



## ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

Научная статья/Research Article

УДК 619 : 615.272

DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-84-89

**Наталья Константиновна Хлебус**

СООО «Нативита», Витебск, Республика Беларусь

natali\_chleb@tut.by

### ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИХ, РАЗДРАЖАЮЩИХ, РЕЗОРБТИВНЫХ СВОЙСТВ И КУМУЛЯТИВНОГО ЭФФЕКТА КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА «КАРНИВИТ»

Для полного исключения негативного влияния лекарственных препаратов на организм животных, кроме определения их токсичности, требуется оценка аллергических, раздражающих и кумулятивных свойств. Оценка аллергических свойств препарата «Карнивит», его раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки, кожно-резорбтивного и кумулятивного эффектов проводилась на белых мышах и кроликах. На кроликах проводили изучение аллергенных (сенсibiliзирующих) свойств методом накожных аппликаций, местного раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки. На белых мышах оценивали кожно-резорбтивное действие препарата и кумулятивный эффект. При оценке аллергических свойств препарата «Карнивит» и его кожно-резорбтивного действия не было обнаружено отклонений в поведении и состоянии кожного покрова у кроликов и белых мышей подопытных групп. Не установлено также изменений со стороны внутренних органов. Суммарная балльная оценка раздражающего действия препарата «Карнивит» на кожу составила 1,3 балла, на слизистые оболочки (конъюнктиву) – 1,0 балла. Раздражающее действие было оценено как слабое. Оценка резорбтивного эффекта проводилась через 1 и 16 часов после окончания воздействия препарата на мышей. Изменений состояния кожи (отека, гиперемии, повышения местной температуры) у мышей опытной группы не установлено. В течение 14 дней после окончания опыта случаев гибели животных, появления признаков интоксикации и раздражения кожи хвостов не установлено. Коэффициент кумуляции для препарата «Карнивит» составил 28,8. Данная величина выше 5, поэтому препарат «Карнивит» относится к веществам со слабовыраженной кумуляцией. Сделано заключение, что ветеринарный препарат «Карнивит» оказывает слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, не обладает сенсibiliзирующим и кожно-резорбтивным действием и обладает слабовыраженной кумуляцией.

**Ключевые слова:** препарат «Карнивит», белые мыши, кролики, кумуляция, сенсibiliзирующие свойства, раздражающее действие, кожа, конъюнктива

**Для цитирования:** Хлебус Н.К. Оценка сенсibiliзирующих, раздражающих, резорбтивных свойств и кумулятивного эффекта комплексного препарата «Карнивит» // Вестник КрасГАУ. 2022. № 6. С. 84–89. DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-84-89.

**Natalya Konstantinovna Khlebus**

SOOO "Nativita", Vitebsk, Republic of Belarus

natali\_chleb@tut.by

© Хлебус Н.К., 2022

Вестник КрасГАУ. 2022. № 6. С. 84–89.

Bulliten KrasSAU. 2022;(6):84–89.

## ASSESSING SENSITIZING, IRRITATING, RESORBIAL PROPERTIES AND CUMULATIVE EFFECT OF THE COMPLEX PREPARATION CARNIVIT

To completely exclude the negative effect of drugs on the animal organism, in addition to determining their toxicity, an assessment of allergic, irritating and cumulative properties is required. Evaluation of the allergic properties of the drug Carnivit, its irritating effect on the skin and mucous membranes, skin-resorptive and cumulative effects was carried out on white mice and rabbits. Allergenic (sensitizing) properties were studied on rabbits by the method of skin applications, local irritant effects on the skin and mucous membranes. On white mice, the skin-resorptive effect of the drug and the cumulative effect were evaluated. When evaluating the allergic properties of the drug Carnivit and its skin-resorptive action, no deviations were found in the behavior and condition of the skin in rabbits and white mice of the experimental groups. Changes in the internal organs were also not established. The total scoring of the irritant effect of the drug Carnivit on the skin was 1.3 points, on the mucous membranes (conjunctiva) – 1.0 points. The irritant effect was rated as weak. The evaluation of the resorptive effect was carried out 1 and 16 hours after the end of the drug exposure to mice. Changes in the skin condition (swelling, hyperemia, increased local temperature) in mice of the experimental group were not established. Within 14 days after the end of the experiment, there were no cases of death of animals, the appearance of signs of intoxication and irritation of the skin of the tails. The cumulation coefficient for the drug Carnivit was 28.8. This value is higher than 5, so the drug Carnivit refers to substances with mild cumulation. It was concluded that the veterinary drug Carnivit has a weak irritant effect on the skin and mucous membranes, does not have a sensitizing and skin-resorptive effect and has a mild cumulation.

**Keywords:** drug Carnivit, white mice, rabbits, cumulation, sensitizing properties, irritant effect, skin, conjunctiva

**For citation:** Khlebus N.K. Assessing sensitizing, irritating, resorbial properties and cumulative effect of the complex preparation Carnivit // Bulliten KrasSAU. 2022;(6): 84–89. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-84-89.

**Введение.** Принцип комплексности ветеринарной терапии подразумевает сочетанное воздействие на животное при проведении лечебных мероприятий этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Принцип профилактичности основывается на том, что как можно более раннее применение данных средств позволит предотвратить развитие болезни. На совершенной реализации данных принципов должно строиться проведение эффективных лечебно-профилактических мероприятий в промышленном свиноводстве. Вместе с тем в данной отрасли животноводства отмечается нехватка эффективных лекарственных средств, позволяющих комплексно воздействовать на механизм развития патологии при болезнях печени [1–3].

К комплексным средствам патогенетической терапии для свиноводства относится разработанный нами комплексный ветеринарный препарат «Карнивит». В его состав входят два компонента: компонент № 1, содержащий витамин Е, и компонент № 2, содержащий карнитина хлорид, цинк (в виде хелата цинка) и натрия

цитрат. Действующие вещества препарата находятся в нем в физиологически обоснованных количествах и оказывают комплексное воздействие на различные составляющие патогенеза болезней печени.

Изучение его токсических свойств показало, что препарат относится к веществам малоопасным ( $LD_{50}$  10800 мг/кг), не обладающим выраженной подострой и хронической токсичностью [4].

Вместе с тем изученные эффекты не позволяют в полной мере судить о токсических свойствах препарата, в частности о его влиянии на кожу, слизистые оболочки, а также о его возможной кумуляции в организме.

**Цель исследования** – определение безвредности препарата ветеринарного препарата «Карнивит».

**Задачи:** установление аллергического, местно-раздражающего и кумулятивного действия ветеринарного препарата «Карнивит».

**Материалы и методы.** Изучение аллергического, местно-раздражающего и кумулятивного действия препарата «Карнивит» проводилось в соответствии с «Методическими указаниями по

токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» [5].

Изучение аллергенных (сенсibilизирующих) свойств проводили на кроликах массой 2–3 кг методом накожных аппликаций. В опытах по изучению аллергенных свойств препарата «Карнивит» было использовано 10 клинически здоровых кроликов, 5 из которых были подопытными, оставшиеся 5 – контрольными. У кроликов в области крестца на участке 2×3 см удалялся волосяной покров. Кроликам подопытной группы на оголенный участок наносилось по 0,1 мл эмульсии препарата (концентрация 5 %). На кожу кроликов контрольной группы наносилась эмульсия, не содержащая препарат. Обработка кроликов обеих групп проводилась в течение 15 дней подряд при систематическом контроле состояния их здоровья.

Оценку кожно-резорбтивного действия проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–20 граммов. Для оценки кожно-резорбтивного действия были сформированы 2 группы белых мышей: 5 животных в опытной и 3 – в контрольной группе. Мышей обеих групп помещали в ящички с отверстием для хвоста. Хвосты мышей опытной группы опускали в 2%-ю эмульсию препарата «Карнивит» на 4 часа. Хвосты мышей контрольной группы помещали в эмульсию, содержащую дистиллированную воду.

Оценка местного раздражающего действия на кожу проводилась на кроликах. Для этого были сформированы опытная и контрольная группы, в каждую из которых входило по 3 кролика. В области крупа каждого животного был выстрижен участок размером 2×3 см, на который была сделана аппликация препарата «Карнивит» из расчета 20 мг/см<sup>2</sup> (опытная группа). Животным контрольной группы был нанесен порошок глюкозы. Экспозиция составила 4 часа, после чего аппликацию удалили теплой водой с мылом. Наблюдение за животными обеих групп проводилось в течение 14 дней. Интенсивность покраснения оценивали визуально, степень отека – по нарастанию толщины кожной складки по сравнению с толщиной складки до нанесения аппликаций (при помощи кутиметра).

При отсутствии реакции кожи после однократного воздействия препарат наносили многократно на кожу 3 белых кроликов. Для этого на выстриженный участок тела (в области крупа)

наносили аппликации 2%-й эмульсии препарата. Аппликации делались ежедневно. Всего было сделано 20 аппликаций. Раздражающее действие оценивалось в баллах.

Оценка местного раздражающего действия на слизистые оболочки также проводилась на кроликах. Для этого была сформирована группа, в которую входило 3 кролика. Под верхнее веко правого глаза (опытный) каждому кролику была внесена капля 5%-й эмульсии препарата, левого глаза – эмульсия, содержащая дистиллированную воду. Реакцию оценивали дважды: через 5 минут после введения и через 24 часа. При этом визуально определяли наличие выделений, гиперемии конъюнктивы и роговицы, наличие отека век. Результаты оценивали в баллах.

Изучение кумулятивного эффекта проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–20 граммов методом ускоренного определения кумулятивного эффекта. Для изучения кумулятивного эффекта была сформирована группа белых мышей в количестве 8 животных. Препарат вводили белым мышам шприцем в желудок в виде эмульсии по 0,5 мл натощак. Первоначальная ежедневная доза составляла 1/10 от ЛД<sub>50</sub> (1080 мг/кг) и вводилась первые 4 дня. На 5-й день доза была увеличена в 1,5 раза и составила 1620 мг/кг, вводилась следующие 4 дня. На 9-й день доза была увеличена в 2 раза и составила 2160 мг/кг. В таком количестве препарат вводился 6 дней подряд. С 15-го дня препарат вводился в количестве 1/2 от ЛД<sub>50</sub> (5400 мг/кг). В таком количестве препарат вводился до 60-го дня опыта. Степень кумуляции оценивалась по Л.Н. Медведеву (1964).

**Результаты и их обсуждение.** Применение препаратов, даже разработанных на основе веществ, участвующих в физиологических процессах организма, без оценки их токсических свойств на лабораторных животных невозможно. Это касается и препарата «Карнивит», содержащего в своем составе ингредиенты, регулирующие разнообразные стороны обмена веществ через нормализацию функциональной активности печени. При некоторых условиях данные компоненты могут оказать сенсibilизирующее и раздражающее действие на организм.

В опытах по изучению аллергенных и местно-раздражающих свойств препарата «Карнивит» исследования были проведены на кроликах.

При наблюдении за подопытными животными (оценка аллергических свойств препарата «Карнивит») не было отмечено отклонений в поведении и состоянии кожного покрова у кроликов подопытной группы по сравнению с животными контрольной группы. Также не было выявлено нарушений в состоянии дыхательной, пищеварительной и других систем животного организма.

После нанесения разрешающей дозы препарата по-прежнему не было обнаружено никаких изменений как со стороны кожи и шерстного по-

крова, так и других органов и систем организма. Не отмечалось и изменений поведения кроликов.

При оценке местного раздражающего действия, вследствие отсутствия реакции кожи после однократного воздействия, препарат наносили многократно на кожу 3 белых кроликов. После 20 аппликаций случаев гибели кроликов, появления признаков интоксикации и раздражения кожи не установлено.

При балльной оценке были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты изучения местного кожного раздражающего действия препарата «Карнивит» на кроликах**

Группа	Кожные изменения после окончания аппликации, через 1 час, 16 часов, баллов				Средняя суммарная балльная оценка по группе
	Количество животных	Интенсивность эритемы (визуально) (суммарно)*	Интенсивность отека (нарастание толщины кожной складки, мм) (суммарно)**	Сумма баллов	
Контрольная	3	1	0	1	0,3
Опытная	3	1	1	2	1,3

\* – отсутствие – 0 баллов, розовый тон – 1 балл; \*\* – отсутствие – 0 баллов, утолщение до 0,5 мм – 1 балл.

Как следует из данных таблицы 1, суммарная балльная оценка раздражающего действия препарата «Карнивит» на кожу составила 1,3 балла.

Результаты оценки раздражающего действия препарата «Карнивит» на слизистые оболочки (в баллах) приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения раздражающего действия препарата «Карнивит» на слизистые оболочки кроликов**

Количество животных	Изменения конъюнктивы и роговицы после внесения эмульсии через 5 минут, 24 часа, баллов				Средняя суммарная балльная оценка по группе
	Наличие выделений (слезотечения) (суммарно)*	Гиперемия конъюнктивы и роговицы (суммарно)**	Отек век***	Сумма баллов	
Правый глаз (опытный)					
3	1	2	0	0	1,0
Левый глаз (контрольный)					
3	0	1	0	1	0,3

\* – отсутствие – 0 баллов, минимальное – 1 балл; \*\* – отсутствие – 0 баллов, слабовыраженная – 1 балл; \*\*\* – отсутствие – 0 баллов.

Как следует из данных таблицы 2, суммарная балльная оценка раздражающего действия препарата «Карнивит» на слизистые оболочки (правый глаз) составила 1,0 балла.

Оценка резорбтивного эффекта проводилась через 1 и 16 часов после окончания воздействия на мышей. Изменений состояния кожи (отечности, гиперемии, повышения местной температу-

ры) у мышей опытной группы не установлено. Наблюдение за мышами проводилось в течение 14 дней после окончания опыта. Случаев гибели животных, появления признаков интоксикации и раздражения кожи хвостов не установлено.

Результаты оценки кумулятивных свойств препарата «Карнивит» приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты оценки кумулятивного эффекта препарата «Карнивит»  
на белых мышах, мг/кг**

Показатель	День введения			
	1–4	5–8	9–14	15–60
Ежедневно вводимая доза	1080	1620	2160	5400
Суммарная доза за дни введения	4320	6480	12960	248400
Суммарная доза по периодам введения	4320	10800	23760	272160

Случаев гибели лабораторных животных при изучении кумулятивных свойств установлено не было. Поэтому расчет коэффициента кумуляции проводили по формуле

$$K_k = \frac{\text{суммарная доза}}{\text{ЛД}_{50 \text{ острое}}}$$

где  $K_k$  – коэффициент кумуляции;

суммарная доза – количество вещества, поступившего в организм в результате введения в течение 60 дней, мг/кг массы;

$\text{ЛД}_{50 \text{ острое}}$  –  $\text{ЛД}_{50}$ , полученная при определении острой токсичности.

При расчете было установлено, что

$$K_k = (4320+10800+39960+288360)/10800 = 28,8.$$

Коэффициент кумуляции для препарата «Карнивит» составил 28,8.

При оценке аллергических свойств препарата «Карнивит» и его кожно-резорбтивного действия не было обнаружено отклонений в поведении и состоянии кожного покрова у кроликов и белых мышей подопытных групп, а также нарушений в дыхательной, пищеварительной и других системах животного организма. Это указывает на отсутствие у препарата «Карнивит» сенсibilизирующего и резорбтивного действия.

Поскольку суммарная балльная оценка раздражающего действия препарата «Карнивит» на кожу составила 1,3 балла, то раздражающий

эффект был оценен как слабый. Как слабое раздражение было оценено действие препарата «Карнивит» на слизистые оболочки (суммарная балльная оценка – 1,0 балла).

Рассчитанное значение коэффициента кумуляции оказалась выше 5. Поэтому, согласно классификации химических веществ по степени кумуляции (Медведев Л.Н., 1964), препарат «Карнивит» относится к веществам четвертой группы – веществам со слабовыраженной кумуляцией.

**Заключение.** Исходя из проведенных исследований и полученных результатов, можно заключить, что препарат «Карнивит» оказывает слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, не обладает сенсibilизирующим и кожно-резорбтивным действием, имеет слабовыраженную кумуляцию.

#### Список источников

1. Калашников В.А., Великанов В.В., Игнатенко А.С. Терапевтическая эффективность препаратов «Адсорбин» и «Эко-фильтрум» при лечении поросят, больных токсической гепатодистрофией // Научно-технический бюллетень ИТ НААН. 2013. № 110. С. 52–59.
2. Мерзленко Р.А. Профилактика гепатозов свиней с применением катозала, ковертала и янтарной кислоты // Ученые записки Казанской государственной академии ветерина-

- нарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2013. Т. 214. С. 282–286.
3. Стрельников С.А. Лечение и профилактика жировой дистрофии печени у поросят с применением гепатовекса: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 06.02.01. Белгород, п. Майский, 2011. 19 с.
  4. Хлебус Н.К., Курдеко А.П., Петровский С.В. Оценка токсических свойств комплексного гепатопротекторного препарата для свиноводства // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: мат-лы V Междунар. съезда ветеринар. фармакологов и токсикологов (Витебск, 26–30 мая 2015 г.). Витебск: ВГАВМ, 2015. С. 387–390.
  5. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А.Э. Высоккий [и др.]. Минск, 2007. 156 с.
1. lechenii porosyat, bol'nyh toksicheskoj gepatodistrofiej // Naukovo-tehnichnij byuleten' IT NAAN. 2013. №110. С. 52–59.
  2. Merzlenko R.A. Profilaktika gepatozov svinej s primeneniem katozala, kovertala i yantarnoj kisloty // Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. `E. Baumana. 2013. T. 214. S. 282–286.
  3. Strel'nikov S.A. Lechenie i profilaktika zhirovoj distrofii pečeni u porosyat s primeneniem gepatoveksa: avtoref. dis. ... kand. veterinar. nauk: 06.02.01. Belgorod, p. Majskij, 2011. 19 s.
  4. Hlebus N.K., Kurdeko A.P., Petrovskij S.V. Ocenka toksicheskih svojstv kompleksnogo gepatoprotektornogo preparata dlya svinovodstva // Aktual'nye problemy i innovacii v sovremennoj veterinarnoj farmakologii i toksikologii: mat-ly V Mezhdunar. s`ezda veterinar. farmakologov i toksikologov (Vitebsk, 26–30 maya 2015 g.). Vitebsk: VGAVM, 2015. S. 387–390.
  5. Metodicheskie ukazaniya po toksikologicheskoj ocenke himicheskikh veschestv i farmakologicheskikh preparatov, primenyaemyh v veterinarii / A. `E. Vysockij [i dr.]. Minsk, 2007. 156 s.

#### References

1. Kalashnikov V.A., Velikanov V.V., Ignatenko A.S. Terapevticheskaya `effektivnost' preparatov «Adsorbin» i «`Ekofil'trum» pri

Статья принята к публикации 07.04.2022 / The article accepted for publication 07.04.2022.

Информация об авторах:

**Наталья Константиновна Хлебус**, химик, магистр ветеринарных наук

Information about the authors:

**Natalya Konstantinovna Khlebus**, Chemist, Master of Veterinary Sciences

