

Изучение первичных фармако-токсикологических параметров препарата на основе колистина и линкомицина

А.В. Хмыров¹, кандидат биологических наук, начальник Управления ветеринарии Белгородской области (alex_khmyrov@mail.ru), **Г.В. Сноз**², доктор ветеринарных наук, профессор кафедры диагностики болезней, терапии, акушерства и репродукции животных (snozgv@mail.ru), **Е.Г. Яковлева**¹, доктор ветеринарных наук, заведующая кафедрой морфологии и физиологии (vneg@mail.ru).

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина» (308503, п. Майский Белгородского района Белгородской области, ул. Вавилова, д. 1).

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

Создание новых препаратов на основе известных средств и изучение их фармако-токсикологических свойств является актуальным направлением в фармакологии, способным сдерживать быстрое обесценивание антибиотиков и других ХТС, применяемых в птицеводстве. Цель исследования — определить общетоксические свойства и переносимость препарата, созданного на основе двух антибиотиков — колистина и линкомицина с тем, чтобы иметь представление о степени безопасности его применения в ветеринарии в качестве ХТС. Установлено, что препарат, примененный перорально однократно в дозах 500, 1000, 3000, 5000 и 10000 мг/кг МТ и ежедневно на протяжении 28 суток в дозах 500 и 1000 мг/кг МТ не вызывал признаков отравления и гибели крыс. В субхронических испытаниях не оказывал отрицательного влияния на приросты МТ, в пределах физиологических границ в сравнении с контролем и соответственно испытанным дозам снижал гематокрит на 2,7 % (42,64±0,65) и 5,3 % (41,50±0,52), долю альбуминов в общем белке — при большей дозе на 3,3 % (29,2±0,25) и средний объем эритроцита — при большей дозе на 5,5 % (53,21±0,36); увеличивал среднюю концентрацию гемоглобина в одном эритроците на 5,2 % (300,89±0,34) и 5,5 % (307,47±0,48); содержание фосфора, креатинина и кальция, а также активность АсАТ и АлАТ изменялись мало. Препарат, согласно ГОСТ 12.1.007-76, относится к IV классу опасности — к веществам малоопасным. Не обладает эмбриотоксическими, тератогенными, местнораздражающими и аллергизирующими свойствами и может применяться перорально в качестве ХТС.

Ключевые слова: линкомицин, колистин, белые крысы, острая токсичность, субхроническая токсичность, кровь, сыворотка, морфология и биохимия крови, лейкограмма, диурез

Сокращения: АлАТ — аланинтрансаминаза, АсАТ — аспартаттрансаминаза, МТ — масса тела, ХТС — химиотерапевтическое средство

Введение

На современных птицефабриках в большинстве случаев распространены болезни, вызываемые условно-патогенной микрофлорой, причем «чистые моноинфекции» (эшерихиоз, сальмонеллез и др.) встречаются редко. Чаще причиной вспышек болезней являются ассоциации возбудителей с характерной для каждого из них локализацией поражения [2, 4]. Это затрудняет диагностику инфекций по их клинической манифестации и вынуждает применять либо сочетанную химиотерапию (химиопрофилактику), либо готовые комплексные препараты [13, 15, 16], при комбинации которых должны учитываться синергизм между средствами, входящими в состав препарата, продолжительность поддержания в крови и тканях бактерицидной (бактериостатической) концентрации, спектры антимикробного действия каждого из них, различия в мишенях действия на возбудителя, скорость развития к ним толерантности возбудителей,

интенсивность и сроки выведения средств с продукцией, остаточные их количества в продуктах убоя. Комбинированные ХТС облегчают проведение фармакотерапии и расширяют ее границы, считаются более надежными, чем монопрепараты. К ним медленнее развивается резистентность возбудителя болезни [8, 14], а в отдельных случаях даже появляется обратная чувствительность.

В связи с этим создание новых препаратов на основе известных средств и изучение их фармако-токсикологических свойств остается актуальным направлением в фармакологии, способным сдерживать быстрое обесценивание антибиотиков и других ХТС. Обновление арсенала этих средств давно стало необходимостью. Особенно для гибридной птицы, в организме которой из-за отклонений в метаболизме чаще снижается стрессотолерантность, подавляются механизмы адаптации и естественной резистентности [6].

При комбинировании (сочетании) ХТС их эффективность значительно повышается, при этом можно снизить суммарную дозу, кратность ее применения и длительность курса лечения. В то же время известны случаи повышения риска осложнений и токсичности комбинаций (например, при сочетании аминогликозидов с сульфаниламидами, эритромицина с тетрациклинами и т. п.). Чем дольше и шире применяются те или иные антибиотики, тем чаще появляются

устойчивые к ним микроорганизмы и осложнения со стороны макроорганизма. Поэтому любые новые комбинированные препараты (в том числе и отличающиеся только вспомогательными веществами) должны подвергаться токсико-фармакологическому исследованию.

Одним из подобных препаратов (далее **Препарат**) является комбинация антибиотиков малотоксичного бактериостатика линкомицина [1] с бактерицидом колистином, которая стала недавно применяться в ветеринарии [10] и медицине человека. Это дает основания предполагать отсутствие к этой комбинации резистентных штаммов возбудителей болезней. Оба действующие вещества обладают высокими антибактериальными свойствами, коротким периодом полувыведения и быстрым разрушением в организме, что позволяет при непродолжительном сроке выжидания после их применения получать безопасную продукцию от обработанных животных.

Цель исследования

Изучить общетоксические свойства и переносимость **Препарата** в стандартных опытах на лабораторных животных с тем, чтобы иметь представление о степени безопасности возможного его применения в качестве ХТС цыплятам-бройлерам.

Материал и методы

Препарат, предназначенный для исследований, произведен в ООО «Белфармаком» (г. Белгород) и представляет собою раствор для перорального применения, в 1 мл которого содержатся 100 мг линкомицина и 2000000 ЕД колистина сульфата. Обладает широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Образцы **Препарата** были расфасованы в полимерные флаконы с плотно закрывающейся крышкой, имеющей винтовую резьбу. Объем **Препарата** в одном флаконе — 1 л. Содержимое флакона — прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость желтого цвета, без осадка, хорошо растворяющаяся в воде.

Опыты проводили на белых крысах (определяли острую и субхроническую токсичность, эмбриотоксичность и тератогенные свойства), морских свинок (аллергизирующие свойства), кроликах (местнораздражающее действие). Экспериментальные животные находились в условиях, отвечающих требованиям стандартизации опытов по кормлению, микроклимату, режимам содержания, изложенным в «Руководстве по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [7]. Для кормления крыс использовали стандартный полнорационный гранулированный комбикорм ПК 121-10 (ГОСТ-Р 50258-92), для морских свинок и кроликов — ПК 120-5.

При определении токсичности обращали внимание на клиническое состояние животных, исследовали кровь и мочу посредством общепринятых методов [11, 12], проводили вскрытие животных.

Из подопытных животных формировали опытные и контрольные группы.

Острая токсичность. В опыт включили 60 белых крыс с МТ 250...260 г, которых распределили на 6 равных по численности групп. Одна из них служила конт-

ролем и получала плацебо — изотонический раствор NaCl. Остальным вводили **Препарат** однократно внутрижелудочно в следующих дозах, мг/кг МТ: первой опытной группе — 500, второй — 1000, третьей — 3000, четвертой — 5000, пятой — 10000.

Субхроническая токсичность. Данный показатель определяли на 30 крысах с исходной МТ 250...260 г. **Препарат** вводили в течение 28 суток ежедневно в дозах 500 и 1000 мг/кг МТ, контрольной группе применяли плацебо (изотонический раствор NaCl).

Аллергизирующие свойства. Показатель изучен на 12 морских свинок, которым скармливали **Препарат** в дозе 0,05 мл/кг МТ. После дачи **Препарата** вводили подкожно гистамин через 6 и 12 ч.

Местнораздражающие свойства. Данные свойства изучены на двух группах белых крыс (по n=10), которым на фоне 6-часовой голодной диеты вводили per os препарат в дозах 100 и 1000 мг/кг МТ, третьей группе (n=10) — изотонический раствор NaCl, а также на кроликах (n=10), которым наносили по 0,2 мл **Препарата** на конъюнктиву.

Эмбриотоксичность и тератогенные свойства. Свойства изучены на 36 беременных крысах, разделенных на две равные по численности группы. Опытной группе ежедневно с первых по 19-е сутки беременности вводили per os препарат в дозе 100 мг/кг МТ, контрольной — изотонический раствор NaCl.

Результаты и обсуждение

Острая токсичность. От максимальной дозы (10000 мг/кг МТ) в первые три часа у крыс отмечали небольшое угнетение условно-рефлекторной деятельности и спонтанной двигательной активности, спровоцированную дефекацию размягченными, но не жидкими фекалиями. Через 12 ч указанные изменения не наблюдались. У крыс остальных опытных групп каких-либо изменений в поведении и клиническом состоянии не обнаружено. Отмечали естественный прирост МТ.

После эвтаназии и вскрытия крыс патолого-анатомических изменений кожи, подкожной клетчатки, внутренних органов и полостей тела не обнаружено ни в одной из групп.

Субхроническая токсичность. Установлено, что **Препарат** в дозах 500 и 1000 мг/кг МТ не изменял общеклинические показатели и не вызывал гибели крыс. Потребление корма и воды не снижалось и не отличалось от потребления в группе контроля. Крысы были активны, физиологические отправления не нарушались. Температура тела, частота дыхания колебались в пределах нормальных границ и без различий с контрольной группой. Количество пересечений квадратов в «открытом поле», частота вставания на задние лапки, периодичность дефекаций и груминг различались между группами мало, что свидетельствует о стабильности эмоционально-поведенческих реакций и отсутствии влияния **Препарата** на двигательную активность.

Приросты МТ и ее конечные показатели, процент к исходной МТ у крыс опытных групп, а также весовые коэффициенты сердца, легких, печени, почек, селезенки не отличались от аналогичных показателей крыс контрольной группы.

1. Влияние Препарата на морфологические показатели крови крыс (n=30) в конце экспериментального периода
1. Influence of Preparation on the Morphological Indices of the blood in the Rats (n=30) in the End of the Experimental period

Показатель	Группы		
	контрольная	1-я опытная (500 мг/кг МТ)	2-я опытная (1000 мг/кг МТ)
Гемоглобин, г/л	127,68±2,31	128,30±2,15	127,60±2,61
Эритроциты, •10 ¹² /л	7,6±0,75	7,4±0,44	7,8±0,64
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	170,25±6,12	168,50±2,32	171,50±1,35
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	9,35±0,45	9,34±0,37	9,43±0,53
Средний объем эритроцита, мкм ³	57,63±0,55	57,62±0,51	53,21±0,36**
Гематокрит, %	43,80±0,23	42,64±0,65	41,50±0,52*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	291,51±0,35	300,89±0,34***	307,47±0,48***
Лейкограмма, %:			
лимфоциты	64,54±2,21	65,22±2,32	65,00±3,25
моноциты	3,18±0,43	3,66±0,21	3,80±0,31
эозинофилы	3,43±0,41	3,39±0,41	3,41±0,51
нейтрофилы	28,64±1,20	27,48±1,23	27,51±0,85
базофилы	0,21±0,21	0,25±0,12	0,20±0,24

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

В таблице 1 представлены результаты клинического исследования крови в конце экспериментального периода. Как видно из таблицы, гематологические показатели в опытных группах и в контроле были сходными, за исключением уменьшения среднего объема эритроцита и гематокрита и повышения средней насыщенности эритроцита гемоглобином. Средний объем эритроцита и величина гематокрита от дозы 1000 мг/кг МТ были ниже контроля (на 7,7 % при p<0,01 и на 5,3 % при p<0,05, соответственно), а средняя концентрация гемоглобина в эритроците выше (на 3,2 и 5,5 %, p<0,001). Лейкограмма по группам различалась мало.

Следовательно, длительное применение **Препарата** не привело к нежелательному изменению морфологического состава крови и лейкограммы.

В начале и конце экспериментального периода проведено также биохимическое исследование крови (табл. 2).

По данным таблицы 2, в исходном состоянии различия в биохимических показателях крови между опытными группами и контролем были незначительны, не подтверждались статистически и не выходили за пределы допустимых границ для здоровых крыс.

Препарат в дозе 500 мг/кг МТ не вызывал существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови, за исключением креатинина. Его содержание увеличивалось на 4,2 % (p<0,05). Кроме того, возросла активность щелочной фосфатазы на 3,5 %, p<0,05. Мочевина, билирубин, амилаза и другие показатели находились в пределах нормы.

На фоне применения более высокой дозы препарата (1000 мг/кг МТ) отмечено небольшое (на 6,4 %), но статистически значимое (p<0,05) снижение доли альбуминов в общем белке. Однако уровень креатинина и активность щелочной фосфатазы не превышали контрольные значения, что дает основание отнести их повышение от дозы 500 мг/кг МТ к артефакту.

Не обнаружено каких-либо значимых изменений спонтанного диуреза. Значение pH мочи колебалось в пределах физиологических границ (6,8...7,4) без существенных различий между группами. Белок, сахар и ацетон в моче не выявлялись. Показатели мочевины и креатинина практически не изменялись на протяжении опыта и совпадали с показателями контрольной группы. При микроскопии осадка мочи обнаруживали

2. Биохимические показатели крови крыс (n=30) в начале и в конце экспериментального периода
2. Biochemical Indices of the Rats Blood (n=30) in the Beginning and End of the Experimental Period

Показатель	Группы		
	контрольная	1-я опытная (500 мг/кг МТ)	2-я опытная (1000 мг/кг МТ)
Начало экспериментального периода			
Общий белок, г/л	66,3±0,34	65,2±0,41	66,4±0,46
Альбумин, г/л	29,5±0,55	31,3±0,62	30,2±0,32
Креатинин, мкмоль/л	70,3±0,56	71,1±0,45	72,0±0,65
Мочевина, моль/л	11,2±0,75	10,5±0,65	10,8±0,35
Глюкоза, моль/л	7,5±0,20	7,9±0,24	7,7±0,27
Билирубин, моль/л	10,82±0,91	10,61±0,32	9,45±0,66
АсАТ, Е/л	385,52±2,0	382,57±2,3	380,58±3,4
АлАТ, Е/л	60,33±1,7	62,32±1,8	61,33±2,2
Щелочная фосфатаза, Е/л	50,52±0,14	49,05±0,26	51,30±0,35
Амилаза, Е/л	495,26±2,50	486,2±4,3	523,22±5,6
Фосфор, моль/л	2,44±0,31	2,42±0,33	2,43±0,32
Кальций, моль/л	3,57±0,22	3,58±0,19	3,53±0,20
Конец экспериментального периода			
Общий белок, г/л	66,5±0,74	67,4±0,90	66,8±0,56
Альбумин, г/л	31,2±0,44	31,0±0,24	29,2±0,25*
Креатинин, мкмоль/л	69,2±0,45	72,1±0,58*	71,2±0,55*
Мочевина, моль/л	12,2±0,35	11,4±0,28	12,8±0,35
Глюкоза, моль/л	8,2±0,15	8,9±0,24	8,7±0,27
Билирубин, моль/л	10,3±0,51	10,4±0,55	10,8±0,22
АсАТ, Е/л	388,22±2,00	381,75±2,30	383,05±3,30
АлАТ, Е/л	59,25±2,11	61,21±1,61	61,15±1,73
Щелочная фосфатаза, Е/л	49,25±0,41	51,00±0,52*	50,20±1,50
Амилаза, Е/л	490,45±1,50	491,12±3,10	510,10±4,5
Фосфор, моль/л	2,50±0,38	2,49±0,23	2,48±0,21
Кальций, моль/л	4,20±0,41	4,15±0,45	4,32±0,39

*p<0,05, **p<0,01 с контролем

3. Показатели эмбриотоксичности у крыс (n=36)
3. Indicators of Embryotoxicity in Rats (n=36)

Показатели	Опытная группа	Контрольная группа
Продолжительность беременности, сутки	23,5±0,2	23,3±0,2
В среднем на 1 крысу:		
число эмбрионов	7,2±1,5	6,8±1,5
мест имплантации	7,7±1,6	7,4±1,5
желтых тел	11,7±1,1	9,4±0,8
Гибель эмбрионов, %		
предимплантационная	27,9	28,2
постимплантационная	8,7	8,3
Кранио-каудальный размер плода, см	3,6±0,2	3,1±0,1
Масса плода, г	3,5±0,3	2,8±0,3

единичные лейкоциты и клетки эпителия мочевыводящих путей без различий по группам.

Аллергизирующие свойства. В первом варианте (гистамин вводили подкожно через 6 ч после дачи **Препарата**) признаки шока появлялись через 19,7±0,21 мин, а в контрольной группе — через 19,3±0,20 минут. Во втором варианте (гистамин вводили через 12 ч после приема препарата) шок развивался через 19,1±0,22 мин, а в контрольной группе — через 19,2±0,21 минут.

Местнораздражающие свойства. Число дефекаций у животных опытных групп не изменялось в течение 4, 8 и 12 ч наблюдения. После эвтаназии и вскрытия крыс не выявлено признаков раздражения слизистой оболочки желудка и кишечника.

После нанесения кроликам **Препарата** на конъюнктиву признаков ее гиперемии, отека, кровоизлияний, нарушений целостности через 8 и 24 ч не обнаруживали. Роговица оставалась прозрачной, ее целостность сохранялась. Первоначально возникшее слезотечение (реакция на инородное тело) исчезло, и «опытный» глаз ничем не отличался от контрольного.

Эмбриотоксичность и тератогенные свойства. МТ крыс при понедельном взвешивании составила в

опытной группе — 119,6±1,8; 126,2±1,9 и 147,1±3,4 г; в контрольной — 120,3±1,7, 129,1±2,2 и 137,3±2,8 г.

После эвтаназии 9 крыс и вскрытия получены показатели, отраженные в таблице 3.

Макро(микро)скопией уродства и другие пороки развития плодов не выявлены. Число родившихся крысят, их масса, последующее развитие (покрытие шерстью, появление резцов, открытие век, отлипание ушных раковин, время созревания рефлексов) не имеет различий по группам.

Заключение

Таким образом, проведенными исследованиями на крысах установлено, что **Препарат** относится к малотоксичным веществам — IV классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3]. Введенная максимальная разовая доза 10000 мг/кг МТ не вызвала гибели крыс. При многократном (в течение 28 суток) введении в дозах 500 и 1000 мг/кг МТ не выявлено негативного влияния **Препарата** на организм белых крыс: прирост МТ, морфологические и биохимические показатели крови в большинстве случаев статистически не различались в опытных группах и контроле и не выходили за пределы допустимых физиологических колебаний. **Препарат**, применяемый в течение 28 суток, не оказывал отрицательного влияния на выделительную функцию почек и физико-химические показатели мочи. За все время наблюдения не было случаев гибели животных. Кумулятивные свойства не проявлялись.

Препарат не обладает эмбриотоксическим, кумулятивным, алергизирующим, тератогенным и местно-раздражающим действием и может испытываться на цыплятах-бройлерах в качестве ХТС.

Библиография

1. Ануфриева, Р.Г. Обоснование гигиенического стандарта линкомицина в воздухе рабочей среды / Р.Г. Ануфриева // Антибиотики. — 1990. — Т.35. — №2. — С. 40–43.
2. Борисенкова, А. Контроль бактериальных болезней птицы / А. Борисенкова // Животноводство России. — 2007. — №2. — С. 15–19.
3. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности, 1999. — 7 с.
4. Давлатов, Р.Б. Ассоциативные болезни птиц / Р.Б. Давлатов, Ф.А. Ниязов. — Самарканд: Самаркандский СХИ, 2006. — 45 с.

5. Елисеева, Е.Н. Комплексные антимикробные препараты в промышленном птицеводстве / Е.Н. Елисеева // Ветеринария. — 2015. — №2. — С. 14–16.
6. Забудский, Ю.И. Репродуктивная функция у гибридной с.-х. птицы / Ю.И. Забудский // Сельскохозяйственная биология. — 2014. — №4. — С. 16–29.
7. Каркищенко, И.И. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / И.И. Каркищенко. — М.: Профиль, 2010. — 338с.
8. Лагунин, С.В. Анализ использования доксициклина и линкомицина при колибактериозе и сальмонеллезе птиц / С.В. Лагунин // Ветеринарная практика. — 2005. — №4. — С. 9–21.
9. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1973. — 343 с.
10. Мелихов, С.В. Применение комплексных антибактериальных препаратов в птицеводстве и животноводстве / С.В. Мелихов, В.Н. Родионов // Ветеринария Кубани. — 2012. — №6. — С. 6–8.
11. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник / Под ред. И.П. Кондрахина. — М.: КолосС, 2004. — 520 с.
12. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / А.Э. Высоцкий, М.П. Кучинский, Б.Я. Бирман [и др.]. — Минск: РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышеслесского», 2007. — 156 с.
13. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. В.И. Петрова. — М.: Альянс-В, 2002. — 816 с.
14. Прохорова, Ю.В. Фармакологические особенности действия антибактериальных препаратов / Ю.В. Прохорова // Птицеводство. — 2013. — №6. — С. 47–49.
15. Хмыров, А.В. Переносимость, фармакокинетические показатели и терапевтическая эффективность флорама в опытах на цыплятах / А.В. Хмыров, Г.И. Горшков // Вестник Курской ГСХА. — 2014. — №8. — С. 48–54.
16. Хмыров, А.В. Эффективность комплексного препарата «Макродокс-200» при колибактериозе цыплят-бройлеров / А.В. Хмыров, Е.Г. Яковлева // Достижения науки и техники АПК. — 2015. — №2. — С. 46–48.

References

1. Anufrieva R.G. *Antibiotiki*, 1990, Vol. 35, No.2, P. 40–43.
2. Borisenkova A. *Zhivotnovodstvo Rossii*, 2007, No. 2, P. 15–19.
3. GostExpert 12.1.007-76. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiya i obshchie trebovaniya bezopasnosti (Harmful substances. Classification and the general requirements of the safety), 1999, pp. 7.
4. Davlatov R.B., Niyazov F.A. *Assosiativnye bolezni ptits* (Associative diseases of the birds), Samarkand: Samarkand AI, 2006, pp. 45.
5. Eliseeva E.N., *Veterinariya*, 2015, No. 2, P. 14–16.
6. Zabuskiy YU.I. *Sel'skhozaystvennaya biologiya*, 2014, No. 4, P. 16–29.
7. Karkishchenko, I.I. *Rukovodstvo po laboratornym zhitvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskih tekhnologiyah* (Management on the laboratory animal and alternative models in the biomedical technologies), Moscow, Profil', 2010, pp. 338.
8. Lagunin S.V. *Veterinarnaya praktika*, 2005, No. 4, P. 9–21.
9. Lakin G.F. *Biometriya* (Biometry), Moscow, Vysshaya shkola, 1973, pp. 343.
10. Melihov S.V., Rodionov V.N. *Veterinariya Kubani*, 2012, No. 6, P. 6–8.
11. *Metody veterinarnoy klinicheskoy laboratornoj diagnostiki: Spravochnik* (Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: Reference book), By red. I.P. Kondrakhin, Moscow, KolosS, 2004, pp. 520.
12. *Metodicheskie ukazaniya po toksikologicheskoy otsenke himicheskikh veshchestv i farmakologicheskikh preparatov, primenyaemykh v veterinarii* (The operating instructions according to the toxicological estimation of chemical substances and pharmacological preparations, used in the veterinary science, A.E.H. Vysockiy, M.P. Kuchinskiy, B.YA. Birman [i dr.], Minsk, Institut ehksperimental'noy veterinarii im. S.N. Vysheslenskogo, 2007, p. 156.
13. *Osnovy klinicheskoy farmakologii i farmakoterapii* (Bases of clinical pharmacology and pharmacotherapy) / By red. V.I. Petrov, Moscow, Al'yans-V, 2002, pp. 816.
14. Prohorova YU.V. *Pticevodstvo*, 2013, No. 6, P. 47–49.
15. Hmyrov A.V., Gorshkov G.I. *Vestnik Kurskoy GSKHA*, 2014, No. 8, P. 48–54.
16. Hmyrov A.V., Yakovleva E.G. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2015, No. 2, P. 46–48.

ABSTRACT

A.V. Hmirov¹, G.V. Snoz², E.G. Yakovleva¹

¹ Belgorod State Agricultural University named after V. Gorin (308503, settl. Mayskiy, Belgorod District, Belgorod region, Vavilov str., 1).

² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Skryabin (FGBOU VO MGAVMIB — MVA named after K.I. Skryabin) (109472, Moscow, Academician K.I. Skrablin str., 23).

Primary Pharmaco-Toxicological Parameters of Preparation Based on Kolistin and Linkomitsin. Creation of new preparations based on known solutions and the study of their pharmacological and toxicological properties is the actual direction in pharmacology, able to contain the rapid depreciation of antibiotics and other chemotherapeutic agents used in the poultry industry. The purpose of the experiments was to determine general toxic properties and tolerance of the **Preparation** created on the basis of two antibiotics — kolistin and linkomitsin in order to have an idea of the safety degree of its using in veterinary medicine as a chemotherapeutic agent. **Preparation** by the per os given as a single doses of 500, 1000, 3000, 5000 and 10000 mg/kg of body weight and daily for 28 days at doses of 500 and 1000 mg/kg of body weight did not cause symptoms of poisoning and death of rats. Subchronic administration of **Preparation** no adverse impact on the gains, within the physiological range decreased hematocrit (2.7 %, 42.64±0.65 and 5.3 %, 41.50±0.52), albumin portion of the total protein (3.3 %, 29.2±0.25) and the average volume of red blood cells (5.5 %, 53.21±0.36) and increase the average concentration of hemoglobin in a red blood cell (5.2 %, 300.89±0.34 and 5.5 %, 307.47±0.48), levels of creatinin, phosphorus and calcium, ALT and AST activity have changed little. According to GostExpert 12.1.007-76 **Preparation** belongs to hazard category IV — marginally hazardous substances. **Preparation** lack embryotoxic, teratogenic, irritant and allergenic properties and can be administered per os as a chemotherapeutic agent.