

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАСОБУ «АМПРОЛЕВ» ДЛЯ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН**

*М. В. Богач, Г. А. Коваленко, Т. В. Богач*

Одеська дослідна станція ННЦ «ІЕКВМ»

*Доклінічними випробуваннями комплексного лікувального засобу «Ампролев» при його внутрішньошлунковому введенні білим мишам визначено параметри ступеню його летальності. Встановлено, що в групі тварин, яким задавали «Ампролев» із розрахунку 1250 мг/кг маси тіла, загинули усі тварини, а доза 625 мг/кг призвела до загибелі трьох тварин із семи. Середній час загибелі склав 3 години 17 хв. Згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76), він відповідає III класу небезпечності, відповідно до класифікації речовин за токсичністю — IV класу і ступеню токсичності «помірно токсичні речовини».  $DL_{50}$  «Ампролеву» для лабораторних мишей становить  $937,51(\pm 12,36)$  мг/кг маси тіла.*

Для лікування та профілактики паразитарних хвороб тварин, у тому числі птиці, є достатня кількість антигельмінтиків, еймеріостатиків та інсекто-акарицидів [1].

Однак, у ряді випадків їх застосування не завжди досягає бажаного ефекту, оскільки перебіг хвороби переважає у вигляді змішаної інвазії. В птахівництві серед м'ясних порід птиці (кури, індики) асоційований перебіг гетеракозно-гістомонозної або еймеріозно-гістомонозної інвазії призводить до значних втрат у виробництві від загибелі молодняка та відставанні у рості і розвитку, а птиця, яка перехворіла у молодому віці, залишається носієм інвазії [2].

Основним засобом боротьби була і залишається хіміотерапія. Перевагу слід віддавати препаратам, які мають імуностимулюючу властивість. Із цією метою створено та запатентовано антигельмінтик із розширеним спектром дії «Ампролев» для перорального застосування. Він базується на поєднанні нематоцидної дії левамізолу та протистоцидної дії ампроліуму з вираженою імуностимулюючою властивістю у поєднанні з аскорбіновою кислотою [3].

Проте, всі нові лікарські засоби, перш ніж потрапити в серійне виробництво, на ринок ветеринарних препаратів, обов'язково мають пройти відповідні токсикологічні тестування зі з'ясуванням параметрів гострої та хронічної токсичності на білих мишах за умов тривалого його внутрішньошлункового введення [4].

Враховуючи вищенаведене, проведення об'єктивного токсикологічного контролю прискорює розробку нових високоефективних ветеринарних препаратів, попереджує можливі порушення обміну речовин, структури окремих органів і тканин, виникнення сторонніх дій, віддалені наслідки, створює передумови для визначення оптимально діючих доз, способів і термінів застосування, шляхів та часу виведення з організму [5].

Метою нашої роботи було в умовах експерименту визначити параметри гострої токсичності комплексного лікувального засобу «Ампролев» із з'ясуванням ступеня летальності для лабораторних тварин.

**Матеріали і методи.** Визначення параметрів гострої токсичності нового препарату «Ампролев» визначали згідно з «Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів» та «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов применяемых в ветеринарии» [6, 7].

Дослідження проводили на базі віварію ОДС ННЦ «ІЕКВМ» з використанням безпородних білих мишей.

Тварини перед проведенням досліджень утримувались на карантині упродовж 14 діб і мали вільний доступ до корму та води. За 2 години до введення досліджуваного препарату годівлю і напування було припинено. Перед введенням лікарського засобу кожну тварину оглядали і зважували. Для дослідів використовували статевозрілих самців лабораторних мишей масою 20–22 г (середня маса тіла тварини 21 г) з яких створили 5 дослідних та одну контрольну групу (n=7). За тваринами вели спостереження упродовж 72 годин від початку введення препарату. Розведений препарат, згідно з методикою дослідження, вводили в шлунок за допомогою ін'єкційної голки з наплавленим кінцем (зонд) у дозі 0,5 см<sup>3</sup>/тварину.

Тваринам I дослідної групи вводили препарат «Ампролев» розведений водою у співвідношенні 1:20, який був отриманий шляхом змішування 0,5 см<sup>3</sup> «Ампролеву» з 9,5 см<sup>3</sup> дистильованої води, що відповідає концентрації «Ампролеву» 50 мг/см<sup>3</sup>. Таке співвідношення в перерахунку на 1 кг маси тварин доза препарату «Ампролев» становила 1250 мг/кг.

Тваринам II, III, IV і V дослідних груп вводили препарат у таких розведеннях: 1:40, 1:60, 1:80 і 1:100. Мишам контрольної групи в шлунок вводили дистильовану воду в аналогічному об'ємі. Дані щодо розведення препарату та його дози наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Дози «Ампролеву» для мишей різних груп при введенні препарату

| Показники розчину                  | Групи |      |        |       |       |          |
|------------------------------------|-------|------|--------|-------|-------|----------|
|                                    | I     | II   | III    | IV    | V     | контроль |
| Ступінь розведення препарату водою | 1:20  | 1:40 | 1:60   | 1:80  | 1:100 | -        |
| Доза препарату, мг/кг              | 1250  | 625  | 416,75 | 312,5 | 250   | 0        |

Розрахунок середньосмертельної дози DL<sub>50</sub> проводили за допомогою методу Г. Кербера (1931). Згідно з результатами, «Ампролев» класифікували за ступенем небезпечності та токсичності [8].

**Результати й обговорення.** Встановлено, що в перші хвилини введення препарату реакція тварин дослідних груп була такою ж, як і тварин контрольної групи на введення води, тобто реакція виключно на стрес після відповідного втручання. У мишей усіх груп реєстрували незначне збудження упродовж перших хвилин з послідувачим заспокоєнням. Будь-яких змін у поведінці тварин та спраги не реєстрували. Вже на 30–35 хвилини досліду в I і II групах з'явилися симптоми щодо впливу «Ампролеву» на загальний стан мишей з ознаками пригнічення. Тварини хаотично переміщалися по клітці, їх рухи були стрибкоподібними. Шерсть на спині тварин була настовбурченою і вони горбилися.

З часом, вже після 3-ї години введення препарату в цих групах після збудження реєстрували ознаки пригнічення з досить частим актом сечовиділення. Вказані ознаки наростали і тварини займали лежаче положення, переважно на спині. При цьому відмічали плавальні рухи і повільне піднімання і опускання хвоста.

Слід зазначити, що в I дослідній групі загинули усі 7 тварин, а в II — 3 тварини із 7. Середній час загибелі тварин I групи склав 3 год. 17 хв.

У тварин III і IV дослідних груп ознаки збудження реєстрували лише на початку проведення досліду, ймовірно від стресу, які поступово перейшли в звичайний стан з незначним пригніченням. Як в III, так і в IV групі загинуло лише по одній тварині з 7, але слід зазначити, що смерть у цих групах констатували лише на 4 годину.

Всі тварини V групи залишились живими, в них реєстрували лише слабо виражені ознаки пригнічення упродовж перших двох годин, які надалі зникли і тварини цієї групи за поведінкою та вживанням корму і води не відрізнялись від контрольної групи мишей.

Результати досліджень при визначенні токсичності комплексного лікувального засобу «Ампролев» для мишей наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Результати визначення токсичності «Ампролеву» для мишей (n=7)**

| Результат дослідження | Доза «Ампролеву» по групах, мг/кг |                   |                       |                     |                  |                       |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
|                       | I<br>(1250 мг/кг)                 | II<br>(625 мг/кг) | III<br>(416,75 мг/кг) | IV<br>(312,5 мг/кг) | V<br>(250 мг/кг) | контроль<br>(0 мг/кг) |
| Вижило                | 0                                 | 4                 | 6                     | 6                   | 7                | 7                     |
| Загинуло              | 7                                 | 3                 | 1                     | 1                   | 0                | 0                     |

Після проведених розрахунків встановлено, що  $DL_{50}$  «Ампролеву» для лабораторних мишей  $937,51(\pm 12,36)$  мг/кг маси тіла.

### В И С Н О В К И

1. Комплексний лікувальний засіб «Ампролев» згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76) відповідає III класу небезпечності, відповідно до класифікації речовин за токсичністю — IV класу і ступеню токсичності — «помірно токсичні речовини».

2.  $DL_{50}$  «Ампролеву» для лабораторних мишей становить  $937,51(\pm 12,36)$  мг/кг маси тіла.

**Перспективи подальших досліджень.** Для завершення всебічної токсикологічної оцінки комплексного лікувального засобу «Ампролев» доцільно в подальшому визначити його кумулятивні властивості, побічні дії та віддалені наслідки.

### **DETERMINATION OF THE PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF THERAPEUTIC AGENTS FOR FULL MACHINING "AMPOROLEV" FOR LABORATORY ANIMALS**

*N. V. Bogach, A. A. Kovalenko, T. V. Bogach*

Odessa Experimental Station of NSC «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine»

### S U M M A R Y

Preclinical testing of complex therapeutic agent «Amprolev» with its intragastric administration to white mice the parameters degree of lethality. Found that a group of animals which were asked «Amprolev» rate of 1250 mg/kg body weight of all animals were killed, and the dose of 625 mg/kg resulted in the death of 3 animals out of 7. Average time of death was 3 hours 17 minutes. According to the classification of chemicals by hazard (GOST 12.1.007-76) product meets class III hazard, according to the classification of substances for toxicity – IV class and degree of toxicity "moderately toxic substances."  $DL_{50}$  «Amprolev» for laboratory mice was  $937,51 (\pm 12,36)$  mg/kg body weight.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕБНОГО СРЕДСТВА «АМПРОЛЕВ» ДЛЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Н. В. Богач, А. А. Коваленко, Т. В. Богач*

Одесская опытная станция НИЦ «ИЭКВМ»

## АННОТАЦІЯ

Доклинічeskими іспытаннями комплексного лечебного средства «Ампролев» при его внутрйжелудочном введении белым мышам определены параметры степени его летальности. Установлено, что в группе животных, которым задавали «Ампролев» из расчета 1250 мг/кг массы тела погибли все животные, а доза 625 мг/кг привела к гибели 3 животных из 7. Среднее время гибели составило 3 часа 17 мин. Согласно классификации химических веществ по степени опасности (ГОСТ 12.1.007-76) препарат соответствует III классу опасности, согласно классификации веществ по токсичности — IV классу и степени токсичности — «умеренно токсичные вещества». DL<sub>50</sub> «Ампролев» для лабораторных мышей составляет 937,51 (± 12,36) мг/кг массы тела.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Березовский А. В.* Современные лекарственные средства фармакокоррекции и химиопрофилактики животных [Текст] / А. В. Березовский, А. И. Поживил, А. Н. Шевченко. — Киев, 2007. — 240 с.
2. *Богач М. В.* Кишкові інвазії індиків (поширення, діагностика, патогенез, профілактика) [Текст] : дис. ... д.вет. н / М. В. Богач. — Харків, 2008. — 397 с.
3. Деклараційний патент на винахід 70894 А Україна 7 А61К31/60. Засіб для лікування індиків при спонтанній гістомонозно-гетеракідозній інвазії [Текст] / М. В. Богач, Б. Т. Стегній, І. Л. Тараненко; заявник та правовласник Нац. наук. центр «Ін-т експерим. і клініч. вет. медицини»; заявл. 31.12.2003 ; опубл. 15.10.2004, Бюл. № 10. — 4 с.
4. *Богач М. В.* Параметри хронічної токсичності комплексного лікувального засобу «Ампролев» на білих мишах [Текст] / М. В. Богач, Ю. М. Присяжнюк // Ветеринарна медицина : міжвід. темат. наук. зб. — Харків, 2012. — № 96. — С. 148–150.
5. *Коцюмбас І.* Особливості токсикологічного контролю нових засобів для тварин [Текст] / І. Коцюмбас, О. Малик, І Патарега // Ветеринарна медицина України. — 1998. — № 6. — С. 30–31.
6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. І.Я. Коцюмбаса. — Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.
7. *Висоцкий А. Э.* Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов применяемых в ветеринарии [Текст] / А. Э. Висоцкий, М. П. Кучинский, Ю. Я. Бирман. — Минск, 2007. — 156 с.
8. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — Введ. 01.01.77. — Проверен 01.10.81; Изменен №1; Переиздан 01.12.81. — М.: Изд-во стандартов, 1982. — 6 с.