эффект при этом менее выражен. Повторное введение производят через 12 ч и более. Перед использованием раствор подогревают до температуры тела животного. Нарушение режима введения может сопровождаться понижением артериального давления. Для устранения возникших осложнений применяют эфедрин, сердечные средства, внутривенно — хлорид кальция, а при необходимости полиглюкин или другие жидкости. Противопоказаны барбитураты.

В целях профилактики отравления сульфаниламидными препаратами необходимо тщательно соблюдать дозировки (особенно в тех случаях, когда применяются препараты, близкие по назначению, но разные по кинетике, например фталазол и фтазин). В связи с медленным введением препарата его отмена не может быстро привести к нормализации состояния животных.

ХИМИЧЕСКИЕ КОРМОВЫЕ ДОБАВКИ И СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ЖИВОТНЫХ

Полноценное кормление животных, включающее важнейшие органические вещества, протеины, жиры и углеводы, а также необходимые организму минеральные вещества,— основное условие роста их продуктивности. В период наивысших удоев у высокомолочной коровы выделяется 300—400 г минеральных веществ в сутки.

При скармливании крупному рогатому скоту и овцам большого количества сенажа, силоса, жома, корнеклубнеплодов, сена, соломы и недостаточной даче зерновых кормов и шротов ощущается недостаток в рационах фосфора. В рационах коров, как правило, недостает 20—30 % фос-

фора при избытке кальция в объеме 15—20 %, а также азотистых веществ (А. М. Венедиктов, А. А. Ионас, 1979).

В животноводстве широко используются различные кормовые добавки и премиксы. Из химических кормовых добавок наибольшую опасность представляет карбамид и другие небелковые азотистые вещества, применяемые жвачными животными: аммоний двууглекислый, аммоний сернокислый, аммоний хлористый, аммоний уксуснокислый, аммоний лимоннокислый, аммоний муравьинокислый.

Нежелательное действие и токсичность. Без предварительного приучения животных, при несоблюдении непрерывности дачи препаратов, введении их в поило карбамид и аммонийные соли могут вызвать отравления. Для токсикоза характерна сильная мышечная дрожь, потливость, атония рубца со вздутием, нарушение координации движения. Животные часто встают и ложатся, оглядываясь на живот, стонут. При тяжелой форме отравления развиваются судороги скелетной мускулатуры, дыхание учащается, становится поверхностным.

Лечение. Крупному рогатому скоту дают внутрь 4—5 л простокваши или кисломолочной сыворотки, или 0,5—1 л 0,5 %-ного раствора столового уксуса и 1 л 30 %-ного раствора сахара или патоки. В тяжелых случаях в вену вводят 20—40 %-ный раствор глюкозы в количестве 300—400 мл и подкожно 3—8 мл кофеина бензоата натрия (10 %-ный раствор) или 10—20 мл кордиамина.

Для нормализации и улучшения обмена веществ у животных в ветеринарной практике используют различные композиции, о некоторых из них, обладающих нежелательным действием, приводится ниже информация.

ГЛЮКОВЕТ

Комплексный препарат, в состав которого входят кальция глицерофосфат, кальция бороглюконат, магния хлорид, глюкоза и вода. Импортируется из Болгарии.

Свойства. Прозрачная светлая стерильная жидкость с желтоватой опалесценцией, без запаха, pH 3,0—4,0. Выпускается в форме стерильного раствора.

Нежелательное действие и токсичность. При превышении дозы или при быстром введении у ослабленных или молодых животных могут наблюдаться шоковые явления.

Молодые животные отличаются повышенной чувствительностью.

Лечение. Вводят подкожно или внутримышечно 0,1 %-ный раствор адреналина гидрохлорида в дозах: крупному рогатому скоту — 3,0—10 мл, мелкому рогатому скоту и свиньям — 0,5—3,0, собакам — 1,0—5,0 мл в разведении 1:10 тыс. Повторное применение адреналина можно провести через 20—30 мин.

ГЛЮКОКАЛЫДЕВИТ

Комплексный препарат, в состав которого входят: кальция хлорид, глюкоза, витамин С, дистиллированная вода.

Свойства. Прозрачная жидкость со слабо-желтоватой опалесценцией.

Нежелательное действие и токсичность не установлены.

Противопоказания: гинергликемия, склонность к тромбозам.

БОРОГЛЮКОНАТ КАЛЬЦИЯ

Комплексный препарат, состоящий из бороглюконата кальция, хлоркрезола, воды дистиллированной. Импортируется из Болгарии. Отечественный препарат бороглюконат кальция состоит из кальция глюконата, кислоты борной, натрия тетрабората, натрия тетроборнокислого, воды дистиллированной.

Нежелательное действие и токсичность. При увеличении скорости введения бороглюконата кальция у животных могут развиваться шоковое явления. При подкожной или внутримышечной инъекции в одно место возможны воспалительные отеки, которые через 1—2 ч проходят.

Лечение. См. выше лечение осложнений после применения глюковета.

ПОГРЕШНОСТИ АНАЛИЗОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИМПОРТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Количественные и качественные характеристики импортных лекарственных соединений определяются с помощью различных аналитических или биологических мето-

дов путем последовательного определения ряда показателей, например содержания АДВ, подлинности препарата, спектрального поглощения, объема титранта и т. д.

В СССР ввозится значительный объем лекарственных препаратов. В разных странах существуют свои нормативно-технические документы оценки качества лекарственных средств. Например, в США анализ препаратов ведут на основании Закона о контроле пищевых продуктов, лекарственных средств, принятого конгрессом в 1938 г. и дополненного в 1962 г.

В Великобритании государственный контроль качества лекарственных препаратов, включая введение в практику новых лекарственных средств, производство и продажу медикаментов, проводится согласно Закону о лекарственных средствах 1968 г., вступившему в силу с 1971 г., а ветеринарных препаратов на основании «Уел Соаех».

Существующая в нашей стране нормативно-техническая документация предусматривает контроль качества продукции для обеспечения необходимого уровня деятельности соответствующих организаций, что достигается целенаправленным воздействием на условия и факторы, определяющие эту работу. Все закупаемые из-за рубежа лекарственные соединения поступают на базы «Главсоюззоветснабпром» Госагропрома СССР, которые направляют образцы этих препаратов во Всесоюзный государственный научно-контрольный институт ветеринарных препаратов (ВГНКИ). Согласно положению институт осуществляет контроль препаратов при их поступлении в СССР, их последующий выборочный контроль на местах использования, арбитражный контроль в случае возникновения споров об их качестве между поставщиком и потребителем (база «Зоветснаб», колхозы или совхозы).

Однако, учитывая, что завоzimые из социалистических стран препараты в большинстве случаев не относятся к соединениям группы А и Б, контроль их качества ВГНКИ по согласованию с Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР проводит выборочно.

При проведении своих контрольных исследований ВГНКИ стремится оптимизировать их выполнение, т. е., другими словами, результаты проверки должны удовлетворять предъявляемым требованиям с минимальными затратами. При этом учитываются: полнота, оперативность и достоверность полученных данных; объективно необходимое и реально существующее метрологическое обеспечение; при необходимости — выяснение возможно-

стей сблизить требования, предъявляемые зарубежными и советскими специалистами к каждому из показателей лечебных препаратов и реально достижимыми их значениями.

Обсуждения достоверности полученных данных контроля зарубежных препаратов включают три аспекта проблемы:

1. Допустимые и фактические погрешности методов контроля и способы их уменьшения.

2. Метод отбора проб — насколько представительна выборка и можно ли по ней судить о всей генеральной совокупности (о всей партии в целом).

3. Определение показателей и нахождение зависимости между ними, в частности, токсичность или биологическая активность, являются линейной функцией физико-химических свойств того или иного соединения.

Важное значение при выборе методов анализа имеют так называемые аналитические критерии, к которым относят чувствительность, правильность, воспроизводимость, специфичность или избирательность определения. Измерение любой величины в силу объективных причин всегда производится с некоторой погрешностью, без знания величины которой результаты любых экспериментальных измерений не имеют практической ценности.

Практически невозможно обеспечить полное совпадение составляющих элементов производственного анализа для различных предприятий из-за различной квалификации кадров, качества используемых реактивов и оборудования (приборов, мерной посуды) и др.

Наиболее частые ошибки возникают при количественных аналитических исследованиях, так как в этих случаях необходимо проведение ряда последовательных подготовительных операций и несколько косвенных измерений. Неодинаковая квалификация погрешности особенно возрастает при определении отдельных компонентов, находящихся в составе многокомпонентных препаратов (родовет, регивет, урсокетин, фуртин и т. д.). Естественно, погрешности при контроле субстанции в готовой форме превышают погрешности определения субстанции как таковой. К тому же в производство комплексных препаратов включаются дополнительные технологические процессы, имеют место неоднородность распределения субстанции в вспомогательных ингредиентах (возможно неоднородное взятие проб для анализа). Указанные причины влияют на увеличение разброса фактических величин содержания действующего вещества, и отсюда возникает

необходимость расширения допустимых пределов содержания субстанций в комплексном препарате.

К оценке качества препаратов институт подходит с учетом комплексного рассмотрения проблемы в целом, так как в каждом конкретном случае должно быть достигнуто некоторое оптимальное соотношение между погрешностями анализа отдельного показателя (систематическая ошибка) с учетом допустимой общей погрешности результатов. При прочих равных условиях вероятность ошибочно оценить качество того или иного показателя будет тем меньше, чем дальше отстоит результат анализа от браковочной границы.

В ряде случаев из-за отсутствия реактивов, необходимых для проведения физико-химического анализа соединений, институт вынужден проводить исследования по отечественной нормативно-технической документации.

Контроль качества препаратов, поступаемых из капиталистических стран, осуществляется по всем показателям НТД и в ряде случаев дополняется биологической проверкой на сельскохозяйственных и лабораторных животных. В первую очередь это касается пестицидов, антикоксидийных, пироплазмозидных препаратов и др. В частности, показано при соответствии существующей НТД отсутствие у койдена биологической активности, аналогичное положение отмечено у неоцидола и декстрофера.

Таким образом, при проверке качества импортных препаратов, при выборе методики аналитического исследования необходимо учитывать технико-экономические критерии: затрату рабочего времени, доступность, токсичность, стоимость реактивов и аппаратуры и т. д.

СКРИНИНГ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

При изучении вопросов, связанных с химиотерапией и химиопрофилактикой различных болезней, особое внимание уделяют исследованию на экспериментальных моделях и в клинических условиях специфической активности и переносимости новых лекарственных препаратов. С помощью единой методики ускоряется возможность целесообразности внедрения в практику того или иного препарата.

В настоящее время известно более 6 млн. химических соединений с установленной химической структурой, по-

лученных синтетическим путем и добытых из природных источников. Ежегодно синтезируется около 200 тыс. новых соединений (Л. А. Пирузян и др., 1977). Если рассматривать указанные препараты с общебиологических позиций, то не будет ошибочным утверждение, что любое вещество обладает определенной активностью по отношению, например, к некоторым биологическим объектам. Иногда биологическая активность химических соединений проявляется только в необычных (экстремальных) условиях.

Практика скрининга (процесс отбора химических веществ с определенной биологической активностью) свидетельствует о том, что вероятность экспериментально найти биологически активное соединение, близкое к единице (в 100 случаях из 100), представляющее интерес для ветеринарной практики, явление достаточно редкое.

Касаясь проблемы скрининга новых химиотерапевтических препаратов, необходимо отметить наличие в настоящее время разных подходов к этой проблеме. В частности, широко используются пробирочные методы и расчетные данные. Разрабатывается система полной автоматизации всех видов испытаний на основе принципов поточности и применения ЭВМ для программирования эксперимента и учета его результатов.

Синтез и ресинтез новых лекарственных соединений служат первым этапом скрининга. Существуют физико-химические требования, которые должны быть удовлетворены с целью испытания активного вещества в соответствующих условиях. Эти требования включают определенные физико-химические свойства: растворимость, подлинность вещества, чистоту, наличие примесей, температуру плавления, условия хранения и т. д.

Простой (первой) стратегией для открытия новых лекарств является эмпирический поиск. Но вероятность найти активный препарат при таком подходе равна 1:300-1:10 000.

Полуэмпирическая (вторая) стратегия основана на рецептурной гипотезе и на принципе комплементарности структур. Примером рецептора может служить двойная спираль молекулы ДНК, структура которой известна в достаточных деталях, чтобы создать химические соединения, способные с ней взаимодействовать. Раскрыт синтез трипаноцидных препаратов фенантридиновой группы (этидия, протидия, изометамидиума). Молекуляр-

ная основа избирательного действия на трипаносом указанных препаратов состоит в их преимущественном связывании с кольцевой ДНК в силу повышенного аффинитета к интеркаляции (включению) в молекулу ДНК паразита (вставление молекулы препарата между соприкасающимися иарами оснований двойной цепочки).

Следующий, третий, метод скрининга основан на способе молекулярных модификаций для главных соединений. Например, синтез и скрининг кокцидиостатиков из группы динитробензамидов, где изучено действие 56 аналогов (2-замещенные, 3,5-ДНБА, производные 1,3-динитробензола и т. д.), а также синтез и скрининг препаратов, содержащих диамидиновую группировку (азидин, ломидин или пентамидин, диампрон или амикарбалид, стильбамидин).

Четвертый путь скрининга — тщательное изучение физиологии, фармакологии и биохимии организмов человека, животных и паразитов. Особую важность приобретает изучение характера паразитохозяинных взаимоотношений. Это стратегия отдаленного эффекта. Результаты ее приходят медленно, но создаваемые при этом лекарства являются принципиально новыми, открывающими большие перспективы и возможности.

Одним из этапов скрининга является биологическое испытание вновь созданного препарата: изучение активности, токсичности, кумуляции, тератогенных и аллергенных свойств и т. д. Однако нужно учитывать, что определение биологических свойств любого химического агента следует рассматривать как результат взаимодействия организма и препарата, существенно зависящий от ряда временных условий. Наибольшая сложность и непостоянство в этом комплексе присущи организму. Как известно, на физиологическое состояние животного влияют диета, время года и окружающая температура. Каждый из трех названных компонентов (организм, внешняя среда и препарат) не является строго постоянным, стабильным. В связи с указанным токсический эффект представляет собой некоторую функцию большого количества неконтролируемых переменных. Как необходимое следствие из этого утверждения вытекает вывод о том, что количественная оценка величины токсического эффекта может быть только вероятностной, статистической. В связи с этим статистическая совокупность экспериментальных данных по определению смертельных (ЛД₅₀) и максимально переносимых доз того или иного вещества должна иметь

характеристику рассеяния. Такой характеристикой служит величина среднеквадратической ошибки ЛДм.

Однако каждый метод имеет свои границы и их игнорирование приводит к ошибкам. В частности, при изучении трипаноцидной активности диамидина на лабораторных животных был установлен лечебный эффект, а при испытании на лошадях, больных случной болезнью, выявлен отрицательный результат. При испытании противоопухолевого антибиотика оливомицина определен аналогичный результат — положительный на мышах и отрицательный на лошадях.

Несмотря на общность клеточного строения и основных биохимических процессов в мире живого, реальные цитологические, биохимические и молекулярные различия между представителями типов, классов, отрядов, семейств, родов и видов столь значительны, что избирательность действия химических соединений, как правило, очень велика. Например, молекулы фосфорорганических инсектицидов в организме насекомого превращаются в другое, более токсичное соединение, а в организме млекопитающих — в менее токсичное.

Имеет значение также возрастная, географическая, полевая и сезонная специфичность. Из всех вышеуказанных факторов наиболее важным остается биохимическая индивидуальность животного.

Таким образом, на всех этапах выявления биологической активности существует какая-то степень неопределенности. Вместе с тем в настоящее время существуют методы прогнозирования биологической активности химиотерапевтических препаратов.

Разработка методов математического прогнозирования для направленного синтеза лекарственных средств является одним из перспективных направлений химии и фармакологии биологически активных соединений. Прогресс в развитии выявления количественных связей между биологическими свойствами молекул и их химической структурой наметился в 60-е годы, когда рядом исследователей были предложены модели аддитивного характера. Биологическое действие, согласно этим моделям, является аддитивной суммой вкладов различного рода факторов, представленных следующей формулой:

$$E_{a,x_i} = \sum a_i x_i$$

где E_{a,x_i} — концентрация препарата, вызывающая фиксированный биологический эффект;

E_{a,x_i} — сумма a_i и x_i

x_i — параметры, характеризующие физико-химические свойства соединения;

a_i — коэффициенты, определяемые методами регрессионного анализа;

Одним из авторов, который установил зависимость активности и токсичности от химического строения вещества, был Ханша. В соответствии с моделью Ханша предполагается, что токсичность и активность служат линейными функциями физико-химических свойств исследуемых молекул. Так, автор в своих работах для описания физико-химических свойств использовал 26 параметров. Выбор критерия оптимальности сводится к нахождению показателя, наиболее полно характеризующего изменения препарата от воздействия на него входных факторов.

В. А. Филов и Е. И. Любшина (1965) предложили наиболее распространенные показатели токсичности (пороговые и наркотические концентрации, смертельные дозы и предельно допустимые концентрации, концентрация в воздухе рабочих помещений), сопоставили их с 38 химическими, физическими, термодинамическими и другими численными характеристиками 218 органических соединений. При попытке сгруппировать вещества по физико-химическим свойствам в генетически однородные классы установлен интересный феномен: чаще всего токсичность их оказывается в коррелятивной связи со свойствами, имеющимися в молекулярной организации вещества, а также с показателями энергии воздействия молекул между собой. Полученные значения коэффициентов корреляции помогли установить важность ряда физико-химических показателей, которые позволяют ориентироваться в их значимости и влиянии на токсичность химиотерапевтических соединений.

Однако мало вероятно можно ожидать создания некоего абсолютного теоретического метода, способного к предсказанию (с неопределенностью, стремящейся к нулю) на основе абстрактной модели биологических процессов или на основе знания структуры. В настоящее время для всех случаев недостаточен объем априорной информации. В перспективе неопределенность и предсказанная биологическая активность тех или иных новых химиотерапевтических препаратов будут представлять упорядоченное мнение.

Следующий пример зависимости биологической активности от физико-химических свойств соединений — уда-

ление одного атома азота из беренила, что приводит к снижению его активности и уменьшению возможности связи с ДНК паразитов. Удаление второго атома азота восстанавливает рост ингибиторной активности, но не действует на кинетопласт ДНК трипаносом. Далее известно, что действие беренила зависит от пара- или метаположения диамидиновой группы.

Амидиновая группа ведет себя как сильное основание, образующее с кислотами стойкие соли. Обычно диамидины так мало растворимы в воде, что в виде оснований они непригодны для лечебных целей. Хлориды диамидинов растворяются лучше, но обычно предпочитают соли диамидинов с изотионовой кислотой. Далее воздействие гидроксильного иона на двойную связь азота в кольце этидия приводит к созданию энольной формы препарата, которая более растворима и сопровождается его ускоренным проникновением в цитоплазму трипаносом.

Приведем другой пример влияния на биологическую активность физико-химических свойств: левовращающийся изомер нитрофуразона (фурацин 5-нитро-2-фуральдегид-амикарбазон) более активен против *O. steg*, чем правовращающийся. Противоопухолевое действие некоторых флагеллят (подавление развития опухоли — аденокарциномы Эрлиха) обуславливается антирадикальной или ранее называемой антиокислительной активностью липидов, т. е. способностью этих соединений тормозить окисление диоксифенилаланина, метилолеамата, олеиновой кислоты, этилбензола. Разные фазы развития флагеллят сопровождаются различной активностью фосфолипидов (фосфатидилхолина).

Скрининг других лекарственных препаратов осуществляется достаточно интенсивно (особенно кокцидиостатиков) за рубежом. Краткий перечень синтезируемых за рубежом препаратов и сравнение с аналогичной работой в нашей стране указывают на необходимость усиления исследований в этом направлении.

Для лечения и профилактики пироплазмидозов сельскохозяйственных животных перспективными и новыми являются препараты: диамидин (аналог зарубежного препарата имидокарба), диампрон (пиродиа, амикарбалид), пентамидин (ломидин), АБП, делагил и т. д. Для борьбы с трипаносомозами используют антрицид (хинапирамин, пиральдин), пентамидин, трипамидиум; для борьбы с кокцидиозом — монензин, ардинон, кокцидиовит, лазалоцид, боромицин, кокцидин, ирамин, метилхлорпин-

дол (фармкокцид), робензиден (химкокцид) и т. д. Для лечения трихомоноза применяется метронидазол (трихопол); для лечения гистомоноза — гистомон (нифурсол), нитазол, эмтрил (диметридазол) и т. д.; балантидиоза свиней — дипасфен и т. д.

Таким образом, работа по скринингу химиотерапевтических препаратов для ветеринарной практики в нашей стране должна быть расширена и проводиться с учетом новейших достижений науки и практики.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Введение в фармакопею новых физико-химических методов (УФ- и ИК-спектроскопия, хроматография и т. д.) позволило создать определенную основу дальнейшего их расширенного использования, анализа и повышения требований к качеству лекарственных средств.

Прошедший период со времени опубликования десятого издания Государственной фармакопеи можно охарактеризовать следующими особенностями:

постоянно увеличивается количество лекарственных средств, необходимых для борьбы с различными заболеваниями;

в современной ветеринарии находят применение новые классы химических соединений, обладающих высокой фармакологической активностью;

появляется необходимость повышения требований к качеству лекарственных средств и новых подходов к их анализу.

За последние 10 лет разработаны унифицированные методы анализа лекарственных соединений как на международном, так и на региональном уровнях. Принятие единых требований и методов анализа оказывает влияние на многие разделы стандартизации лекарственных средств, в том числе на национальную фармакопею.

В настоящее время определилась тенденция в отношении повышения требований к испытаниям на чистоту как индивидуальных лекарственных веществ, так и лекарственных форм. При этом так называемые традиционные фармакопейные испытания (хлориды, сульфаты, тяжелые металлы и др.) успешно дополняются тестами на специфические примеси. Выполнение таких испытаний позволяет осуществлять современные физико-химические ме-

тоды, в частности ИК- и УФ-спектроскопию и различные методы хроматографии. Так как инфракрасные спектры в значительной мере зависят от условий определения, то идентификацию веществ проводят на основании сравнения спектра испытуемого и стандартного образца, полученных в тех же условиях. Чистота стандартного образца не представляет в данном случае большой проблемы, так как примеси (от 1,5 до 5%) обычно не заметны на спектре. УФ-спектрофотометрия используется на всех этапах фармакопейного анализа (испытание на подлинность, чистоту, количественное определение) и служит одним из основных общих методов анализа лекарственных веществ. С использованием УФ-спектроскопии в анализе индивидуальных соединений связана необходимость разработки специально приготовленных стандартных образцов. Точность спектрофотометрических измерений составляет 1—2%. Определены научные основы их применения и оценки.

В различные фармакопеи включено несколько видов хроматографических испытаний. По одному из них анализ проводят таким образом, что при нанесении определенного, обычно небольшого количества вещества на хроматограмме не обнаруживают дополнительные пятна. Если вещество для сравнения при хроматографии наносят в небольших количествах (2—5 мкг), то требования в отношении специальной чистоты стандартного образца не обязательны. При испытании требуется применение большего количества стандартного образца, поэтому чистота приобретает особое значение.

Сплошной контроль выпускаемой продукции не гарантирует от брака. При повторной выборочной проверке препаратов выделяют определенный объем соединений с отклонениями от стандарта в ранее проверенной продукции. Как показывает опыт, это происходит в результате различного рода субъективных ошибок.

В связи с указанными факторами следует задавать в стандартах, ТУ, ГОСТ более надежные данные в виде статистических характеристик, проверка которых уменьшает субъективные ошибки и более чувствительно выявляет отклонения показателей качества продукции, не требуя сплошного полного контроля. Статистические характеристики на основе наблюдения и правильного применения позволяют установить надежную связь показателей качества в выборке с аналогичными данными во всей генеральной совокупности.

Фармакология — основа практического применения лекарств — достигла значительных успехов в регуляции физиологических функций организма и в коррекции при их нарушении. Однако клинические фармако- и химиотерапия вносят нередко серьезные поправки в существующие инструкции и наставления. Действие лекарств, так же как и влияние промышленных токсических веществ или микробов, сопровождается в одних случаях реакциями акклиматизации, привыкания к лекарствам; в других — реакциями сенсбилизации с выраженной патологией вплоть до гибели. Вместе с тем следует учитывать, что предрасположение к плохой переносимости лекарств, относительная передозировка их создаются при недостаточности почек вследствие задержки лекарств в организме, при недостаточности печени — из-за меньшего физиологического обезвреживания. При наличии опухолей признаки отравления также могут вызывать обычно хорошо переносимые вещества.

Известны случаи накопления препаратов в организме не только при дефектах выделительной функции, но и за счет своих фармакологических особенностей — кумулятивных свойств. Например, у препаратов наперстянки, фенацетина при биотрансформации возникает метаболит-2-гидроксифенетидин, который, накапливаясь в организме в избыточных количествах, вызывает блокаду почечных канальцев и, как следствие, — уремию.

Одна из важнейших характеристик препаратов — не выраженность его действия, а эффективность безопасной дозы. В разных странах безвредность какого-либо препарата оценивают при помощи отношения между смертельной или токсической дозами, вызывающими смерть 1% индивидуумов, и эффективной дозой, равной 99%. Это отношение (ЛД₀₁/ЕД₉₉ или ТД⁰¹/ЕД⁹⁹) называют надежным фактором безвредности. При создании лекарственных препаратов и их применении специалисты стремятся к тому, чтобы эти соединения в течение длительного времени сохраняли свою биологическую активность. Они должны минимально взаимодействовать с непораженной патологией частью организма, не обладать иммуногенными и нежелательными действиями, должны быстро деградировать в организме животных и предохранять препарат от отрицательного воздействия на него

биологической среды в процессе фармакокинетики и фармакодинамики.

Назначая препарат животному или проводя массовую обработку, обычно стремятся избирательно воздействовать на какие-то процессы, на измененную функцию организма, на определенную группу рецепторов, тесно взаимосвязанных со многими функциями и биохимическими системами различных органов. У ряда препаратов фармакологическая активность такова, что наряду с лечебным действием на больной орган или избирательную функцию неизбежно также воздействие на физико-химическое и биохимическое обеспечение других органов, сопровождающееся побочной фармакологической реакцией.

Побочный эффект обычно возникает при средних, особенно отчетливо при высоких, но терапевтических дозах препарата. При сверхвысоких дозах побочный фармакологический эффект в количественных и качественных проявлениях приближается к другому виду лекарственной патологии — токсичности, которая в основном отчетливо проявляется при передозировке, т. е. при избыточном введении препарата в организм. В этих случаях усиливается главным образом прямой фармакологический эффект.

Особый вид лекарственной токсичности — так называемая лекарственная непереносимость — повышенная чувствительность некоторых животных к обычным препаратам, применяемым в обычных дозах. Вместе с тем лекарственные осложнения могут иногда выражаться в виде явно клинических признаков патологии: аллергическая реакция немедленного типа, коматозное состояние животных при введении большого количества глюкозы без инсулина (например, у собак), индивидуальная непереносимость каких-либо препаратов. При применении пестицидов лекарственные осложнения могут возникать после их использования в нерекомендуемых сочетаниях с другими препаратами, при высокой температуре купочных эмульсий и т. д. Другими словами, в ветеринарной практике необходимо учитывать сложность дифференциации лекарственных осложнений и интоксикации животных как-либо медикаментом.

Хорошо изученный в лабораторных условиях, но в клинической практике редко диагностируемый вид побочного действия лекарств — патологическое воздействие на клетку, ее функции и деление. Сюда следует отнести тератогенное, мутагенное, канцерогенное и цитолитическое

действие. Таким же новым видом лекарственной патологии, возникшей после широкого внедрения в практику высокоактивных антимикробных и противопаразитарных средств, является изменение экологии патогенных и сапрофитных обитателей организма. В результате лекарственного воздействия на баланс микрофлоры организма развиваются хорошо известные всем дисбактериозы, суперинфекции, суперинвазии и кандидамикозы. Вместе с тем возникающие в ветеринарной практике лекарственные осложнения могут иметь и другую форму из-за недостаточного знания патогенеза некоторых клинических проявлений побочных реакций, из-за насаивания на клинику побочной реакции проявлений основной болезни и смешанного характера клинических проявлений лекарственной патологии. При наличии у препаратов иммунодепрессивного действия возникает целесообразность контроля состояния животного.

В связи с развитием указанных лекарственных осложнений следует подчеркнуть, что анализ действия того или иного медикамента в коротком промежутке времени может приводить к ошибкам в представлении о направленности вызываемых им эффектов. В этих случаях для окончательной оценки препарата необходимо получать интегральные показатели. Дело в том, что функциональные колебания в ту или иную сторону от определенной константы характерны для многих адаптивных реакций, отмечаемых в начале развития лекарственных осложнений.

В симптоматике ранних легких форм интоксикаций на первое место ставят неспецифические симптомы: угнетения иммунобиологических, безусловных пищевых и половых процессов, депрессию, снижение внимания. Однако последствия таких интоксикаций могут быть самыми разнообразными в зависимости от уровня, длительности и мишени воздействия. Так, при острым влиянии сероуглерода наблюдаются в основном поражения нервной системы. При значительном уровне хронического воздействия к этому прибавляются генерализованные поражения соединительной ткани и другие подобные явления. Примером хронического скрытого действия, не устанавливаемого в первое время, служат длительные влияния малых доз сероуглерода, фторида натрия и других препаратов. Патология от указанных соединений проявляется через значительно скрытый период (С. Н. Голиков и др., 1986). Автор современной теории гомеостаза Уолтер Кеннон подчеркивал, что устойчивость организма не обусловлена ста-

бильностью физиологических процессов. Эта особая устойчивость, характеризующаяся непрекращающимися колебаниями физиологических и биохимических показателей. Важно, чтобы они протекали в определенных генетически детерминированных пределах. Способность возвращаться к исходному состоянию после отклонения от некоторой средней величины, вызванного тем или иным воздействием, в том числе и препаратом,— важнейшая особенность гомеостатической системы. Развитие лекарственных осложнений свидетельствует о декомпенсированной реакции организма, выходящей за пределы нормы.

Таким образом, патологические реакции возникают на базе физиологической системы, и результат такого взаимодействия — дезаппетитное состояние животных.

В условиях химизации животноводства задача сохранения окружающей среды должна решаться преимущественно еще до внедрения лекарственных соединений в практику (химикотоксикологические аспекты исследований и регламентация применения препаратов). Специфическая особенность медикаментов заключается в необходимости их использования в животноводстве, с одной стороны, и преднамеренном внесении химических средств в окружающую среду, с другой. Результаты исследований свидетельствуют, что процессы деградации лекарств обусловлены сложным комплексом реакций. Важнейшую роль в этом случае играют биотрансформация в организме животных, процессы выделения и разрушения во внешней среде. Детальное изучение механизма указанных реакций в природе — препарат — животное — окружающая среда — чрезвычайно затруднено. Эту проблему можно решить с учетом системного анализа, и в первую очередь с помощью математического моделирования, где можно будет учесть физико-химические и токсические свойства лекарств, условия их применения, состояние животных, климатические характеристики, продукцию животноводства и т. д. Что касается пестицидов, то безопасность их использования заключается во внедрении новых способов применения: малообъемные, ультрамалообъемные ленточные опрыскивания, механизация технологических процессов защиты животных (новое поколение машин и аппаратов).

С целью профилактики массовых отравлений лекарственными препаратами перед обработкой всего поголовья выделяют небольшую группу малоценных животных и обрабатывают согласно существующему наставлению

с последующим наблюдением в течение 2—3 дней. При удовлетворительном клиническом состоянии проводят обработку всего стада. Для дальнейшей разработки проблем лекарственной патологии необходимо знать характеристику отрицательного действия возможно большего числа препаратов. Это будет способствовать отбору и созданию лекарственных препаратов хорошего качества и предупреждению их нежелательного действия.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ

АДВ — активноедействующее вещество, обуславливающее активность лекарственного препарата.

Ацидоз — изменение кислотно-щелочного равновесия в организме в результате недостаточного выведения и окисления органических кислот.

Биотрансформация лекарственных препаратов — разложение, конъюгация с различными химическими соединениями в живом организме с возможной деградацией указанных препаратов.

Вещество — гомогенный материал, имеющий определенный химический состав. Если вещество можно разложить на два или несколько других веществ, его называют соединением; неразложимое вещество называют элементарным, или элементом (Л. Полинг, П. Полинг, 1978).

Воспроизводимость анализа характеризует степень близости результатов одной и той же методики, полученных в разных лабораториях.

Гаптен — неполноценный антиген, соединение, реагирующее с определенными антителами, но неспособное вызывать их образование; придает антигену определенную специфичность.

Гемопоз — кроветворение — процесс образования, развития и созревания клеток крови.

Гепарин — мукополисахарид, антикоагулянт прямого действия (влияет непосредственно на факторы свертывания крови).

Гомеостаз — тенденция организма к поддержанию постоянства внутренней среды в изменяющихся внешних условиях.

Гуморальный — относящийся к физиологическим и биохимическим реакциям, осуществляемым через жидкие среды организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость).

ГХЦГ — гексахлорциклогексан.

Ксенобиотик — чужеродное для организма химическое вещество.

ЛД₅₀ — средняя смертельная доза, вызывающая гибель 50 % подопытных животных.

Метаболиты (греч. metabole — изменение, превращение) — промежуточные продукты обмена веществ.

Метаболизм — процесс превращения веществ и энергии, лежащий в основе жизнедеятельности организма.

Миорелаксация (мио + лат. relaxo — расслаблять) — снижение тонуса скелетной мускулатуры вплоть до полного обездвиживания с помощью специальных средств.

НТД — нормативно-техническая документация.

ПДК — предельно допустимая концентрация препарата в органах и тканях сельскохозяйственных животных, при которой допускается использование мяса в пищу; предельно допустимая концентрация химического вещества в воздухе производственных помещений.

Период полувыведения — время, в течение которого уменьшается концентрация лекарственного препарата в крови в 2 раза.

Пирогенный — вызывающий воспалительную реакцию организма.

Пороговая доза — минимальная доза, способная вызвать визуально заметную или регистрируемую прибором реакцию малой степени в живой системе.

Правильность результатов анализа характеризует его качество, т. е. близость результатов определения.

ТМТД — тетраметилтиурамдисульфид.

Фармакодинамика — действие определенного количества молекул лекарственного вещества на клетки и ткани (мишени) организма животного.

Фармакокинетика — всасывание вещества в кровь, его связывание органическими компонентами организма животного, проникновение в ткани, органы, метаболизм и выделение.

Чувствительность метода — показатель, характеризующий наименьшее количество вещества, которое может быть определено с помощью того или иного метода.

Эндоплазматическая сеть — система мембран толщиной около 7 нм, расположенная в цитоплазме клеток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Баренбойм Г. М., Маленков А. Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска.— М.: Наука, 1986.— 369 с.
- Бенедиктов А. М., Ионов А. А. Химические кормовые добавки в животноводстве.— М.: Колос, 1979.— 160 с.
- Виленгин М. М. Закономерности молекулярно-генетического действия химических канцерогенов.— М.: Медицина, 1977.— 160 с.
- Воронова Л. Д., Горина И. Г. Проблема «ядохимикаты и фауна» в некоторых зарубежных странах//Ядохимикаты и фауна.— М., 1967.— С! 5-21.
- Данилова Н. Н. Лекарственные вещества как фотосенсибилизаторы//Фармакология и токсикология.— 1987.— № 5.— С. 99—110.
- Демидов Н. В. Ангельминтики в ветеринарии.— М.: Колос, 1982.— 367 с.
- Дремова В. П., Волков Ю. П. Пиретрины и синтетические пиретроиды//Медицинская паразитология и паразитарные болезни.— 1987.— № 4.— С. 76-82.
- Канцерогенные вещества: Справочник/Материалы международного агентства по изучению рака. Под редакцией проф. В. С. Турусова — М.: Медицина, 1987.— 330 с.
- Кимина С. Н., Лифлянд Л. М. Оценка канцерогенного действия химических веществ на человека // Гигиена и санитария.— 1985.— № 2.— С. 57-60.
- Ковалев И. Е., Азизов Р. Г. Проблемы иммунотоксикологии//Фармакология и токсикология.— 1986.— № 1.— С. 5—13.
- Кохтюк Ф. П. Общие принципы диагностики отравлений//Справочная книга по ветеринарной токсикологии.— М.: Колос, 1976.— 36-43 с.
- Коршун М. Н., Бройченко Л. М. О величине систематической погрешности установления среднесмертельной дозы вредных веществ//Гигиена и санитария.— 1983.— № П.— С. 63—65.
- Кудрин А. Н. Лекарства не только лечат.— М.: Знание, 1971.— 32 с.
- Литвинов Н. Н. Гигиеническая классификация канцерогенных веществ и возможности ее использования в профилактике канцерогенного воздействия // Гигиена и санитария.— 1985.— № 6.— С. 10-13.
- Лужников Е. А. Клиническая токсикология.— М.: Медицина, 1982.— 360 с.
- Мельников Н. Н. Ассортимент пестицидов в Англии // Защита растений от вредителей и болезней.— 1964.— № 1.— С. 41—44.
- Непоклонов А. А. Химические средства защиты животных.— М.: Россельхозиздат, 1971.— 151 с.
- Никулин Т. Г., Шевцов А. А. Осложнения у животных при противопаразитарных обработках.— Минск.: Урожай, 1984.— 72 с.

- Рост, развитие, гематологические показатели и электролитный состав крови индюшат при применении антиэймериозных препаратов/ Серeda В. А., Арсенев Ю. И., Родионов Н. И./Тр. ин-та/Ленинградский ветеринарный институт.— 1986.— Вып. 88.— С. 84—88.
- Тимофеев Б. А. Рациональная химиопрофилактика и современная химиотерапия протозойных заболеваний с.-х. животных//Ветеринария.— 1984.— № 7.— С. 43-46.
- Тимофеев Б. А., Кирюткин Г. В. Использование йодсодержащих препаратов в животноводстве//Сельское хозяйство за рубежом.— 1981.— № 2.— С. 48-51.
- Уждавани Э. Р. Групповые отношения животных.— Л.: Наука, 1980.— 144 с.
- Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии.— Киев.: Здоровье, 1981.— 90 с.
- Лекарственные средства в ветеринарии /Д. К. Червяков, П. Д. Евдокимов, А. С. Вишкер — М.: Колос, 1977.— 415 с.
- Шевцова И. И. Применение гипертонических растворов хлорида натрия в ветеринарии.— М.: Россельхозиздат, 1987.— 94 с.
- Шитый А. К. Антистрессовые препараты в животноводстве.— Алма-Ата: Кайнар, 1981.— 95 с.
- Яблоков А. В. Игра против вредителей//Правда.— 1987.— 26 октября.

СОДЕРЖАНИЕ

Фармакокинетика, биотрансформация лекарственных препаратов и интоксикация животных	5
Лекарственные осложнения у животных	12
Несовместимость лекарственных препаратов	34
Остаточные количества лекарственных препаратов в организме животных	47
Антгельминтики	53
Анестезирующие вещества	77
Антикокцидийные препараты	79
Железосодержащие медикаменты	85
Йодсодержащие препараты	89
Лечебно-регидратационные составы при желудочно-кишечных болезнях телят	91
Мышечные релаксанты	95
Нейролептики	98
Нитрофураны	101
Пестициды	105
Пироплазмозидные и трипаноцидные соединения	125
Противовоспалительные средства	131
Сульфаниламиды	134
Химические кормовые добавки и составы для лечения и профилактики нарушений обмена веществ у животных	138
Погрешности анализов контроля качества импортных лекарственных препаратов	140
Скрининг химиотерапевтических препаратов	143
Стандартизация методов контроля лекарственных препаратов	149
Специальные термины	155
Список использованной литературы	157