

ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619.615

doi: 10.36359/scivp.2019-20-2.38

ГОСТРА І ХРОНІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ КАРДІОПРЕПАРАТУ «БЕНДАМІН»

*І. С. Вархоляк, аспірант,
Б. В. Гутий, д-р вет. наук, професор*

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010, Україна

Вивчення гострої та хронічної токсичності є обов'язковим етапом дослідження нових лікарських засобів, що дозволяє оцінити небезпечність речовин для здоров'я за умов короткотривалої дії та визначити клас токсичності й широту терапевтичної дії. Саме тому метою роботи було вивчити гостру та хронічну токсичність кардіопрепарату «Бендамін», зокрема визначення толерантних, токсичних і середньо-смертельних доз для лабораторних тварин. Експериментальні дослідження проведені у відповідності до вимог лікарсько-біологічного експерименту з підбору аналогів, постановці контролю, дотриманню однакових умов годівлі та утримання під час проведення досліду та обліку результатів. Гостру токсичність препарату «Бендамін» вивчали на щурах та мишах за одного шляху введення – внутрішньошлункового, який передбачається для застосування у ветеринарній практиці. Метою визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» є виявлення шкідливої дії препарату у випадках його довготривалого введення в організм дослідних тварин.

При визначенні гострої токсичності кардіопрепарату «Бендамін» визначити величину DL_{50} не вдалося, що вказує про низьку токсичність досліджуваного засобу. Таким чином DL_{50} препарату за внутрішньошлункового введення білим мишам є більшою за 5000 мг/кг м. т. Препарат «Бендамін» після введення в шлунок білим мишам та щурам у максимально допустимій кількості не викликає клінічних ознак отруєння та відхилень у поведінці. Згідно з ГОСТ 12.1.007-76, Бендамін, за внутрішньошлункового введення, за ступенем небезпечності відноситься до 4 класу токсичності – малотоксичні речовини.

Упродовж періоду досліджень із визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» вірогідних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали. Слід відзначити про незначне пригнічення стану організму щурів дослідної групи, які одержували 10-кратну дозу препарату. У дослідній групі щурів, яким вводили препарат у 10-кратній дозі, встановлено пригнічення протейсинтезувальної та дезінтоксикаційної функції печінки. Також встановлено порушення функціонального стану печінки, на що вказує підвищення активності амінотрансфераз у їх крові.

Ключові слова: ФАРМАКОЛОГІЯ, ТОКСИКОЛОГІЯ, БЕНДАМІН, ЩУРИ, МИШІ, КРОВ.

Захворювання серцево-судинної системи у тварин зустрічаються часто, проте їх причини не завжди відомі [1, 2]. Патологія серця може клінічно не проявлятися, що створює

труднощі для постановки діагнозу, а також встановлення значення виявлених порушень для прогнозу щодо здоров'я та подальшого використання тварини [3–5].

Зважаючи на аналіз даних вітчизняних і зарубіжних дослідників, розробка зручного у застосуванні і безпечного комплексного кардіологічного препарату, використання якого дозволить підвищити ефективність лікування тварин і широкого спектру серцево-судинних патологій є на часі і становить актуальність проведення досліджень для ветеринарної медицини [6].

Вивчення гострої та хронічної токсичності є обов'язковим етапом дослідження нових лікарських засобів, що дозволяє оцінити небезпечність речовин для здоров'я за умов короткотривалої дії та визначити клас токсичності й широту терапевтичної дії [7–9].

Тому на першому етапі дослідження метою було вивчити гостру та хронічну токсичність кардіопрепарату «Бендамін», зокрема визначення толерантних, токсичних і середньо-смертельних доз для лабораторних тварин.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведені у відповідності до вимог лікарсько-біологічного експерименту з підбору аналогів, постановці контролю, дотриманню однакових умов годівлі та утримання під час проведення досліду та обліку результатів.

Гостру токсичність препарату «Бендамін» вивчали на щурах та мишах за одного шляху введення – внутрішньошлункового, який передбачається для застосування у ветеринарній практиці. При виборі дози під час вивчення гострої токсичності за умов внутрішньошлункового введення лімітуючим стало введення максимальної дози IV класу токсичності – 5000 мг/кг.

Гостру токсичність препарату «Бендамін» визначали у два етапи: орієнтовному та розгорнутому дослідах. В орієнтовному досліді препарат вводили внутрішньошлунково в дозах 50, 500 і 5000 мг/кг маси тіла. На кожен дозу використовували по три білих миші та щури. У розгорнутому досліді Бендамін вводили внутрішньошлунково у дозах 5000 та 10000 мг/кг маси тіла. Тваринам контрольних груп вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Після введення дослідного препарату спостереження за лабораторними тваринами здійснювали протягом 14 діб. У першу добу досліду тварини знаходились під постійним наглядом. За цих умов враховували такі показники: загальний стан, зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, інтенсивність та характер рухливої активності, наявність судом, координацію рухів, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання [10, 11].

Визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» проведено на білих щурах, як добре вивченому виді лабораторних тварин, що узгоджується з вимогами проведення доклінічних досліджень лікарських засобів згідно з «Доклінічним дослідженням ветеринарних лікарських засобів» та «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов применяемых в ветеринарии», з використанням шляху введення, який передбачається застосовувати в клінічній практиці ветеринарної медицини. Було сформовано 4 дослідні групи білих щурів 2–3-місячного віку, масою 170–185 г. Перша дослідна група служила контролем. Іншим дослідним групам задавали препарат «Бендамін» відповідно у терапевтичній, 5-кратній та 10-кратній дозах. Впродовж усього досліду проводили спостереження за клінічним станом лабораторних щурів. Метою визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» є виявлення шкідливої дії препарату у випадках його довготривалого введення в організм дослідних тварин.

На наступну добу лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загально-визнаними методиками та розтирали і визначали коефіцієнти маси органів, порівняно з контрольною групою [10].

Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0. Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $P \leq 0,05$.

Результати й обговорення. За умов внутрішньошлункового введення кардіопрепарату «Бендамін» загинув білих щурів не було (табл. 1).

Таблиця 1

Показники токсичності кардіопрепарату «Бендамін» на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	5000	0	0	0
12 (двічі по 6 тварин)	5000	0	0	0

Після внутрішньошлункового введення препарату у вище вказаних дозах ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, реагували на звукові та світлові подразники, порушення дихання та судом не відзначали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Лише встановлено короточасне пригнічення лабораторних тварин, яким задавали препарат у дозі 5000 мг/кг, що пов'язано з введенням в організм тварин великої кількості препарату. 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 дозі 5000 мг/кг. Таким чином DL_{50} препарату за внутрішньошлункового введення білим щурам є більшою за 5000 мг/кг м. т.

Результати з визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» при внутрішньошлунковому введенні білим мишам наведені у таблиці 2. Загинув білих мишей за внутрішньошлункового введення препарату «Бендамін» у відповідних дозах не спостерігали. Явищ вираженої інтоксикації у тварин у ході експерименту не було встановлено.

Таблиця 2

Показники токсичності кардіопрепарату «Бендамін» на білих мишах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	5000	0	0	0
12 (двічі по 6 тварин)	5000	0	0	0

Загальний стан тварин досліджуваних груп не відрізнявся від стану інтактних тварин: зберігалася координація рухів та тонус скелетних м'язів, реакції на больові, тактильні та звукові подразники були адекватними, частота дихання та ритм серцевих скорочень знаходилися в межах норми. При введенні препарату у дозі 5000 мг/кг м. т. встановлено незначне пригнічення, що пов'язано з введенням великої кількості препарату.

При визначенні гострої токсичності кардіопрепарату «Бендамін» визначити величину DL_{50} не вдалося, що вказує про низьку токсичність досліджуваного засобу. Таким чином DL_{50} препарату за внутрішньошлункового введення білим мишам є більшою за 5000 мг/кг м. т.

Тому у розгорнутому досліді «Бендамін» вводили у дозі 5000 мг/кг маси тіла, використовуючи по 6 білих мишей та щурів. Як показали проведені дослідження (табл. 3), після одноразового внутрішньошлункового введення препарату «Бендамін» в дозі 5000 мг/кг маси тіла загинув білих мишей та щурів не виявили. Встановлено, що препарат «Бендамін» у

вказаній дозі не впливав на масу тіла тварин та вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів (табл. 3, 4).

Встановлено, що маса тіла мишей та щурів контрольної групи на 14 добу досліджу зростала порівняно з попередніми добами досліджень і відповідно становила $20,6 \pm 0,41$ і $185,6 \pm 0,96$ г, тоді як маса мишей і щурів дослідної групи – $20,5 \pm 0,44$ і $186,6 \pm 1,72$ г.

Таблиця 3

Вплив препарату «Бендамін» на масу тіла дослідних тварин ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Вид тварин	Маса тіла, г		
		3 доба	7 доба	14 доба
I (контрольна)	миші	$19,1 \pm 0,50$	$20,2 \pm 0,35$	$20,6 \pm 0,41$
	щури	$168,1 \pm 2,62$	$175,3 \pm 1,41$	$185,6 \pm 0,96$
II (дослідна)	миші	$19,0 \pm 0,41$	$20,3 \pm 0,24$	$20,5 \pm 0,44$
	щури	$171,5 \pm 2,50$	$176,3 \pm 2,11$	$186,6 \pm 1,72$

При визначенні коефіцієнтів маси внутрішніх органів лабораторних тварин, встановлено незначне зменшення вагового коефіцієнта печінки як у мишей, так і у щурів.

Таблиця 4

Коефіцієнти маси внутрішніх органів лабораторних тварин ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Вид тварин	Масові коефіцієнти внутрішніх органів					
		печінка	селезінка	серце	тимус	Нирки	
						права	ліва
I (контрольна)	миші	$51,4 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$	$9,0 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,2$
	щури	$35,6 \pm 1,1$	$4,1 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$
II (дослідна)	миші	$49,8 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,3$	$9,6 \pm 0,3$
	щури	$34,2 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$

Отже, новостворений кардіопрепарат «Бендамін» належить до малотоксичних речовин 4 класу токсичності за ГОСТ 12.1.007-76.

Згідно з проведеними дослідженнями по хронічній токсичності новоствореного кардіопрепарату, встановлено, що від задавання білим щурам препарату у терапевтичній дозі, а також у дозі, що у 5 та 10 разів її перевищує, видимих клінічних ознак інтоксикації препаратом не спостерігалось. Значущих порушень зовнішнього вигляду, загального стану, поведінкових реакцій також не відзначалось. Весь період досліджу (30 діб) піддослідні тварини зберігали апетит. Упродовж періоду досліджень з визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» вірогідних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали (табл. 5), а характерні поведінкові реакції відображали нормальний функціональний стан центральної нервової системи. Слід відзначити про незначне пригнічення стану організму щурів дослідної групи, які одержували 10-кратну дозу препарату.

Таблиця 5

Показники фізіологічного стану і активності білих щурів за 30-добового введення препарату «Бендамін» ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Групи тварин / препарат у дозі			
	К (контроль)	Д1 (терапевтична)	Д2 (5-кратна)	Д3 (10-кратна)
Кількість пересічень	$13,5 \pm 1,57$	$13,2 \pm 1,57$	$12,67 \pm 1,33$	$11,3 \pm 1,08$
Кількість стійок	$1,83 \pm 0,60$	$2,0 \pm 0,51$	$1,5 \pm 0,43$	$1,0 \pm 0,37$
Кількість заглядань в нирки	$4,17 \pm 0,83$	$4,0 \pm 0,93$	$3,83 \pm 0,70$	$4,0 \pm 0,68$
Кількість умивань (грумінг)	$2,33 \pm 0,42$	$2,5 \pm 0,43$	$2,16 \pm 0,31$	$1,66 \pm 0,67$
Кількість дефекацій	$2,33 \pm 0,42$	$2,17 \pm 0,31$	$2,0 \pm 0,45$	$2,17 \pm 0,40$
Кількість уринацій	$1,5 \pm 0,43$	$1,16 \pm 0,31$	$1,33 \pm 0,21$	$1,67 \pm 0,42$

Дослідження емоційно-поведінкових реакцій лабораторних тварин після введення препарату «Бендамін» протягом 30 діб у терапевтичній та в 5 разів більшій за терапевтичну дозу не показало істотного впливу на нервову систему. За цих умов виявлена тенденція до пригнічення у тварин, яким задавали препарат «Бендамін» в 10 разів більшій дозі за терапевтичну, що характеризувалося зменшенням горизонтальної (кількості пересічених квадратів) та вертикальної рухової активності (число підйомів на задні кінцівки), грумінгу (кількості умивань). При цьому дослідницька (кількість заглядань тварин у нірки) та емоційна (кількість дефекацій та уринацій) активність не відрізнялися як від тварин всіх дослідних груп (Д₁, Д₂, та Д₃), так і контрольної групи.

При дослідженні гематологічних показників у всіх тварин, яким вводили препарат «Бендамін» відзначалась тенденція до підвищення, порівняно з контролем, рівня гемоглобіну крові та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, а саме: у тварин групи Д₁ на 10,3 і 4,7 %, групи Д₂ — на 5,1 і 4,1 % (табл. 6).

Таблиця 6

Морфологічні показники крові білих щурів на 30-ту добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» (M±m, n=6)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д ₁	Д ₂	Д ₃
Еритроцити, Т/л	7,27±0,58	7,65±0,74	7,33±0,95	6,97±0,35
Лейкоцити, Г/л	7,28±1,13	7,61±1,65	9,24±2,10	11,63±1,10**
Гемоглобін, г/л	122,8±3,4	135,5±2,2**	129,1±2,1	110,4±3,2**
Гематокрит, %	32,72±3,21	33,10±1,50	32,84±3,11	29,71±2,53
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	16,9±0,85	17,7±0,33	17,6±0,70	15,8±0,62
Середній об'єм еритроцитів, мкм ³	45,0±0,54	43,3±0,57*	44,8±0,41	42,6±0,80*

Примітка: ступінь вірогідності * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,025$; *** – $p < 0,001$

При задаванні щурам препарату у 10-кратній дозі за терапевтичну, рівень гемоглобіну у крові щурів дослідної групи Д₃ знижувався і відповідно становив 110,4±3,2 г/л, середній вміст гемоглобіну в еритроциті знизився на 6,5% відносно контрольної групи щурів. Кількість еритроцитів у крові дослідних груп Д₁ і Д₂ зростала на 5,2 і 1%, тоді як у дослідної групи Д₃ знижувалася на 4,1 % відносно показників контрольної групи. Середній об'єм еритроцитів був найнижчим у щурів дослідних груп Д₁ і Д₃. У дослідної групи Д₂ середній об'єм еритроцитів був наближений до показника контрольної групи щурів.

Внутрішньошлункове введення препарату «Бендамін» тваринам групи Д₁ впродовж 30 діб призвело до збільшення показника гематокриту до 33,10±1,50%, тоді як у контролі даний показник становив 33,10±1,50 %. Найнижчим показник гематокриту був у дослідної групи Д₃ де відповідно становив 29,71±2,53 %.

При введенні кардіопрепарату «Бендамін» у терапевтичній дозі, 5-кратній і 10-кратній дозі кількість лейкоцитів у крові щурів дослідних груп Д₁, Д₂ і Д₃ зростала на 4,5, 26,9 і 59,7 % відносно показників контрольної групи.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів на 30 добу введення препарату «Бендамін» в різних дозах представлені в табл. 7. Встановлено, що за терапевтичної дози препарату відхилень у показниках крові, які характеризують функціональний стан печінки не було. При введенні препарату у 5-ти кратній та 10-кратній дозі встановлено у щурів дослідної групи Д₂ і Д₃ підвищення активності аланін-амінотрансферази на 12,7 і 31,6 % відносно контрольної групи щурів. Аналогічні зміни спостерігаємо і при визначенні активності аспартатамінотрансферази, яка у дослідної групи Д₂ збільшилася на 3,9 %, а у сироватці крові дослідної групи Д₃ на 7,4 % відносно щурів контрольної групи. Також

встановлено у сироватці крові дослідних щурів підвищення лужної фосфатази, яка у дослідній групі Д₁ збільшилася на 11%, у дослідній групі Д₂ – на 25 % та у дослідній групі Д₃ – на 54 %, відповідно.

Таблиця 7

Біохімічні показники крові білих щурів на 30-ту добу досліді за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» (M±m, n=6)

Показники	Групи тварин			
	К (контроль)	Д ₁	Д ₂	Д ₃
АлАТ, Од/л	53,4±2,45	54,2±3,16	60,2±4,10	70,3±3,34**
АсАТ, Од/л	173,4±3,85	178,2±5,01	180,1±3,50	186,2±4,24*
ЛФ, мккат/л	1,80±0,30	2,00±0,42	2,25±0,25*	2,77±0,42*
Креатинін, мкмоль/л	74,07±2,66	67,4±2,11*	70,16±2,85	86,6±3,14
Сечовина, ммоль/л	5,65±0,20	5,70±0,32	5,76±0,26	4,89±0,47
Загальний протеїн, г/л	66,65±2,70	69,36±3,55	66,91±4,10	61,32±4,02
Альбуміни, г/л	26,30±1,82	31,00±3,64	25,04±3,36	18,95±3,11
Глобуліни, г/л	40,35±3,61	38,36±4,85	41,87±5,20	42,37±5,31

Примітка: ступінь вірогідності * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,025$; *** – $p < 0,001$

Протеїнсинтезувальна та дезінтоксикаційна функції печінки у тварин дослідних груп суттєвих змін не зазнавали, а показники, що їх характеризують мали тенденцію до незначного зростання. Так, рівень загального протеїну у крові дослідної групи Д₁ зріс на 4%, а концентрація сечовини відповідно зросла на 1 % відносно контролю. Лише у дослідній групі Д₃ встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної та дезінтоксикаційної функції печінки, на що вказує зниження рівня загального білку до 61,32±4,02 г/л проти 66,65±2,70 г/л у контролі та концентрації сечовини до 4,89±0,47 ммоль/л проти 5,65±0,20 ммоль/л у контролі.

При дослідженні протеїнових фракцій у крові щурів дослідних груп встановлено, що рівень альбумінів у крові щурів дослідних групи Д₁ і Д₂ зростав, тоді як у крові дослідної групи Д₃ знижувався. Рівень глобулінів у крові щурів дослідної групи Д₁, яким вводили препарат «Бендамін» у терапевтичній дозі, знизився на 5%, тоді як у крові щурів дослідних груп Д₂ і Д₃ рівень глобулінів зріс на 4 і 5 % відносно показників контрольної групи.

Вірогідне зростання у сироватці крові щурів дослідної групи Д₃ рівня креатиніну 86,6±3,14 мкмоль/л ($p < 0,001$) та зниження концентрації сечовини до 4,89±0,47 ммоль/л на 20,5 % вказує на наявні системні порушення в роботі не тільки печінки, а також і нирок.

Таким чином, підсумовуючи результати клінічних, морфологічних та біохімічних показників крові, можна стверджувати, що введення піддослідним тваринам препарату «Бендамін» у терапевтичній і 5-кратній дозах впродовж 30 діб не викликає видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники не виходять за межі показників тварин контрольної групи.

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Бендамін» після введення в шлунок білим мишам та щурам у максимально допустимій кількості не викликає клінічних ознак отруєння та відхилень у поведінці. Згідно з ГОСТ 12.1.007-76, Бендамін, за внутрішньошлункового введення, за ступенем небезпечності відноситься до 4 класу токсичності – малотоксичні речовини.

2. Упродовж періоду досліджень з визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» вірогідних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали. Слід відзначити про незначне пригнічення стану організму щурів дослідної групи, які одержували 10-кратну дозу препарату.

3. У дослідній групі щурів, яким вводили препарат у 10-тикратній дозі, встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної та дезінтоксикаційної функції печінки. Також встановлено

порушення функціонального стану печінки, на що вказує підвищення активності амінотрансфераз у їх крові.

Перспективи досліджень. У подальшому планується випробовування цього препарату на собаках за хвороб серцево-судинної системи.

ACUTE AND CHRONIC TOXICITY OF CARDIAC REMEDY «BENDAMIN»

I. S. Varkholyak, B. V. Gutyj

Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytskyi
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

S U M M A R Y

The research of acute and chronic toxicity is a compulsory stage in the study of new remedies, which allows us to assess the hazards of substances for health under short term conditions and determine the class of toxicity and the breadth of therapeutic action. That is why the purpose of the work was to explore the acute and chronic toxicity of cardiac remedy «Bendamin», in particular to determine tolerant, toxic and intermediate-lethal doses for laboratory animals. Experimental studies have been carried out in accordance with the requirements of the medical-biological experiment on the selection of groups of analogues, staging control, observing the same conditions of feeding and retention during the testing and the record of the results. Acute drug toxicity of «Bendamin» was studied in rats and mice for one route of administration – intragastric, which is supposed to be used in veterinary practice. The purpose of determining the chronic toxicity of the drug «Bendamin» is the detection of the harmful effects of the drug in cases of its long-term introduction into the body of experimental animals.

In the research of acute toxicity of cardiac remedy «Bendamin», DL_{50} failed to determine the value, indicating a low toxicity of the test substance. So DL_{50} of drug for intragastric administration of white mice is greater than 5000 mg/kg b. w.

The remedy «Bendamin» after administration in the stomach to white mice and rats in the maximum amount does not cause clinical signs of poisoning and deviations in behavior. According to ГОСТ 12.1.007-76, the intragastric administration of «Bendamin», the degree of danger refers to the 4th grade toxicity - low toxicity substances.

During the period of research to determine the chronic toxicity of the drug «Bendamin» probable changes in the behavior of experimental animals were not observed. It should be noted the slight inhibition of the body of the rat experimental group receiving a 10-fold dose of the drug.

In the experimental group of rats, which was administered a 10-fold dose, inhibition of protein synthesis and detoxification function of the liver was established. There is also a violation of the functional state of the liver, which indicates an increase in the activity of aminotransferases in their blood.

Keywords: PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY, «BENDAMIN», RATS, MICE, BLOOD.

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КАРДИОПРЕПАРАТА «БЕНДАМИН»

И. С. Вархоляк, Б. В. Гутый

Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий
имени С.З. Гжицкого,
ул. Пекарская, 50, г. Львов, 79010, Украина

АННОТАЦИЯ

Изучение острой и хронической токсичности является обязательным этапом исследования новых лекарственных средств, позволяет оценить опасность веществ для здоровья в условиях кратковременного действия и определить класс токсичности и широту терапевтического действия. Именно поэтому целью работы было изучить острую и хроническую токсичность кардиопрепарата «Бендамин», в частности определения толерантных, токсичных и средне-смертельных доз для лабораторных животных. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с требованиями лечебно-биологического эксперимента по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению равных условий кормления и содержания во время проведения опыта и учета результатов. Острую токсичность препарата «Бендамин» изучали на крысах и мышах при одном пути введения - внутрижелудочного, который предполагается для применения в ветеринарной практике. Целью определения хронической токсичности препарата «Бендамин» является выявление вредного воздействия препарата в случае его длительного введения в организм подопытных животных.

При определении острой токсичности кардиопрепарата «Бендамин» определить величину DL₅₀ не удалось, что указывает о низкой токсичности изучаемого средства. Таким образом DL₅₀ препарата при внутрижелудочном введении белым мышам является больше 5000 мг/кг м. т.

Препарат «Бендамин» после введения в желудок белым мышам и крысам в максимально допустимом количестве не вызывает клинических признаков отравления и отклонений в поведении. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, Бендамин, при внутрижелудочном введении, по степени опасности относится к 4 классу токсичности - малотоксичные вещества.

В течение периода исследований по определению хронической токсичности препарата «Бендамин» возможных изменений в поведении подопытных животных не наблюдали. Следует отметить о незначительном угнетении состоянии организма крыс опытной группы, получавших 10-ти кратную дозу препарата.

В опытной группе крыс, которым вводили препарат в 10-тикратной дозе, установлено угнетение протеинсинтезирующей и дезинтоксикационной функции печени. Также установлены нарушения функционального состояния печени, на что указывает повышение активности аминотрансфераз в их крови.

Ключевые слова: ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, БЕНДАМИН, КРЫСЫ, МЫШИ, КРОВЬ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Стекольников А. А.* Болезни собак и кошек. Комплексная диагностика и терапия. Учебное пособие / А. А. Стекольников, Р. М. Васильев, Н. В. Головачева. М.: СпецЛит. – 2013. – 925 с.
2. *Вархоляк І. С.* Застосування лікарських препаратів при патологіях серця і судин у собак та кішок / І. С. Вархоляк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2016. – Т. 18, № 3(71). – С. 261–265
3. *Болезни собак: справочник / А. Д. Белов, Е. П. Данилов, И. И. Дукур [и др.] // М.: Агропромиздат, 1990. – 368 с.*
4. *Мартин М., Коркорзн Б.* Карднореспираторные заболевания собак и кошек / Пер. с англ. С. Л. Черятникова. – М.: «Аквариум Принт», 2014. – 496 с.
5. *Козловская Н. Г.* Породная предрасположенность собак и кошек к кардиологическим заболеваниям / Н. Г. Козловская // Российский ветеринарный журнал. 2013. - № 6. - с. 32-35.

6. Varkholiak I. S. Determination of acute toxicity of “Bendamin” drug in laboratory animals / I. S. Varkholiak, B. V. Gutyj // *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. – 2018. – Т. 20, № 92. – P. 209–212.
7. Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T” / V. B. Todoriuk, V. M. Hunchak, B. V. Gutyj et al. // *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. – 2018. – Vol. 1(1). – P. 3–9.
8. Research on acute and chronic toxicity of the experimental drug Amprolinsyl / B. Gutyj, I. Khariv, V. Binkevych et al. // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 41–45.
9. Study of acute and chronic toxicity of ‘injectable mevesel’ investigational drug / B. Gutyj, M. Paska, N. Levkivska et al. // *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytskyi Melitopol State Pedagogical University*. – 2016. – Vol. 6(2). – P. 174–180.
10. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак / Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 527 с.

References

1. Stekol'nikov, A. A., Vasil'ev, R. M., & Golovacheva, N. V. (2013). *Bolezni sobak i koshek. Kompleksnaja diagnostika i terapija. Uchebnoe posobie*. M.: SpecLit (in Russian)
2. Varkholiak, I. S. (2016). Zastosuvannia likarskykh preparativ pry patolohiiakh sertsia i sudyn u sobak ta kishok. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S. Z. Gzhytskoho. Serii: Veterynarni nauky*, 18, 3(71), 261–265 (in Ukrainian).
3. Belov, A. D., Danilov, E. P., & Dukur, I. I. (1990). *Bolezni sobak: spravochnik*. M.: «Agropromizdat» (in Russian).
4. Martin, M., & Korkorzn, B. (2014). *Kardnorespiratornye zabojevanija sobak i koshek*. Per. s angl. S.L. Cherjatnikova. M.: «Akvarium Print» (in Russian).
5. Kozlovskaja, N. G. (2013). Porodnaja predraspolozhennost' sobak i koshek k kardiologicheskim zabojevanijam. *Rossijskij veterinarnyj zhurnal*, 6, 32–35 (in Russian).
6. Varkholiak, I. S., & Gutyj, B. V. (2018). Determination of acute toxicity of “Bendamin” drug in laboratory animals. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 20(92), 209–212. doi: 10.32718/nvlvet9243
7. Todoriuk, V. B., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Hariv, I. I., Khomyk, R. I., & Vasiv, R. O. (2018). Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 1(1), 3–9. doi: 10.32718/ujvas1-1.01.
8. Gutyj, B., Khariv, I., Binkevych, V., Binkevych, O., Levkivska, N., Levkivskyj, D., & Vavrysevich, Y. (2017). Research on acute and chronic toxicity of the experimental drug Amprolinsyl. *Regul. Mech. Biosyst.*, 8(1), 41–45. doi: 10.15421/021708.
9. Gutyj, B., Paska, M., Levkivska, N., Pelenyo, R., Nazaruk, N., & Guta, Z. (2016). Study of acute and chronic toxicity of ‘injectable mevesel’ investigational drug. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytskyi Melitopol State Pedagogical University*, 6(2), 174–180. doi: 10.15421/201649.
10. Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., & Patereha, I. P. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv*. L.: Triada plus (in Ukrainian).
11. Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S. B., & Khrapak, V. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metodychni rekomendatsii*. Pid red. O. V. Stefanova. K.: Avitsenna (in Ukrainian).

Рецензент – М. І. Жила, д. вет. н., доцент, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.