

УДК 615.015.35; 615.015.38

Обзор



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-376-11-21-26

С.В. Абрамов¹
А.В. Балышев²
В.В. Головин¹ ✉
Н.М. Стариков³
М.С. Журавлева¹

¹ООО МНИЦ «ОЗОС», Москва, Россия

²Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции, Волгоград, Россия

³Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ v.golovin@biovizor.ru

Поступила в редакцию:
20.10.2023

Одобрена после рецензирования:
31.10.2023

Принята к публикации:
10.11.2023

Review



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-376-11-21-26

Sergey V. Abramov¹
Andrey V. Balyshev²
Vyacheslav V. Golovin¹ ✉
Nikita M. Starikov³
Maria S. Zhuravleva¹

¹“OZOS” Ltd., Moscow, Russia

²The Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production, Volgograd, Russia

³Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

✉ v.golovin@biovizor.ru

Received by the editorial office:
20.10.2023

Accepted in revised:
31.10.2023

Accepted for publication:
10.11.2023

Изучение острой и субхронической пероральной токсичности лекарственного препарата «Энроколитрим» на лабораторных животных

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Представлены результаты изучения пероральной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Энроколитрим» на лабораторных грызунах. Описаны исследования острой токсичности на мышах и крысах с определением класса опасности, а также представлены данные изучения субхронической токсичности препарата в течение 14 суток на лабораторных крысах.

Методы. Для определения острой токсичности препарата использовали 36 аутбредных крыс и 50 аутбредных мышей. «Энроколитрим» вводили однократно с помощью внутрижелудочного зонда в дозах, позволяющих выявить дозозависимый эффект для оценки LD₅₀. Параметры токсичности рассчитывали по методу Кербера, Миллера и Тейнтнера, визуально оценивали характер и тяжесть признаков интоксикации животных в течение 14 дней.

В субхроническом опыте исследуемый препарат «Энроколитрим» изучали на 40 аутбредных крысах, из которых были сформированы 3 опытные и 1 контрольная группы. В ходе эксперимента осуществляли взвешивание грызунов, фиксировали у них признаки интоксикации, проводили отбор проб крови для морфологического и биохимического анализа. Павших и эвтаназированных животных подвергали аутопсии.

Результаты. Полученные значения LD₅₀ при однократном пероральном введении лекарственного препарата «Энроколитрим» крысам и мышам позволили присвоить ему 4-й класс опасности — вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76). В субхроническом 14-дневном опыте на крысах установлено, что доза препарата «Энроколитрим» 1243 мг/кг при внутрижелудочном введении является токсической, а дозы 621,5 мг/кг и 248,6 мг/кг — недействующими (безопасными).

Ключевые слова: Энроколитрим, острая токсичность, субхроническая токсичность, лабораторные животные, внутрижелудочное введение, гематология, биохимия, кровь

Для цитирования: Абрамов С.В., Балышев А.В., Головин В.В., Стариков Н.М., Журавлева М.С. Изучение острой и субхронической пероральной токсичности лекарственного препарата «Энроколитрим» на лабораторных животных. *Аграрная наука.* 2023; 376(11): 21–26. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-376-11-21-26>

© Абрамов С.В., Балышев А.В., Головин В.В., Стариков Н.М., Журавлева М.С.

The study of acute and subchronic oral toxicity of medicinal drug “Enrocolitrim” on laboratory animals

ABSTRACT

Relevance. The results of the study of the oral toxicity of the medicinal product for veterinary use “Enrocolitrim” on laboratory rodents are presented. Studies of acute toxicity in mice and rats with the determination of the hazard class are described, as well as data on the study of subchronic toxicity of the drug for 14 days in laboratory rats are presented.

Methods. To determine the acute toxicity of the drug, 36 outbred rats and 50 outbred mice were used. “Enrocolitrim” was administered using an intragastric tube at doses that allow revealing a dose-dependent effect to assess LD₅₀. Toxicity parameters were calculated according to the method of Kerber, Miller and Teintner, the nature and severity of signs of animal intoxication were visually assessed for 14 days.

In a subchronic experiment, the study drug “Enrocolitrim” was studied on 40 outbred rats, of which 3 experimental and 1 control groups were formed. During the experiment, the rodents were weighed, signs of intoxication were recorded, and blood samples were taken for morphological and biochemical analyzes. Dead and euthanized animals were subjected to autopsy.

Results. The obtained LD₅₀ values with a single oral administration of the drug “Enrocolitrim” to rats and mice allowed it to be assigned the 4th hazard class — low-hazard substances (GOST 12.1.007-76). In a subchronic 14-day experiment on rats, it was found that the dose of “Enrocolitrim” 1243 mg/kg with intragastric administration is toxic, and doses of 621.5 mg/kg and 248.6 mg/kg are inactive (safe).

Key words: Enrocolitrim, acute toxicity, subchronic toxicity, laboratory animals, intragastric administration, LD₅₀, hematology, biochemistry, blood

For citation: Abramov S.V., Balyshev A.V., Golovin V.V., Starikov N.M., Zhuravleva M.S. The study of acute and subchronic oral toxicity of the drug “Enrocolitrim” on laboratory animals. *Agrarian science.* 2023; 376(11): 21–26 (In Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-376-11-21-26>

© Abramov S.V., Balyshev A.V., Golovin V.V., Starikov N.M., Zhuravleva M.S.

Введение/Introduction

Антибактериальные средства относятся к лекарственным препаратам, терапевтическая эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую и ветеринарную практику привело к значительному снижению летальности при возникновении наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезней человека и животных [1–3].

Интенсивное ведение животноводства практически невозможно без применения антимикробных препаратов, которые способствуют стимуляции роста путем сокращения сроков откорма и затрат кормов, используются для лечения больных животных или птицы, а также для профилактики заболеваний желудочно-кишечного и респираторного тракта бактериальной этиологии [4].

Успешное внедрение в клиническую ветеринарную практику высокоэффективных лекарственных средств, в том числе антибактериальных, предполагает выполнение определенной последовательности научных экспериментов. Одним из первых этапов на пути регистрации нового лекарственного препарата является оценка общетоксических свойств фармакологического вещества на лабораторных животных¹ [5–7].

Одна из ключевых задач доклинических токсикологических исследований — установление характера и степени проявления повреждающего действия лекарственного препарата на организм экспериментальных животных. В результате проводимых исследований токсичности получают информацию о токсикологических характеристиках лекарственного средства [8]. В более широком смысле задачей доклинических (в том числе токсикологических) исследований является создание эффективного, качественного и безопасного препарата [9].

Цели исследования — изучение острой пероральной токсичности на аутбредных крысах и мышах при однократном внутрижелудочном введении «Энроколитрима» с определением класса токсичности испытуемого препарата, изучение субхронической пероральной токсичности на крысах при длительном (14 дней) применении препарата «Энроколитрим».

Материалы и методы исследования /

Materials and methods

Объектом исследования был антибактериальный препарат для ветеринарного применения «Энроколитрим», разработанный Научно-производственным объединением «Уралбиовет» (г. Екатеринбург, Россия).

Препарат представляет собой раствор для орального применения и содержит в 1 мл в качестве действующих веществ:

- 100 мг энрофлоксацина,
- 56 мг колистина в форме сульфата,
- 50 мг триметоприма.

Исследования были проведены в Международном научно-исследовательском центре охраны здоровья человека, животных и окружающей среды (ООО МНИЦ «ОЗОС») (г. Москва, Россия) в 2017 году.

Изучение острой и субхронической токсичности проводили на лабораторных аутбредных мышах и крысах.

Поставщик лабораторных животных: филиал «Андреевка» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства (Московская обл., Россия).

Перед началом экспериментов поступившие животные находились в карантинном отделении в течение 10 суток. В период карантина животные подвергались ежедневному ветеринарному клиническому осмотру для оценки их клинического состояния.

Для экспериментов использовали здоровых животных. Содержание животных осуществляли в соответствии с рекомендациями государственных стандартов^{2, 3}. Температура в помещениях для животных составляла 20–24 °С, влажность находилась в диапазоне 45–65%. Крыс и мышей кормили специализированным комбикормом для грызунов, у всех животных был свободный доступ к чистой питьевой воде.

Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, помечаемый на шерсти в виде условной комбинации меток. Животных распределяли по группам рандомизированно. В качестве критерия выступала масса тела мышей и крыс (отклонение не более чем на ±10% от средней массы по группе).

Для изучения параметров острой пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» использовали 36 аутбредных крыс-самцов с начальной массой 170–220 г и 50 аутбредных мышей-самцов с начальной массой 18–22 г.

Дизайн исследования приведен в таблице 1.

Длительность наблюдения за животными составила 14 дней. На 15-й день исследования была проведена аутопсия лабораторных животных.

По окончании острого эксперимента величину LD₅₀ рассчитывали методами Миллера и Тейтнера, Кербера^{4, 5}. На основе полученного значения среднесмертельной дозы был определен класс опасности исследуемого препарата согласно общепринятой гигиенической классификации⁶.

Таблица 1. Дизайн эксперимента по изучению острой пероральной токсичности препарата «Энроколитрим»

Table 1. Design of an experiment to study the acute oral toxicity of the drug «Enrocolitrim»

Номер группы	Количество животных в группе, гол.	Испытанная доза, мг/кг	Объем препарата, введенный каждому животному: мл / 100 г (крысы), мл / 10 г (мыши)
Крысы			
1-КО	6	22 600	2,00
2-КО	6	16 950	1,5
3-КО	6	11 300	1,00
4-КО	6	5650	0,50
5-КО	6	1130	0,10
Контроль	6	–	2,00 (питьевая вода)
Мыши			
1-МО	10	16 950	0,15
2-МО	10	11 300	0,10
3-МО	10	5650	0,05
4-МО	10	1130	0,01
Контроль	10	–	0,15 (питьевая вода)

¹ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012; 944.

² ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

³ ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

⁴ Рецкий М.И., Каверин Н.Н., Аргунов М.Н. Токсикология. Часть 1. Учебное пособие для вузов. Воронеж. 2006.

⁵ Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград: Медгиз. 1963; 146.

⁶ ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования.

Исследование субхронической токсичности провели на 40 аутбредных крысах-самцах с массой тела 180–205 г. Дизайн эксперимента приведен в таблице 2.

Исследуемый препарат вводили крысам при помощи механических дозаторов в нативном виде (внутрижелудочно) ежедневно в одно и то же время (12:00) в течение 14 суток.

Таким образом, в субхроническом эксперименте были испытаны дозы, близкие к 1/10, 1/20 и 1/50 от LD₅₀, значение которой было рассчитано методом Кербера⁴ в остром опыте на крысах.

При изучении субхронической токсичности оценивали общее состояние животных, их реакцию на внешние раздражители (тактильные, болевые, звуковые, световые), определяли динамику массы тела крыс, фиксировали патоморфологические (макроскопические изменения во внутренних органах), гематологические (гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула) и биохимические (общий и прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинин, общий белок, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, глюкоза, лактатдегидрогеназа) показатели крови крыс, проводили аутопсию животных с анализом массовых коэффициентов органов и определяли зависимость токсического эффекта от уровней доз [10–12].

Для оценки обратимости возможных токсических эффектов в ходе субхронического эксперимента патоморфологические, гематологические и биохимические показатели оценивали через 1 и 10 дней после последнего применения препарата «Энроколитрим»⁷.

Гематологические и биохимические показатели крови экспериментальных крыс определяли при помощи анализаторов PCE 90-vet (Япония) и Biosystems A-15 (Испания).

Патоморфологические изменения оценивали визуально при аутопсии животных.

Полученные экспериментальные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (США) для персонального компьютера. Для всех данных были подсчитаны средние значения и ширина доверительного интервала ($p = 0,95$). Равенство средних значений выборок вычисляли по критериям Стьюдента и Фишера.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Изучение острой пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» на крысах

Доза 22 600 мг/кг (опытная группа 1-КО) являлась абсолютно смертельной. Гибель экспериментальных животных наступала в течение 20 минут. При аутопсии павших животных визуально были выявлены некроз стенок желудка, гиперемия его слизистой оболочки, очаги кровоизлияний. Зафиксированные патоморфологические изменения, вероятно, связаны с входящими в состав препарата вспомогательными веществами, а именно уксусной кислотой. Доза 16 950 мг/кг (опытная группа 2-КО) вызвала гибель 4 крыс из 6 в 1–9-е сутки эксперимента. Выжившие животные имели неопрятный внешний вид (взъерошенная шерсть), были кахексичны и апатичны.

Пероральное введение животным дозы 11 300 мг/кг (опытная группа 3-КО) привело к смерти 3 особей из

Таблица 2. Дизайн эксперимента по изучению субхронической пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» на лабораторных крысах

Table 2. Design of an experiment to study the subchronic oral toxicity of the drug «Enrocolitrim» in laboratory rats

Номер группы	Количество животных в группе, гол.	Испытанная доза, мг/кг	Объем препарата, введенный каждому животному, мл / 100 г
1-КО	10	1243,0	0,110
2-КО	10	621,5	0,055
3-КО	10	248,6	0,022
Контроль	10	питьевая вода	0,110

Таблица 3. Параметры острой пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» на крысах, мг/кг

Table 3. Parameters of acute oral toxicity of the drug «Enrocolitrim» in rats, mg/kg

LD ₀ , мг/кг	LD ₁₆ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг	LD ₁₀₀ , мг/кг
1130	4372,4	9374,0 ± 3516,7 (границы доверительного интервала 5857,3 ÷ 12890,7)	14 372,4	22 600

6 в течение первых суток опыта. Препарат, введенный крысам в дозе 5650 мг/кг (опытная группа 4-КО), вызвал падеж одного животного через 24 часа после внутрижелудочного введения испытуемого препарата. Доза 1130 мг/кг (опытная группа 5-КО) оказалась абсолютно переносимой.

Макроскопическая картина органов желудочно-кишечного тракта выживших крыс опытных групп 2-КО, 3-КО и 4-КО была схожей и выражалась в гиперемии слизистой оболочки желудка и тонкого отдела кишечника с множественными точечными кровоизлияниями.

Результаты перорального введения препарата «Энроколитрим» лабораторным крысам обобщены на рисунке 1.

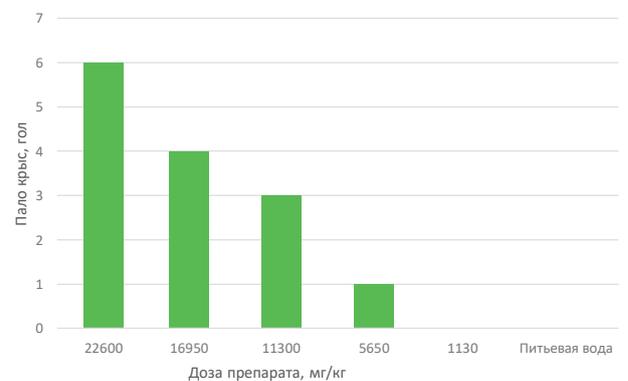
На основании полученных данных была рассчитана величина LD₅₀ методом Миллера и Тейтнера (табл. 3).

Дополнительно провели расчет среднесмертельной дозы методом Кербера. Величина LD₅₀ составила 12 335,8 мг/кг массы животного.

Полученные данные позволили сделать вывод, что препарат «Энроколитрим» можно отнести к 4-му классу опасности (вещества малоопасные).

Рис. 1. Дозозависимое действие препарата «Энроколитрим» на организм аутбредных крыс

Fig. 1. Dose-dependent effect of the drug «Enrocolitrim» on the body of outbred rats



⁷ Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под общей редакцией чл.-корр. РАН, проф. Р.У. Хабриева). Москва. 2005; 832.

Изучение острой пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» на мышах

Доза 16 950 мг/кг (опытная группа 1-МО) вызвала гибель всех животных в группе в течение 10 минут наблюдения. Перед гибелью у мышей наблюдали повышенную активность (быстро перемещались по клетке, подпрыгивали), далее принимали боковое положение и погибали. Введение испытуемого препарата мышам 11 300 мг/кг (опытная группа 2-МО) вызвало падеж 6 особей из 10 в первые сутки эксперимента. Доза «Энроколитрима» 5650 мг/кг (опытная группа 3-МО) привела к гибели 4 животных из 10 в течение трех суток после начала опыта. Препарат, введенный внутривенно мышам в дозе 1130 мг/кг (опытная группа 4-МО), не вызвал гибели животных, признаки интоксикации у мышей отсутствовали.

Макроскопическая картина органов пищеварительного тракта у павших мышей была схожа с таковой у крыс: гиперемия слизистой оболочки желудка с участками некроза, вздутие кишечника.

Результаты перорального введения испытуемого препарата мышам обобщены на рисунке 2.

Значение LD₅₀ препарата «Энроколитрим», рассчитанное методом Кербера, при пероральном введении мышам составило 8701 мг/кг массы животного. Среднесмертельная доза, вычисленная методом Миллера и Тейтнера, составила 10 038,5 ± 3304,6 мг/кг.

Таким образом, с учетом LD₅₀, рассчитанной по двум методам, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат «Энроколитрим» можно отнести к 4-му классу опасности (вещества малоопасные).

Изучение субхронической токсичности препарата «Энроколитрим» на крысах

В ходе эксперимента была выявлена гибель 2 крыс из опытной группы 1-КС (доза — 1243 мг/кг) на 2-е и 7-е сутки опыта соответственно. При аутопсии павших животных визуально были выявлены значительные изменения органов пищеварительного тракта: слизистая оболочка стенок желудка гиперемирована, отечна, местами некротизирована. Общее состояние крыс из опытных групп 2-КС и 3-КС на всем протяжении эксперимента оставалось удовлетворительным, изменений в поведении не отмечено, аппетит и жажда не были изменены, координация движений не нарушена, тонус скелетных мышц соответствовал норме, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной.

Макроскопическое исследование органов и тканей крыс на следующий день (после окончания курсового введения препарата) выявило изменения в желудке животных опытной группы 1-КС: стенки дна и кардиального отдела желудка имели очаги некротического поражения, складки слизистой оболочки были отечны, гиперемированы. Через 10 дней после окончания применения препарата патоморфологическая картина органов и тканей экспериментальных крыс была сопоставима с контрольными аналогами. Массовые коэффициенты внутренних органов крыс (печень, почки, селезенка, легкие, сердце) не имели статистически значимых отличий от контрольной группы.

Гематологические и биохимические показатели крови подопытных животных из групп 1-КС, 2-КС и 3-КС не имели достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных крыс через сутки и 10 суток после последнего введения испытуемого препарата (табл. 4–7).

Рис. 2. Дозозависимое действие препарата «Энроколитрим» на организм аутбредных мышей

Fig. 2. Dose-dependent effect of the drug “Enrocolitrim” on the body of outbred mice

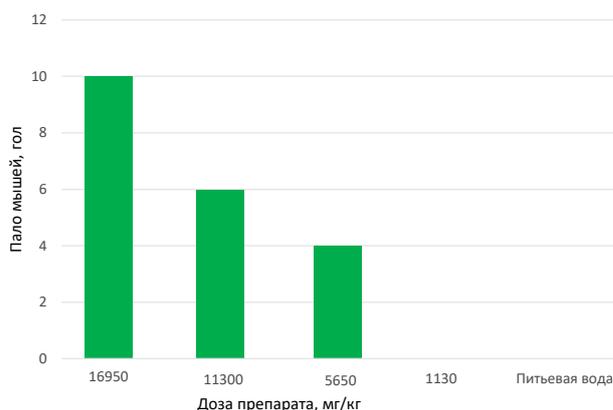


Таблица 4. Гематологические показатели крови крыс через сутки после последнего введения препарата

Table 4. Hematological parameters of blood of rats 1 day after the last administration of the drug

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа 1-КС (доза 1243 мг/кг)	Опытная группа 2-КС (доза 621,5 мг/кг)	Опытная группа 3-КС (доза 248,6 мг/кг)
Гематокрит, %	44,02 ± 2,05	43,14 ± 2,54	44,64 ± 2,16	44,00 ± 2,41
Гемоглобин, г/л	144,00 ± 5,34	138,00 ± 6,85	142,00 ± 4,96	139,00 ± 5,86
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,16 ± 0,36	7,70 ± 0,55	8,11 ± 0,50	7,95 ± 0,56
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,70 ± 3,87	4,84 ± 1,15	4,20 ± 1,67	4,38 ± 2,99
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	906,00 ± 37,97	944,80 ± 219,69	918,80 ± 119,60	961,20 ± 142,59
Лейкограмма				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,40 ± 0,68	1,40 ± 1,42	0,20 ± 0,56	0,80 ± 1,36
Сегментоядерные нейтрофилы, %	29,20 ± 17,76	34,60 ± 10,41	44,40 ± 27,76	36,80 ± 15,14
Эозинофилы, %	0,20 ± 0,56	1,20 ± 2,04	0,60 ± 1,11	1,00 ± 1,52
Моноциты, %	3,00 ± 2,91	6,00 ± 4,12	2,40 ± 1,88	3,60 ± 1,11
Лимфоциты, %	67,20 ± 16,69	56,80 ± 12,11	52,40 ± 27,48	57,80 ± 16,38

Таблица 5. Гематологические показатели крови крыс через 10 суток после последнего введения препарата

Table 5. Hematological parameters of blood of rats 10 days after the last administration of the drug

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа 1-КС (доза 1243 мг/кг)	Опытная группа 2-КС (доза 621,5 мг/кг)	Опытная группа 3-КС (доза 248,6 мг/кг)
Гематокрит, %	43,36 ± 1,73	42,33 ± 2,86	44,46 ± 2,39	43,72 ± 2,56
Гемоглобин, г/л	144,80 ± 5,22	139,67 ± 3,79	143,20 ± 3,96	141,80 ± 5,65
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,23 ± 0,33	8,11 ± 0,78	8,13 ± 0,45	8,18 ± 0,20
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,46 ± 2,39	7,20 ± 4,85	5,30 ± 2,42	6,88 ± 2,50
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	916,40 ± 35,57	920,67 ± 98,88	904,20 ± 47,45	934,60 ± 63,77
Лейкограмма				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,40 ± 0,68	0,33 ± 1,43	0,20 ± 0,56	0,20 ± 0,56
Сегментоядерные нейтрофилы, %	29,40 ± 15,52	32,67 ± 10,41	44,40 ± 27,76	29,20 ± 12,02
Эозинофилы, %	0,20 ± 0,56	1,20 ± 2,04	0,60 ± 1,11	0,20 ± 0,56
Моноциты, %	2,80 ± 1,84	2,67 ± 5,17	2,40 ± 2,08	2,40 ± 2,08
Лимфоциты, %	67,20 ± 16,69	56,80 ± 12,11	52,40 ± 27,48	73,80 ± 7,42

Таблица 6. Биохимические показатели крови крыс через сутки после последнего введения препарата

Table 6. Blood biochemical parameters of rats 1 day after the last administration of the drug

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа 1-КС (доза 1243 мг/кг)	Опытная группа 2-КС (доза 621,5 мг/кг)	Опытная группа 3-КС (доза 248,6 мг/кг)
Билирубин общий, мкмоль/л	4,02 ± 1,25	4,02 ± 1,47	5,56 ± 2,56	7,44 ± 4,88
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,72 ± 0,47	1,14 ± 0,52	1,04 ± 0,42	1,50 ± 0,96
АСТ, Ед/л	232,60 ± 23,87	204,20 ± 24,53	225,20 ± 52,55	210,60 ± 16,10
АЛТ, Ед/л	47,00 ± 12,10	54,20 ± 14,98	52,60 ± 31,53	48,00 ± 8,55
Мочевина, ммоль/л	6,52 ± 1,59	5,02 ± 0,89	4,86 ± 1,27	4,90 ± 1,32
Креатинин, мкмоль/л	53,80 ± 4,42	49,00 ± 6,14	48,80 ± 7,47	49,60 ± 5,73
Общий белок, г/л	59,00 ± 2,48	56,40 ± 4,08	57,00 ± 8,23	58,40 ± 4,53
ЩФ, Ед/л	238,00 ± 54,88	240,00 ± 107,86	219,60 ± 150,23	227,80 ± 95,69
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	530,20 ± 132,57	413,60 ± 54,39	418,60 ± 131,31	542,60 ± 83,78
Глюкоза, ммоль/л	3,56 ± 0,94	4,48 ± 1,45	3,54 ± 0,90	4,94 ± 1,43
ЛДГ, Ед/л	2201,00 ± 405,32	1845,80 ± 195,93	2212,00 ± 419,18	1740,20 ± 572,34

Таблица 7. Биохимические показатели крови крыс через 10 суток после последнего введения препарата

Table 7. Blood biochemical parameters of rats 10 days after the last administration of the drug

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа 1-КС (доза 1243 мг/кг)	Опытная группа 2-КС (доза 621,5 мг/кг)	Опытная группа 3-КС (доза 248,6 мг/кг)
Билирубин общий, мкмоль/л	4,14 ± 1,36	3,50 ± 2,93	5,58 ± 2,10	6,08 ± 2,31
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,74 ± 0,44	0,90 ± 0,75	1,11 ± 0,34	1,14 ± 0,42
АСТ, Ед/л	232,60 ± 22,47	223,00 ± 20,33	240,20 ± 25,12	222,60 ± 27,69
АЛТ, Ед/л	50,86 ± 3,70	55,17 ± 15,60	50,04 ± 7,69	48,90 ± 7,47
Мочевина, ммоль/л	6,74 ± 1,22	5,80 ± 0,66	5,73 ± 1,29	5,70 ± 1,53
Креатинин, мкмоль/л	54,20 ± 3,21	51,00 ± 2,48	51,80 ± 4,59	53,40 ± 3,79
Общий белок, г/л	59,60 ± 2,57	58,67 ± 3,79	56,40 ± 5,01	60,20 ± 3,66
ЩФ, Ед/л	238,60 ± 54,24	226,67 ± 48,57	209,40 ± 68,87	210,60 ± 39,41
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	572,00 ± 143,96	505,67 ± 94,61	465,20 ± 131,91	538,80 ± 90,03
Глюкоза, ммоль/л	3,64 ± 0,92	4,10 ± 2,24	3,74 ± 0,57	4,46 ± 0,87
ЛДГ, Ед/л	2111,80 ± 419,29	2094,33 ± 596,38	2204,40 ± 383,29	1945,60 ± 609,79

На основании результатов, полученных при изучении субхронической пероральной токсичности препарата «Энроколитрим» на лабораторных крысах, установлено, что его доза 1243 мг/кг является токсичной, а дозы 621,5 мг/кг и 248,6 мг/кг — недействующими (безопасными).

Выводы/Conclusion

Результаты экспериментов по изучению острой пероральной токсичности «Энроколитрима» на лабораторных мышках и крысах продемонстрировали, что препарату может быть присвоен 4-й класс опасности (вещества малоопасные) согласно классификации, приведенной в ГОСТ 12.1.007-76.

В субхроническом эксперименте выявлена токсическая доза препарата, эффект которой характеризовался гибелью животных и обратимыми патоморфологическими изменениями со стороны слизистой оболочки желудка крыс.

Следует отметить, что испытанные при изучении субхронической токсичности дозы в разы превосходили дозу, рекомендуемую к применению для лечения свиней и сельскохозяйственной птицы. Кроме того, срок применения исследуемого препарата в эксперименте более чем в 2 раза превышал максимальную длительность его использования, рекомендуемую разработчиком.

Таким образом, соблюдение режима дозирования и схемы применения препарата позволит предупредить развитие побочных эффектов при использовании «Энроколитрима» в лечебной ветеринарной практике.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные.

Все авторы внесли равный вклад в работу.

Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат.

Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors made an equal contribution to the work.

The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism.

The authors declare no conflict of interest.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Яковлев С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации (2016 г.). Справочник поликлинического врача. 2017; (1): 6–53. <https://www.elibrary.ru/zcndqp>
2. Колбин А.С., Сидоренко С.В., Балькина Ю.Е. Исследования в области новых антибактериальных средств. Есть ли перспективы? *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(5): 12–16. <https://www.elibrary.ru/mwiefd>
3. Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р.С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18(3): 186–190. <https://www.elibrary.ru/wlxcoh>
4. Кашковская Л.М. «Доксилок Feed» — взвешенный подход к терапии бактериальных инфекций. *Свиноводство*. 2018; (5): 49. <https://www.elibrary.ru/xvlycl>
5. Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалкова В.В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; (1): 3–9. <https://www.elibrary.ru/yszjku>
6. Тюренок И.Н., Ломкина Е.М., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Этические аспекты доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2015; (3): 36–41. <https://www.elibrary.ru/ujuvup>
7. Ампилогова И.Н., Карлина М.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н. Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023; 12(2): 155–163. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163

REFERENCES

1. Yakovlev S.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines (2016). Handbook for Practitioners Doctors. 2017; (1): 6–53 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/zcndqp>
2. Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Balykina Yu.E. Research in the field of new antibacterial agents. Are there any prospects? *Pediatric Pharmacology*. 2010; 7(5): 12–16 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/mwiefd>
3. Simjee Sh., Doole R., Kozlov R.S. Responsible use of antibiotics in food animals. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 18(3): 186–190 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/wlxcoh>
4. Kashkovskaya L.M. "Doxylox Feed" is a balanced approach to the therapy of bacterial infections. *Svinovodstvo*. 2018; (5): 49 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/xvlycl>
5. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *The Veterinarian*. 2018; (1): 3–9 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/yszjku>
6. Tyurenkov I.N., Lomkina E.M., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Ethical implications of preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2015; (3): 36–41 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/ujuvup>
7. Ampilogova I.N., Karlina M.V., Makarov V.G., Makarova M.N. Relationship of pharmaceutical development and preclinical studies (review). *Development and registration of medicinal products*. 2023; 12(2): 155–163. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163

8. Дорожкин В.И., Бирюкова Н.П., Бахмутова Т.В. Современные требования к изучению общетоксического действия фармакологических веществ. *Российский журнал проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2019; 2(30): 205–215. DOI: 10.25725/vet.san.hyg.ecol.201902015

9. Рахматуллин Э.К., Скляр О.Д. Изучение токсичности ветеринарных препаратов на доклиническом этапе. *Вестник Российской сельскохозяйственной науки*. 2019; 5: 61–64. DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/61-64

10. Сорокина А.В., Алексеева С.В., Еремина Н.В., Дурнев А.Д. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (Часть 1. Гематологические исследования). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2019; 9(3): 197–206. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-197-206

11. Мирошкина И.А. и др. Исследование хронической токсичности потенциального анксиолитика ГМЛ-1. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019; (1): 44–53. <https://www.elibrary.ru/wfjwnf>

12. Трещалин И.Д., Голибродо В.А., Трещалин М.И., Еремкин Н.В., Цуркан С.А., Переверзева Е.Р. Токсикологический профиль препарата ампипила в хроническом эксперименте на крысах. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(3): 79–85. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-79-85

8. Dorozhkin V.I., Biryukova N.P., Bakhmutova T.V. Modern requirements for the study of the general toxic effect of pharmacological substances. *Russian Journal of the Problem of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2019; 2(30): 205–215. DOI: 10.25725/vet.san.hyg.ecol.201902015

9. Rakhmatullin E.K., Sklyarov O.D. Study of Toxicity of Veterinary Preparations at the Preclinical Stage. *Bulletin of Russian Agricultural Science*. 2019; 5: 61–64. DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/61-64

10. Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Eremina N.V., Durnev A.D. Summary of Clinical Laboratory Studies Performed During Preclinical Safety Evaluation of Medicinal Products (Part I. Haematological Studies). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019; 9(3): 197–206 (In Russian). DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-197-206

11. Miroshkina I.A. et al. Study of acute toxicity of potential anxiolytic GML-1. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019; (1): 44–53 (In Russian). <https://www.elibrary.ru/wfjwnf>

12. Treshchalin I.D., Golibrodo V.A., Treshchalin M.I., Eremkin N.V., Tsurkan S.A., Pereverzeva E.R. Toxicological profile of aimpila drug in chronic experiment on rats. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(3): 79–85 (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-79-85

ОБ АВТОРАХ

Сергей Владиславович Абрамов¹, кандидат ветеринарных наук
120.net@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

Андрей Владимирович Балышев², кандидат биологических наук
bav898@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

Вячеслав Викторович Головин¹, кандидат биологических наук
v.golovin@biovizor.ru
<https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

Никита Михайлович Стариков³, кандидат ветеринарных наук
nik-starikov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3562-3940>

Мария Спартаковна Журавлева¹, кандидат ветеринарных наук
anama09@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6121-8525>

¹ООО МНИЦ «ОЗОС», ул. Нагорная, 3А, Москва, 117186, Россия

²Волжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции, ул. им. Рокоссовского, 6, Волгоград, 400131, Россия

³Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, ул. Белинского, 112, корп. А, Екатеринбург, 620142, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Sergey Vladislavovich Abramov¹, Candidate of Veterinary Sciences
120.net@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

Andrey Vladimirovich Balyshev², Candidate of Biological Sciences
bav898@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

Vyacheslav Viktorovich Golovin¹, Candidate of Biological Sciences
v.golovin@biovizor.ru
<https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

Nikita Mikhailovich Starikov³, Candidate of Veterinary Sciences
nik-starikov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3562-3940>

Maria Spartakovna Zhuravleva¹, Candidate of Veterinary Sciences
anama09@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6121-8525>

¹“OZOS” Ltd., 3A Nagornaya Str., Moscow, 117186, Russia

²Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production, 6 Rokossovsky Str., Volgograd, 400131, Russia

³Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 112 Belinsky Str., building A, Yekaterinburg, 620142, Russia