

## ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ФЛОРИКОЛ НА ЩУРАХ І МИШАХ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ВВЕДЕННЯ

В. П. Музика

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок

*Досліджена гостра токсичність препарату Флорикол (розчин для ін'єкцій) на лабораторних тваринах. LD<sub>50</sub> Флориколу при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам дорівнює, відповідно, 3916±379 і 9150±534 мг/кг маси тіла. У щурів є видова чутливість до препарату. Згідно з гігієнічною класифікацією, ГОСТ 12.1.007-76, Флорикол відноситься до 3 класу небезпеки. Значення LD<sub>50</sub> Флориколу при підшкірному і внутрішньом'язовому введенні щурам практично співпадають і складають, відповідно, 4333±412 і 4083±375 мг/кг маси тіла.*

Для профілактики та лікування бактерійних інфекцій великої рогатої худоби і свиней розроблено новий препарат Флорикол, до складу якого входять флорфенікол і флуніксин меглумін.

Важливим етапом розробки нового препарату є токсикологічні дослідження, які починають з гострого досліду. Це перший етап, метою якого є одержання інформації щодо небезпеки досліджуваної речовини в умовах короткотривалих досліджень та перспективи проведення подальших випробувань.

Мета дослідження — провести токсикологічну оцінку лікарського препарату Флорикол розчин для ін'єкцій, для лікування бактерійних інфекцій великої рогатої худоби і свиней при одноразовому (гостра токсичність) введенні на лабораторних тваринах.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводили згідно з методичними вказівками «Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин» і монографією «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» [1, 2].

Організація дослідження спрямована на вирішення поставленої мети і базується на загальних принципах організації досліджень щодо вивчення токсичних властивостей речовин в гострому досвіді на лабораторних тваринах (табл. 1).

Таблиця 1

**Схема дослідів з визначення гострої токсичності препарату Флорикол**

Групи	Вид, стать, маса тіла тварин	К-ть тварин у групі	Дози, к-ть	Об'єм розчину для введення, мл/тварина	Режим введення
1	щури-самці масою 180–200 г	6	5	0,3–2,0	внутрішньошлунково, однократно
2	миші-самці масою 18–20 г	10	6	0,1–1,0	внутрішньошлунково, однократно
3	щури-самці масою 180–200 г	6	7	0,2–1,5	підшкірно, однократно
4	щури-самці масою 180–200 г	6	6	0,2–1,5	внутрішньом'язово, однократно

Флорикол вводили одноразово у дозах: внутрішньошлунково щурам — 500; 1000; 3000; 4000 і 5000 мг/кг маси тіла; мишам — 1000; 5000; 7000; 10000; 12000 і 14000 мг/кг маси тіла. Щурам препарат вводили без розведення, за винятком найнижчої дози, тобто 500 мг/кг. У цьому випадку Флорикол розводили сумішшю (1:1) води для ін'єкцій і ПЕГ-400. При введенні препарату мишам в дозах 1000–7000 мг/кг, його розводили вказаною сумішшю, при призначенні в дозах 10000–14000 мг/кг Флорикол вводили без розведення.

Підшкірне введення випробовуваного препарату щурам проводили в дозах: 500; 1000; 2000; 3000; 4000; 5000 і 7000 мг/кг маси тіла; внутрішньом'язове — в дозах 1000; 2000; 3000; 4000; 5000 і 7000 мг/кг маси тіла. Препарат вводили підшкірно в ділянки спини; внутрішньом'язові ін'єкції проводили із внутрішньої сторони стегна. У всіх випадках Флорикол вводили в одну точку.

Упродовж 14 днів проводили спостереження за загальним станом і поведінкою тварин і можливою загибеллю, а також проявом симптомів інтоксикації; відмічали особливості поведінки, прийому корму і води; враховували стани шерстного покриву, слизових оболонок і так далі

Значення LD<sub>50</sub> і інших параметрів розраховували з використанням методу Кербера [3].

У цілому в дослідженнях використали 108 щурів і 60 мишей самців.

**Результати й обговорення.** Результати перорального введення Флориколу щурам і мишам у дозах, використаних у гострому досвіді, узагальнені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Динаміка загибелі щурів після перорального введення препарату

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі щурів після введення препарату (доба)														Загибель щурів у загальному (к-ть загинувших/загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
3000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1/6
4000	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2/6
5000	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	1	1	6/6

Введення препарату у дозах 500 і 1000 мг/кг не привело до загибелі щурів; при подальшому збільшенні доз, що вводяться, пропорційно зростала кількість загинувших тварин. Доза 5000 мг/кг була абсолютно смертельною.

При введенні токсичних доз препарату симптоми інтоксикації у щурів з'являлися досить швидко, приблизно через 0,5–1 годину. Вони виражалися в пригніченні, діареї, почервонінні навколо носа; тварини мали неохайний вигляд; з часом спостерігали виснаження.

Динаміка загибелі мала досить незвичайний характер (табл. 2). Абсолютно очевидно, що падіж щурів носив уповільнений характер. У перші сім днів після введення препарату загибель тварин була відсутня. Вона починалася на 8 добу і в цілому тривала впродовж 2 тижнів.

При введенні Флориколу в дозі 4000 мг/кг відмічали виділення рідких темних фекалій; у тих щурів, які залишилися живими, фекалії набули нормального кольору тільки через 7 днів; за дозі 5000 мг/кг — на хвості і навколо анусу була яскраво-червона кров. При розтині щурів, які загинули, в шлунку, тонкому і товстому кишечнику відмічали велике скупчення газів, слизова оболонка органів була гіперемійована; у окремих щурів мали місце одиничні точкові крововиливи, проте порушень цілісності слизової оболонки і множинних грубих порушень (численні крововиливи, ерозії, перфорації) не спостерігали. Вказані ознаки, на наш погляд, є результатом введення великих доз Флориколу, що містить флуніксину меглумін, нестероїдного протизапального препарату (НПВП). Як відомо, для препаратів цієї групи характерна пошкоджуюча дія на слизову оболонку органів шлунково-кишкового тракту.

У таблиці 3 приведені результати перорального введення Флориколу мишам. Дози 1000 і 5000 мг/кг не викликали загибелі мишей; дози 7000–14000 мг/кг були явно токсичними і призводили до загибелі тварин; доза 14000 мг/кг виявилася абсолютно смертельною.

Динаміка загибелі мишей після перорального введення препарату

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі мишей після введення препарату (доба)														Загибель мишей у загальному (к-ть загинувших/загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
7000	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3/10
10000	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4/10
12000	0	0	0	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	8/10
14000	0	0	0	6	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	10/10

Характерна динаміка загибелі мишей, яка, мала швидший початок в порівнянні з щурами, але все-таки носила уповільнений характер. Загибель починали реєструвати на 4 добу після введення препарату, але вона тривала до 12 діб.

У цілому картина інтоксикації у мишей була схожою із симптоматикою у щурів, проте виражалася у меншій мірі; серед ознак токсичної дії препарату можна було виділити: пригнічення і наявність темних фекалій. При розтині мишей, які загинули, особливу увагу приділяли обстеженню стану слизової оболонки шлунково-кишкового тракту; в даному випадку відмічали гіперемію слизових оболонок, проте точкові крововиливи були відсутні (на відміну від щурів).

У досліджах оцінювали гостру токсичність Флориколу не лише при внутрішньошлунковому введенні, але і при підшкірному і внутрішньом'язовому, тобто шляхах, рекомендованих для застосування на практиці.

Результати підшкірного введення Флориколу щурам наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка загибелі щурів після підшкірного введення препарату

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі щурів після введення препарату (доба)														Загибель щурів у загальному (к-ть загинувших/загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
3000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1/6
4000	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2/6
5000	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	4/6
7000	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6/6

Дані, приведені в таблиці 4, дають можливість скласти уявлення про токсичні властивості випробовуваного препарату. Відмітимо деякі найбільш важливі факти. Дози Флориколу 500, 1000 і 2000 мг/кг не викликали загибелі щурів. Введення препарату в діапазоні доз 3000-7000 мг/кг маси тіла викликало загибель тварин.

Загибель тварин від введення токсичних доз препарату при підшкірному введенні мала місце впродовж 11 діб. Проте, загибель щурів від високих доз Флориколу починалася досить швидко, тобто вже в першо-другу добу після введення.

Характер спостережуваних ознак інтоксикації мало відрізнявся від таких при внутрішньошлунковому введенні препарату щурам. Необхідно відмітити, що в картині отруєння також були присутніми симптоми порушення функції органів шлунково-кишкового тракту, причому, з мірою вираженості, що практично не відрізнялася від такої при пероральному введенні Флориколу. Отже, незважаючи на парентеральне введення випробовуваного препарату, цей побічний ефект також проявлявся. На розтині відмічали

метеоризм і гіперемію слизових оболонок шлунку, тонкого і товстого кишечника, особливо у високих дозах; в цілому ефект можна було оцінити 0,5 балами [8].

Результати внутрішньом'язового введення випробовуваного препарату щурам узагальнені в таблиці 5.

Таблиця 5

**Динаміка загибелі щурів після внутрішньом'язового введення препарату**

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі щурів після введення препарату (доба)														Загибель щурів у загальному (к-ть загинувших/загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
3000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
4000	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4/6
5000	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/6
7000	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6/6

Введення Флориколу внутрішньом'язово в дозах 1000, 2000 і 3000 мг/кг не викликало загибелі щурів; дози 4000–7000 мг/кг були виражено токсичними і призводили до загибелі тварин; доза 7000 мг/кг виявилася абсолютно смертельною.

Загибель щурів відмічали впродовж 8 діб після введення препарату. Цікаво відмітити, що при порівнянні динаміки загибелі щурів від Флориколу при пероральному, внутрішньошлунковому і внутрішньом'язовому шляхах введення, в останньому випадку загибель щурів відмічали в коротші терміни.

Картина отруєння виражалася в пригніченні і симптомах, що висвітлюють негативний вплив препарату на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту; останній ефект можна було оцінити 0,5 балами [8]. Крім того, при внутрішньом'язовому введенні Флориколу відмічали ущільнення в місці введення препарату (препарат вводили в одну точку).

Представлений вище фактичний матеріал став основою для розрахунку параметрів гострої токсичної дії Флориколу. Параметри розраховували двома загальноприйнятими статистичними методами: Кербера і Міллера, Тейнтера.

У таблиці 6 приведені значення LD<sub>50</sub> Флориколу, розраховані за методом Кербера.

Таблиця 6

**Значення LD<sub>50</sub> Флориколу, розраховані за методом Кербера**

Вид і стать тварин	Шляхи введення	Значення LD <sub>50</sub>
Щури-самці	перорально	3916±379
Миші-самці	перорально	9150±534
Щури-самці	підшкірно	4333±412
Щури-самці	внутрішньом'язово	4083±375

**ВИСНОВКИ**

1. При пероральному введенні щурам і мишам самцям значення LD<sub>50</sub> Флориколу складають, відповідно, 3916±379 і 9150±534 мг/кг маси тіла. У відповідності із загальноприйнятою гігієнічною класифікацією ГОСТ 12.1.007-76 Флорикол відноситься до 3 класу небезпеки. Препарат проявляє більш високу токсичність для щурів, у порівнянні з мишами.

2. При підшкірному введенні щурам-самцям значення середньосмертельної дози Флориколу дорівнює 4333±412 мг/кг; при внутрішньом'язовому введенні щурам-самцям LD<sub>50</sub> складає 4083±375/4083±375мг/кг.

3. Препарат дещо менш токсичний при парентеральному введенні, у порівнянні з внутрішньошлунковим введенням, що, можливо, пов'язано з його депонуванням і поступовим вивільненням з місця ін'єкції в першому випадку.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати будуть використані при розробці новоствореного комбінованого антибактеріального препарату Флорікол. Впровадження у практику ветеринарної медицини комбінованих антимікробних ветеринарних препаратів є одним із ефективних шляхів боротьби із антибіотикорезистентністю мікроорганізмів.

## **ACUTE TOXICITY OF FLORICOL IN RATS AND MICE AT DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION**

*V. P. Muzyka*

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

### **S U M M A R Y**

Acute toxicity of Floricol (solution for injections) had been studied on experimental animals. LD<sub>50</sub> of Floricol at intragastric administration to rats and mice is equal to 3916±379 and 9150±534 mg/kg, respectively, of body weight. Rats have specific sensitivity to medicinal product. According to hygienic classification of State Standard 12.1.007-76 Floricol belongs to the 3<sup>rd</sup> class of risk (according to acute toxicity for rats that are the most sensitive to medicinal product). The meanings of LD<sub>50</sub> of Floricol at subcutaneous and intramuscular administration to rats coincide practically and equal to 4333±412 and 4083±375 mg/kg of body weight, respectively.

## **ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФЛОРИКОЛ НА КРЫСАХ И МЫШАХ ПРИ РАЗНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ**

*В. П. Музыка*

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

### **А Н Н О Т А Ц И Я**

Исследована острая токсичность препарата Флорикол (раствор для инъекций) на лабораторных животных. LD<sub>50</sub> Флорикола при внутрижелудочном введении крысам и мышам равняется, соответственно, 3916±379 и 9150±534 мг/кг массы тела. У крыс есть видовая чувствительность к препарату. Согласно гигиенической классификации, ГОСТ 12.1.007-76, Флорикол относится к 3 классу опасности. Значение LD<sub>50</sub> Флорикола при подкожном и внутримышечном введении крысам практически совпадают и составляют, соответственно, 4333±412 и 4083±375 мг/кг массы тела.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
2. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.

3. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 152 с.

4. Клінічна ветеринарна фармакологія: Навчальний посібник / О. І. Канюка, В. Р. Файтельберг-Бланк, Ю. П. Лизогуб та ін.; за ред. О. І. Канюки. — Одеса: Астропринт, 2006. — 296 с.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2005. — С. 515–531.