

Онищук Ф.Д.

### Состав и физико-химические свойства лозевалю

Препарат получен путем последовательного растворения морфолина (3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоацетил), гетероциклического соединения триазола, этония (1,2-этилен-бис-аммония дихлорид) поверхностно 'активного вещества в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) и полиэтиленгликоле (ПЭГ) - 400.

Лозеваль - маслянистая жидкость оранжево-желтого цвета со специфическим запахом. Показатель преломления составляет 1,47, удельная плотность 1,235 г/см<sup>3</sup>, огнестоек, кислотность 6,7 - 7,0. Препарат растворим в воде и органических растворителях. Растворы лозевалю стойкие при хранении в обычных условиях в защищенном от света месте. Препарат должен соответствовать требованиям ТУ 9337-001-10132104-98.

### Специфическая активность

При изучении биологической активности лозевалю установлено, что препарат обладает выраженными бактериостатическим и бактерицидным свойствами по отношению к кишечной палочке, золотистому стафилококку, сальмонеллам, стрептококку и менее активен к протее. Значительным противовирусным действием он обладает по отношению к вирусу - возбудителю оспы кроликов, вирусу гриппа А, вирусу инфекционного ларинготрахеита кур.

При этом бактериостатическое действие препарата на кишечную палочку проявлялось в концентрации 28-40 мкг/мл, на золотистый стафилококк - 19 - 32, клебсиеллу - 28 - 43, сальмонеллу - 34 - 61 и протей - 37 - 69 мкг/мл.

Препарат проявляет и определенную терапевтическую активность при пероральном введении при экспериментальной стафилококковой и эшерихиозной септицемиях. Он обеспечивал 100%-ное выживание инфицированных стафилококком мышей при внутреннем введении 440 мкг/кг. ЕД<sub>50</sub> лозевалю при заражении белых мышей летальной дозой золотистого стафилококка составила 275 ± 3,95 мг/кг. Эти показатели в отношении эшерихиозной септицемии были соответственно 520 и 380 ± 12,4 мг/кг.

Штаммы микроорганизмов при воздействии на них лозевалю, медленнее, чем к другим препаратам (ампициллину, левомицетину), привыкают к лозе-валю. При изучении развития устойчивости золотистого стафилококка, кишечной палочки и сальмонеллы, установлено, что только полевой штамм кишечной палочки E.coli 51к смог выработать устойчивость штаммов, но тем не менее, чувствительность оставалась достаточно высокой.

В экспериментах при изучении специфической противовирусной активности лозевалю в опытах на модели осповакцинального процесса у кроликов установлено защитное действие препарата при его профилактическом применении в концентрации вещества 1,2-, 2,5 и 5 мг/л. При этом отмечено торможение развития процесса независимо от способа применения препарата. Интенсивность кожных поражений по отношению к контролю составляла лишь 40,7 %. Под воздействием лозевалю повышалось содержание эритроцитов и происходила нормализация количества лейкоцитов. При этом побочных явлений в результате применения препарата не отмечено.

Вирулицидное действие лозевалю подтверждено и в экспериментах по его влиянию на течение инфекции вызванной герпес-вирусом штамма ЦНИГП, в системе *куриный эмбрион + вирус инфекционного ларинготрахеита*.

Защитное действие лозевалю при применении с профилактической целью проявлялось в 47 - 69 % случаев, при одновременном введении препарата и вируса репродукция вируса предотвращалась в 66 - 69 %, а при предварительном введении препарата, в среднем - 47-61 %.

Введение лозевалю в биосистему спустя 3 часа после инфицирования обеспечило эффект в 61 - 64%, применение же его через 24 - 48 часов оказалось эффективным лишь в 38 - 48 %.

Наиболее эффективным оказалось аэрозольное применение препарата в дозе 60 мг на 1 м<sup>3</sup> камеры (16,6 %). При пероральном введении эффективность составила 33,3 %. Наименьшей активностью препарат обладал при одновременном аэрозольном и пероральном введении в половинных дозах.

Изучение вируснейтрализующей активности сыворотки крови контрольных и опытных цыплят показало, что вируснейтрализующие антитела при применении

лозевалы возрастают в значительной степени и на 15 - 20-й день достигают в среднем lg 1,7 - 1,9.

При изучении антигрибковой активности лозевалы в отношении 78 штаммов 11 видов аскомицетов и дрожжеподобных грибов рода *СапсШа*, *Спр^асоссиз*, *Оео1:исБит* и *Азрег§Шиз*, установлено выраженное фунгистатическое действие препарата. При этом лозеваль обладал достаточно-высокой активностью, которая проявлялась по отношению к *СапсИс1а* в концентрации 37,5 - 300,0 мкг/мл, *А\$рег§Шиз* и *Оео1:псБит* - 37,5 - 150,0. Кристококки оказались наиболее устойчивыми, но и они были чувствительны к препарату в концентрации 150 - 600 мкг/мл.

### Токсические свойства лозевалы

Лозеваль является малотоксичным препаратом. При введении внутрь белым мышам и крысам его ЛД<sub>50</sub> составила соответственно 3750 - 3950 мг/кг массы и 10000 мг/кг, а летальная доза, вызывающая гибель 50 % телят составила 12500 мг/кг массы. Клиническая картина отравления проявлялась угнетением, одышкой, остановкой дыхания. Патологоанатомическая картина павших животных характеризовалась преимущественно отеком внутренних органов.

Длительное многократное назначение лозевалы внутрь, внутривентриально и аэрозольно в терапевтических и субтоксических дозах не оказывает выраженного токсического влияния. На протяжении всего срока эксперимента, животные и птица оставались подвижными, с сохраненным аппетитом и удовлетворительным общим состоянием. Колебания температуры тела, пульса и частота дыхания, как у опытных, так и у контрольных животных, были схожими и оставались в пределах физиологических границ. Не было отмечено нарушений деятельности органов центральной и периферической нервной системы, сосудистой системы. Не выявлено также серьезных отклонений основных морфобиохимических показателей периферической крови. Препарат не влияет отрицательно на костномозговое кроветворение и лимфопоэз, что свидетельствует об отсутствии его гематоксического действия.

Процессы пищеварения и мочеотделения под влиянием различных доз лозевалы протекали нормально и существенно не отличались от таковых у контрольных животных.

Не было также нарушений протеино-синтетической, пигмент- и ферментобразующей функции печени. Так, количественное содержание билирубина, грубодисперсных белков сыворотки крови, ферментов АлАТ и АсАТ у телят опытной и контрольной групп было одинаковым.

Взвешиванием внутренних органов (сердца, печени, почек, тонкого и толстого кишечника) установлено, что их средняя масса у опытных животных существенно не отличалась от таковых у животных контрольной группы за исключением незначительного увеличения массы печени и кишечника.

Длительное назначение препарата беременным животным не влияло отрицательно на процессы оплодотворения, течение беременности, в том числе на эмбриональное развитие, а также не сказывалось негативно в постнатальный период жизни плодов.

Попытка воспроизведения у кроликов с помощью лозевалы местной аллергической реакции методом скарификационного теста оказалась безрезультатной.

При патологоанатомическом исследовании трупов животных, убитых после применения препарата, не выявлено видимых изменений покровных тканей и внутренних органов. Гистологические исследования последних также не показали изменений их структуры.

При ветеринарно-санитарной оценке мяса животных и птицы, получавших лозеваль, по всему комплексу физико-биохимических показателей, не установлено отрицательного действия на качество и вкусовые свойства мяса. Микробиологические характеристики и аминокислотный состав последнего у подопытных и контрольных животных не отличались.

### Фармакологические свойства

Фармакодинамика препарата обусловлена выраженной антимикробной, противовирусной и противогрибковой активностью, а также положительным влиянием на отдельные механизмы общей неспецифической резистентности. Препарат проявляет определенное противовоспалительное действие, которое выражается в предупреждении или уменьшении воспалительного отека, некотором снижении проницаемости кровеносных сосудов, а также стимуляции

регенеративных процессов в форме активизации лимфогистио- цитарных клеток, вызывает ускорение заживления ран.

Фармакокинетика препарата характеризуется быстрым всасыванием в желудочно-кишечном тракте и после аэрозольного применения, распределением в крови и внутренних органах и последующим выведением из организма. При этом основная масса активно действующего вещества (морфолина) выводится с мочой в первые 3-6 часов. Через 12 часов в органах и тканях обнаруживаются следы морфолина, а через 24 часа он выводится полностью.

### Лечебно-профилактическая эффективность лозевала

Оптимальная терапевтическая доза препарата составляет 1,5 - 2 мл на 10 кг массы при двукратном ежедневном назначении его внутрь до выздоровления, а профилактическая - 1 мл на 10 кг массы тела животного при однократном ежедневном назначении в течение от 2 до 10 дней при разных показаниях.

Эффективность лозевала при профилактике колибактериоза телят и поросят, дизентерии поросят и сальмонеллезе цыплят составила 87 - 100 %, при диспепсии и гастроэнтерите телят - 81,9 - 84,6 %, а при гастроэнтерите поросят - 94 %, гастроэнтерите птицы (цыплят) - 98 - 99,6 % и гастроэнтерите норок и нутрий - 100%.

Лечебная эффективность препарата при диспепсии телят и гастроэнтеритах поросят и цыплят составила 91 - 100%. Выздоровление больного молод- 'няка наступало на 3 - 5-й дни лечения.

Лозеваль был эффективным при респираторных заболеваниях молодняка крупного рогатого скота. При ингаляционном назначении препарата при парагриппе-3 и бронхопневмонии, его лечебное действие составило 97,3 - 100%.

Использование препарата лозеваль в хирургической патологии и, в частности, при артритах крупного рогатого скота травматической этиологии, при местном и комплексном его назначении оказалось эффективным в 100% случаев.

Применение препарата при лечении эндометритов и маститов коров дало положительный эффект в 91 - 96% и 84,3 % случаев соответственно.

Испытания препарата в качестве лечебного спелства при смешанной бактериальной инфекции норок (*пастереллез, сальмонеллез, энтеротоксе- мия*) показали его высокую лечебную эффективность составившую 95,9 %

При смешанной же инфекции нутрий *пастереллез+стрептококкоз* препарат оказался эффективным в 93 - 98,2 % случаев.

Назначение препарата здоровым и больным животным и птице с целью профилактики и лечения заболеваний способствовало улучшению их общего состояния и аппетита, быстрому купированию клинических признаков заболеваний, нормализации функций пораженных систем и органов, снижению процента заболеваемости и отхода, лучшему росту и развитию животных и птиц. При этом побочных явлений от применения препарата, как больным, так и интактным животным не регистрировали.

Среднесуточный прирост массы тела подопытных животных и птицы превосходил показатели контрольных групп в среднем на 8 - 44 %.

Отмечено положительное влияние лозевала на различные морфо-им- муно- биохимические показатели крови, в том числе на эритрогемопоз. В отдельных сериях опытов улучшались показатели белкового обмена и, в частности, общего белка и гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови, а также отмечены усиление фагоцитоза микроорганизмов нейтрофилами и увеличение числа фагоцитирующих лейкоцитов.

Применение лозевала экономически выгодно. Экономическая эффективность его использования при различных заболеваниях животных составляет от 3 до 8 рублей на один рубль затрат.

Широкие производственные испытания и внедрение в ветеринарную практику в условиях животноводческих и птицеводческих хозяйств Краснодарского и Ставропольского краев, Ростовской области и других регионов Северного Кавказа, подтвердили его высокую эффективность при различных заболеваниях сельскохозяйственных животных и птицы как инфекционного, так и незаразного происхождения.

### Выводы:

1. Лозеваль обладает выраженной антимикробной активностью по отношению к кишечной палочке, золотистому стафилококку, клебсиелле, сальмонелле и протее, а также проявляет определенную эффективность при пероральном введении при экспериментальной эшерихиозной и стафилококковой септицемиях.

2. Препарат обладает специфической противовирусной активностью при профилактике осповакцинального процесса у кроликов в дозе 2,5 - 5,0 мг/л и при герпес-инфекции в системе куриный эмбрион+вирус инфекционного ларинготрахеита.

3. Лозеваль проявляет выраженную антигрибковую активность в отношении аскомицетов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Sporosporium*, *Oosporium*.

4. Лозеваль является малотоксичным препаратом для лабораторных и сельскохозяйственных животных и птицы. Не проявляет эмбриотоксического, тератогенного и аллергизирующего действия.

5. Лозеваль имеет разностороннюю фармакологическую активность, в том числе, оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

6. Фармакокинетика препарата характеризуется быстрым всасыванием в организме и элиминацией спустя 24 часа после последнего введения.

6 Заказ № 2327