

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ МЕТРОНІДАЗОЛУ ТА ПРОТИПРОТОЗОЙНОГО І ПРОТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ НА ЙОГО ОСНОВІ

І. П. Патерега

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок

Установлено параметри гострої токсичності метронідазолу при внутрішньошлунковому введенні та Інтезолу 0,5 % (0,5 % розчин метронідазолу високої очистки (99,9 %) при підшкірному введенні на лабораторних тваринах.

Для профілактики та лікування протозойних і бактерійних інфекцій великої рогатої худоби, овець і свиней запропоновано новий препарат Інтезол 0,5 % (0,5 % розчин метронідазолу високої очистки (99,9 %) фірми "ІНТЕК-К".

Одним із етапів розробки нових препаратів є всебічне вивчення токсичності, кумуляції, побічної дії та віддалених наслідків. Проведення "гострого" дослідження – перший етап токсикологічних досліджень, метою якого є одержання інформації щодо небезпеки досліджуваної речовини в умовах короткотривалих досліджень.

У науковій літературі зустрічаються матеріали досліджень, в яких показники токсичності метронідазолу значно відрізняються один від одного. Тому метою наших досліджень стало дослідження гострої токсичності метронідазолу, який використовується для виробництва "Інтезол 0,5 %" і встановлення токсичності новоствореного препарату.

Мета дослідження — провести токсикологічну оцінку протипротозойного і протимікробного препарату метронідазол і препарату на його основі Інтезол 0,5 % при одноразовому ("гостра" токсичність) введенні лабораторним тваринам.

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

Гостру токсичність препаратів вивчали на білих мишах 3–4-місячного віку, масою тіла 19–22 г та білих щурах 3–4-місячного віку, масою тіла 165–180 г.

Метронідазол у вигляді суспензії на 1 % розчині крохмалю вводили одноразово в наступних дозах: внутрішньошлунково білим щурам — 7000, 7500, 8000, 8500, 9000 і 9500 мг/кг маси тіла; мишам — 1000, 1400, 1800, 2200, 2600 і 3000 мг/кг маси тіла.

Інтезол 0,5 % вводили одноразово внутрішньошлунково білим щурам в дозах 1,0; 3,0 і 5,0 мл на тварину; мишам – 0,1; 0,3 і 0,5 мл на тварину. Найвищу дозу препарату 0,5 мл (для мишей) та 5 мл (для щурів) вводили повторно шести білим щурам і шести білим мишам. Аналогічно препарат Інтезол 0,5 % було досліджено і за підшкірного введення.

Впродовж 14 діб проводили спостереження за загальним станом та поведінкою тварин і можливою загибеллю, а також проявом симптомів інтоксикації; відмічали особливості поведінки, прийому корму і води; враховували стани шерстного покриву, слизових оболонок і т.д. Значення LD₅₀ розраховували з використанням методу Кербера [3].

Усього в дослідженнях використали 84 білих щурів і 84 білих мишей.

Результати й обговорення. При внутрішньошлунковому введенні метронідазолу встановлено, що доза препарату 7000 мг/кг не викликала загибелі щурів; при подальшому збільшенні доз, що вводилися, пропорційно зростала кількість тварин, які загинули. Доза 9500 мг/кг була абсолютно смертельною.

При введенні токсичних доз препарату симптоми інтоксикації у щурів з'являлися досить швидко, приблизно через 2–3 годину. Вони виражалися в пригніченні, порушенні координації рухів, тварини мали неохайний вигляд.

Загибель щурів проходила протягом 1–3 діб у прямій залежності від кількості введеного препарату. Результати досліджень і підрахунки ЛД₅₀ препарату подані у таблиці 1.

Таблиця 1

Середньосмертельні дози метронідазолу на щурах за внутрішньошлункового введення

Дози препарату, мг/кг	7000	7500	8000	8500	9000	9500
Вижило	6	5	4	2	1	0
Загинуло	0	1	2	4	5	6
Z	0,5	1,5	3,0	4,5	5,5	
D	500	500	500	500	500	
z d	250	750	1500	2250	2750	

ЛД₅₀ розраховували за формулою:

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: ЛД₁₀₀ – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Згідно з формулою, ЛД₅₀ препарату метронідазол:

$$ЛД_{50} = 9500 - [(250+750+1500+2250+2750):6] = 8250 \text{ мг/кг}$$

Таким чином, ЛД₅₀ препарату метронідазол при внутрішньошлунковому введенні білим щурам становить 8250 мг/кг.

При внутрішньошлунковому введенні встановлено, що препарат Метронідазол у дозі 1000 мг/кг не викликав загибелі мишей; дози в інтервалі 1400-2600 мг/кг були явно токсичними і призводили до загибелі тварин; доза 3000 мг/кг виявилася абсолютно смертельною.

У цілому картина інтоксикації у мишей була схожою із симптоматикою, яку спостерігали у щурів, проте виражалася сильніше. Серед ознак токсичної дії препарату можна було виділити: пригнічення, порушення координації рухів, тварини мали неохайний вигляд, з часом спостерігали виснаження.

Результати досліджень та підрахунки ЛД₅₀ препарату висвітлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Середньосмертельні дози метронідазолу на мишах за внутрішньошлункового введення

Дози препарату, мг/кг	1000	1400	1800	2200	2600	3000
Вижило	6	5	4	3	1	0
Загинуло	0	1	2	3	5	6
Z	0,5	1,5	2,5	4,0	5,5	
D	400	400	400	400	400	
z d	200	600	1000	1600	2200	

ЛД₅₀ розраховували за формулою:

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

Згідно з формулою, ЛД₅₀ препарату метронідазол для білих мишей:

$$ЛД_{50} = 3000 - [(200+600+1000+1600+2200):6] = 2066,7 \text{ мг/кг}$$

Таким чином, ЛД₅₀ метронідазолу при внутрішньошлунковому введенні білим мишам становить 2066,7 мг/кг.

За умов внутрішньошлункового і підшкірного введення встановлено, що препарат інтезол 0,5 % у дозах 0,1, 0,3 та 0,5 мл для однієї миші не викликав загибелі тварин, лише спостерігали короткочасне пригнічення лабораторних тварин, яким задавали препарат у дозі 0,5 мл (мишам). Аналогічну картину спостерігали і у білих щурів: дози препарату 1,0, 3,0 і 5,0 мл на тварину за внутрішньошлункового і підшкірного введення не викликали загибелі.

Короткочасне пригнічення спостерігали лише у тих тварин, яким задавали препарат у дозі 5,0 мл на щура, що пов'язано з потраплянням в організм тварин великої кількості рідини. На наступну добу змін в клінічному стані тварин дослідних груп не спостерігали. Такі ж результати було отримано і при повторному введенні лабораторним тваринам препарату у цих же дозах.

Таким чином, інтезол 0,5 % належить до малотоксичних речовин. ЛД₅₀ препарату при внутрішньошлунковому і підшкірному введенні лабораторним тваринам (білим щурам та мишам) є більшою 25000 мг/кг.

ВИСНОВКИ

1. При пероральному введенні щурам і мишам значення LD₅₀ метронідазолу складають відповідно 8250 і 2066,7 мг/кг маси тіла. У відповідності із загальноприйнятою гігієнічною класифікацією ГОСТ 12.1.007-76 метронідазол відноситься до 3 класу небезпеки.

2. Препарат Інтезол 0,5 % належить до малотоксичних речовин. ЛД₅₀ препарату при внутрішньошлунковому і підшкірному введенні лабораторним тваринам (білим щурам та мишам) є більшою 25000 мг/кг.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані будуть використані для подальших фармако-токсикологічних досліджень препарату Інтезол 0,5 %.

RESEARCH OF SHARP TOXICNESS OF METRONIDAZOL AND ANTI-PROTOZOAL AND ANTI-MICROBIAL PREPARATION ON HIS BASIS

I. P. Patereha

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives

S U M M A R Y

Parameters of sharp toxicness of metronidazol at intragastric introduction and Intezol 0,5 % (0,5 % solution of highly cleaned metronidazol (99,9 %) at hypodermic entering to laboratory animals are set.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ МЕТРОНИДАЗОЛА И ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОГО И ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА НА ЕГО ОСНОВЕ

И. П. Патерега

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

Установлено параметры острой токсичности метронидазола при внутрижелудочном введении и препарата Интезол 0,5 % (0,5 % раствор метронидазола высокой очистки (99,9 %) при подкожном введении на лабораторных животных.

ЛІТЕРАТУРА

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 // За ред. д. вет. н., проф. І. Я. Коцюмбаса. — Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.
3. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 152 с.