

ГІГІЄНА ТВАРИН, ВЕТЕРИНАРНА САНІТАРІЯ, ЯКІСТЬ І БЕЗПЕКА ПРОДУКТІВ ТВАРИННИЦТВА

УДК 619:636.2:615.9:577.15:546.48

СУБХРОНІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ ФЛОРИКОЛУ НА ЩУРАХ ПРИ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

В. П. Музика, к.вет.н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, м. Львів

Проведено досліді з оцінки токсичності препарату «Флорикол» в умовах субхронічного досліді при щоденному внутрішньом'язовому введенні щурам протягом 14-ти діб.

З врахуванням даних з динаміки приросту маси тіла, результатів визначення вагових коефіцієнтів органів, гематологічних і біохімічних показників, а також дослідження внутрішніх органів встановлено, що згаданий вище препарат у дозі 420 мг/кг є токсичною; доза 210 мг/кг – пороговою і доза 84 мг/кг – недіючою при щодобовому внутрішньом'язовому введенні «Флориколу» протягом 14-ти діб.

Ключові слова: хлорикол, щури, внутрішньом'язове введення.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Резистентність збудників інфекційних захворювань до антибіотиків досі є актуальною проблемою у ветеринарній медицині. Ефективність багатьох антибактеріальних препаратів, що традиційно застосовуються для лікування тварин на інфекційні захворювання, знижується через зростаюче поширення стійких штамів мікроорганізмів. Фактором, що сприяє виникненню резистентності є, в першу чергу, необґрунтовані нерациональна антибіотико-терапія. Це недотримання термінів лікування, неправильне дозування препарату, часом невиправдана заміна одного антибіотику на інший, одночасне застосування препаратів-антагоністів, тощо. Саме тому, впровадження у практику ветеринарної медицини нових комбінованих антимікробних ветеринарних препаратів є одним із ефективних шляхів боротьби із антибіотикорезистентністю мікроорганізмів [1-4]. Для профілактики та лікування бактерійних інфекцій великої рогатої худоби і свиней розроблено новий препарат «Флорикол».

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Важливим етапом до клінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів є токсикологічні дослідження, які починають із гострого досліді і вивчення субхронічної токсичності. На першому етапі токсикологічних досліджень було ретельно і детально досліджено токсичність «Флориколу» в умовах гострого досліді при різних шляхах введення препарату в організм тварин. За цих умов одержано інформацію щодо небезпеки досліджуваної речовини в умовах короткотривалих досліджень та перспективи проведення подальших випробувань. До того ж було встановлено, що при пероральному введенні щурам і мишам самцям значення DL_{50} «Флориколу» складають, відповідно, 3916 ± 379 і 9150 ± 534 мг/кг маси тіла. У відповідності із загальноновизнаною гігієнічною класифікацією ГОСТ 12.1.007-76 «Флорикол» відноситься до 3 класу небезпеки. Препарат проявляє вищу токсичність для щурів, у порівнянні з мишами. При підшкірному введенні

щурам-самцям значення середньо смертельної дози «Флориколу» дорівнює 4333 ± 412 мг/кг; при внутрішньом'язовій ін'єкції щурам-самцям DL_{50} складає $4083 \pm 3754083 \pm 375$ мг/кг. Препарат децю менш токсичний при парентеральному введенні, у порівнянні з внутрішньошлунковим, що, можливо, пов'язано з його депонуванням і поступовим вивільненням із місця ін'єкції в першому випадку. Однак необхідно було оцінити токсичність препарату в умовах багаторазового введення [5-6].

Поставлене завдання. Мета дослідження – визначення токсичності препарату «Флорикол» розчин - для ін'єкцій. Згаданий препарат призначений для лікування тварин з бактерійними інфекціями великої рогатої худоби та свиней в умовах субхронічного досліді при щодобовій внутрішньом'язовій ін'єкції щурам упродовж 14-ти діб.

Матеріал та методи досліджень. Організація проведення досліджень спрямована на вирішення поставленої мети і базується на загальних принципах організації досліджень щодо вивчення токсичних властивостей речовин у субхронічному досліді на лабораторних тваринах.

Дослідженнями було встановлено, що препарат володіє токсичністю для щурів, порівняно з мишами. З врахуванням цього для під гострого досліді використовувалися щури, як чутливіші об'єкти до досліджуваного препарату. Крім цього, від щурів можна отримати більшу кількість біологічного матеріалу, легше проводити спостереження, що є важливим при проведенні досліді. Препарат вводили внутрішньом'язово, так як «Флорикол» рекомендовано для застосування двома шляхами введення (внутрішньом'язово і підшкірно). Значення LD_{50} в обох випадках практично не відрізняється між собою. Введення препарату проводили щоденно протягом 14 діб. При розрахунку доз для проведення досліді, враховували те, що вони повинні бути в межах доз - від підпорогових до субтоксичних та токсичних. Виходячи з цього за відправну точку використовували значення DL_{50} (4200 мг/кг), встановлене при

внутрішньом'язовій ін'єкції, і кратні дози становили 1/10; 1/20 і 1/50 від DL₅₀, відповідно 420; 210 і 84 мг/кг маси тіла. При введенні «Флориколу» препарат розводили сумішшю (1:1) води для ін'єкцій і ПЕГу-400. Внутрішньом'язові ін'єкції проводили з внутрішнього боку стегна, по чергово з однієї і другої сторони.

Контрольній групі тварин із 10 щурів з аналогічною масою і статтю щоденно вводили внутрішньом'язово воду для ін'єкцій з додаванням ПЕГ-400 (1:1). Протягом усього періоду ін'єкції препаратів щурам спостерігали за загальним станом і поведінкою тварин, можливою їх загибеллю, прийомом корму та води. До того ж щоденно проводили зважування щурів. На закінчення досліду через одну добу після останнього введення препарату 10 тварин із кожної групи здійснювали евтаназію і відбирали проби крові (з і без антикоагулянта) для визначення гематологічних і біохімічних показників. Основні показники периферичної крові щурів, лейкограму визначали загальноновизначеними методиками. Крім того, проводили дослідження органів (печінки, легень, нирок, серця, селезінки, м'язової тканини з місця введення), проби яких відбирали у 5 щурів із кожної групи.

Результати досліджень та їх обговорення.

При ін'єкції «Флориколу» в найбільш високій дозі, тобто 420 мг/кг, у період між 3-5 добою після початку досліду загинули 3 щури. Приблизно після другої-третьої ін'єкції в дослідних тварин виявили пригнічення та діарею. Відповідні клінічні симптоми в меншій мірі спостерігалися і в інших тварин даної групи, які до закінчення досліду залишилися живими. При патологоанатомічному розтині щурів, що загинули у шлунку і тонкому кишечнику виявлено велике нагромадження газів; патологічних змін у інших органах не встановлено.

У 3 щурів, які отримали «Флориколу» у нижчій дозі, тобто 210 мг/кг, до закінчення досліду (після десятої ін'єкції препарату) теж відзначаємо незначне пригнічення, однак порівняно з щурами, які входили в групу з дозою 420 мг/кг, його можна було виявляти тільки при значному спостереженні за тваринами і проявлялось періодично протягом дня.

Упродовж усього періоду ін'єкції «Флориколу» в групі з дозою 84 мг/кг загибелі щурів і клінічних ознак інтоксикації не спостерігали. Тварини були активні, прийняття корму і води залишалися без змін порівняно з періодом до введення препарату і контрольними тваринами.

За зовнішніми клінічними ознаками і при пальпації місця введення «Флориколу» не викликав подразнювальної дії навіть у високих дозах (це підтвердилось на патологоанатомічному розтині щурів).

Одним із об'єктивних показників перенесення лікарських засобів є динаміка приросту маси

тіла. При введенні «Флориколу» в двох досліджених дозах 420 і 210 мг/кг, відносний приріст маси тіла був вірогідно нижчий порівняно із контрольною групою і становив відповідно 106,27±2,45 і 129,97±2,03 (t=7,02 і t=3,87) (150,75±4,68 % у контролі).

До закінчення введення препарату відносний приріст маси тіла у щурів, які отримували «Флориколу» у дозі 84 мг/кг, був однаковим із контрольною групою (146,56±2,60 проти 150,75±4,68 %).

Отже, аналіз наведених даних дозволяє стверджувати, що препарат має негативний вплив на динаміку приростів у щурів при щоденній ін'єкції в дозах 420 і 210 мг/кг упродовж 14 діб; доза 84 мг/кг залишилася недіючою в даному відношенні.

Масові коефіцієнти органів. Введення «Флориколу» у верхній тестованій дозі призвело до вірогідної зміни відносної маси печінки, нирок, головного мозку, і сім'яників (52,56±2,39; 8,63±0,27; 7,51±0,18 і 12,58±0,19 проти відповідних контрольних значень 40,90±1,42; 7,10±0,19; 6,23±0,16 і 10,97±0,32). «Флориколу» у дозах 210 і 84 мг/кг не викликали змін масових коефіцієнтів досліджуваних органів. Зокрема, відносна маса печінки, нирок, селезінки та легень у щурів, яким вводили «Флориколу» у дозах 210 і 84 мг/кг, становила відповідно 44,35±0,80 і 40,39±0,97; 7,54±0,23 і 6,90±0,17; 4,19±0,25 і 3,79±0,25; 6,89±0,26 і 6,36±0,35, порівняно відповідних контрольних значень 40,90±1,42; 7,10±0,19; 4,14±0,31 і 7,17±0,23 (у всіх випадках p ≥ 0,05).

Гематологічні показники. Встановлено, що у 14 показників крові проведена вичерпна оцінка впливу досліджуваного препарату при багатократному введенні.

Аналізуючи зміни, що стосуються показників у щурів, які отримали препарат у найвищій дозі – 420 мг/кг, можна стверджувати: виявили зниження гематокриту (30,94±1,96 проти 39,11±0,63%), рівня гемоглобіну (104,57±5,67 проти 123,90±1,95 г/л) і кількості еритроцитів (5,58±0,32 проти 7,16±0,13 (10¹²/л)); підвищення вмісту гемоглобіну в еритроциті (18,70 проти 16,98) і середнього об'єму еритроцитів (58,04±0,46 проти 53,85±0,48 мкм³); зниження показника анізоцитозу еритроцитів (13,94±0,13 проти 14,87±0,14%). Очевидно, еритропенія і стала причиною зниження гематокриту і анемії; в той же час як збільшення вмісту гемоглобіну в еритроциті було вже компенсаторним явищем.

У лейкограмі виявлено збільшення відносної кількості моноцитів і зниження відносної кількості лімфоцитів. Решту показників не відрізнялися від контрольної групи тварин і показників фізіологічної норми для даного виду тварин.

Традиційно функціональний стан печінки оцінюють за такими показниками, як рівень

білірубину, активність аспартат- і аланінаміно-трансфераз (АСТ і АЛТ), коефіцієнт Рітіса та інші.

У даному випадку при введенні «Флориколу» у верхній дозі вірогідно змінювались тільки рівень прямого білірубину ($0,89 \pm 0,18$ проти $3,05 \pm 0,22$ мкмоль/л); жодний із вказаних показників не підлягав значним статистичним змінам. Так, при введенні «Флориколу» в дозі 420 мг/кг рівень загального білірубину становив відповідно $11,40 \pm 1,05$ проти контрольного значення $11,40 \pm 0,37$ мкмоль/л. Активність «печінкових» ферментів АСТ і АЛТ у щурів, яким «Флорикол» вводили в даній дозі, становив $168,43 \pm 5,32$ і $52,86 \pm 1,32$ проти відповідних контрольних значень $160,70 \pm 9,13$ і $47,10 \pm 2,17$ Е/л ($p \geq 0,05$).

Показники функції печінки, які аналізували в даному досліді, не змінювались при введенні «Флориколу» в нижчих дозах 210 і 84 мг/кг.

Із врахуванням наведених даних можна прийти до висновку, що багаторазова внутрішньом'язова ін'єкція препарату не викликала суттєвого впливу на функцію печінки, в певній мірі вона була порушена тільки при введенні препарату в дозі 420 мг/кг (виходячи із змін рівню прямого білірубину).

Виходячи з даних, які характеризують функціональний стан нирок, у даному випадку вміст сечовини і креатиніну, очевидно, що при введенні «Флориколу» в трьох тестованих дозах концентрація сечовини становила, відповідно, $7,81 \pm 0,45$; $7,39 \pm 0,32$ і $7,41 \pm 0,24$ порівняно з контрольним значенням $8,23 \pm 0,34$ ммоль/л; вміст креатиніну становила $41,14 \pm 1,74$; $40,80 \pm 1,85$ і $42,60 \pm 1,08$ проти контрольного показника, що був $45,10 \pm 0,87$ мкмоль/л (у всіх випадках $p \geq 0,05$). Результати досліджень вказують на відсутність негативного впливу «Флориколу» на функцію нирок у форматі даного досліді.

Дані за результатами біохімічних досліджень вказують на те, що введення «Флориколу» в дозах 420 і 210 мг/кг призводило до змін вмісту загального білка в сироватці крові ($53,71 \pm 2,11$ і $60,00 \pm 0,84$, в порівнянні з $63,30 \pm 0,62$ г/л у контрольній групі; $p \leq 0,05$). Крім цього, в результаті введення «Флориколу» у дозах 420 і 210 мг/кг знизилась активність лужної фосфатази ($151,57 \pm 8,93$ і $248,40 \pm 22,08$ проти $404,70 \pm 36,86$ О/л у контролі) і альфа-амілази (тільки у верхній дозі) ($392,71 \pm 23,97$ проти $502,00 \pm 22,43$ О/л у контрольній групі).

При макроскопічному дослідженні печінки, легень, нирок, серця, селезінки та м'язової тканини із місця ін'єкцій після введення «Флориколу» в трьох дозах відзначено наступне:

Печінка нормального вигляду. Має молочно-шоколадний колір, темніші ділянки тканини відповідають центральним зонам дольок, крово-

носні судини невидимі. Легені пористої, губчатої структури біло-рожевого кольору. Нирки мають характерний темно-червоний колір, щільної консистенції.

Серце щурів має темно-червоний колір і форму неправильного конусу. Добре видні протоки артеріальних і венозних судин. Селезінка має блискучу поверхню темно-червоного кольору з сіруватим відтінком. Зовнішня поверхня селезінки гладка і випукла. М'язова тканина із місця введення без видимих змін. Тканина рожевого кольору, без крововиливів. При багаторазовій ін'єкції «Флориколу» протягом 14 діб клінічні ознаки токсичної дії препарату, в основному, мали місце при введенні його у найвищій тестованій дозі. Вони проявлялися у вираженій формі: спостерігали загибель щурів, і клінічні симптоми інтоксикації. До закінчення досліді щури практично не набирали у масі. Виходячи з аналізу гематологічних і біохімічних показників можна стверджувати, що в токсикодинаміці «Флориколу» на перший план виступають зміни крові (еритропенія, анемія тощо).

Введення «Флориколу» в дозі 420 мг/кг призводило до статистично вірогідної зміни масових коефіцієнтів печінки і нирок. Однак із врахуванням відсутності змін активності «печінкових» ферментів, а також вмісту сечовини і креатиніну в сироватці крові впливає, що функції цих органів у значній мірі не порушені. Збільшення відносної маси печінки і нирок було зворотнім у відповідь на велике навантаження чужорідною речовиною.

У результаті проведених досліджень можна стверджувати: «Флорикол» у дозі 420 мг/кг (1/10 від DL_{50}) є токсичним; у дозі 210 мг/кг (1/20 від DL_{50}) є пороговою; а доза 84 мг/кг (1/50 від DL_{50}) є підпороговою.

Перспектива досліджень із даного напрямку. Досліджена субхронічна токсичність препарату «Флориколу» – розчин для ін'єкцій для лікування тварин з бактеріальними інфекціями великої рогатої худоби і свиней на лабораторних тваринах при щоденній внутрішньом'язовій ін'єкції щурам протягом 14 діб. Результати проведених досліджень буде використано для розробки та впровадження у практику ветеринарної медицини нового комбінованого препарату.

Висновки. З врахуванням даних з динаміки приросту маси тіла, результатів визначення масових коефіцієнтів органів, гематологічних і біохімічних показників, а також дослідження органів, можна прийти до висновку, що «Флорикол» у дозі 420 мг/кг є токсичним препаратом; доза 210 мг/кг – порогова і доза 84 мг/кг – підпорогова при щодобовій внутрішньом'язовій ін'єкції «Флориколу» щурам протягом 14 діб.

Список використаної літератури:

- 1 Музика В.П., Стецько Т.І., Пашковська М.В. Ефективність антимікробних препаратів при лікуванні свиней, хворих на респіраторні захворювання бактеріальної етіології // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – 2008. – Вип. 9, № 4. – С. 266–271.
2. Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, 30-31 травня 2012 року, м. Суми / ред. М.Д. Чемич, В.М. Козько та ін. – Суми: Сумський державний університет, 2012. – 104 с.
3. Литвин В.П., Поліщук В.В., Гомзиков О.М. Вітчизняні препарати для профілактики і лікування гострих респіраторних захворювань тварин і птиці.// Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – 2005. – Вип. 6, № 3,4. – С. 163–169.
4. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В.Ф. Ковалёв, И.Б. Волков, Б.В. Виолин и др. – М.: Агропромиздат, 1988. – 223 с.
5. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Пате-рега та ін.; За ред. І.Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 152 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2005. – С. 515–531.

Музыка В.П. Субхроническая токсичность флориколу на крысах при внутримышечном введении

Проведены исследования по оценке токсичности препарата Флорикол в условиях субклинического опыта при ежедневном внутримышечном введении крысам в течении 14 суток.

Учитывая данные динамики увеличения массы тела, результатов определения весовых коэффициентов органов, гематологических и биохимических показателей, а также исследования внутренних органов. Установлено, что доза 420 мг/кг является токсической; доза 210 мг/кг – пороговой и доза 84 мг/кг – недействительной при ежедневном внутримышечном введении крысам в течении 14 суток.

Ключевые слова: флорикол, крысы, внутримышечное введение.

Muzyka V.P. Florikol subchronic toxicity in rats when administered intramuscularly

The tests on evaluation of Floricol toxicity under conditions of sub-chronic test at daily intramuscular administration during 14 days were conducted.

Taking into account data on dynamics of weight gain, results of determination of weight coefficients of organs, hematological and biochemical indices and also tests of internal organs it was determined that abovementioned medicinal product in dose of 420 mg/kg is toxic; dose of 210 mg/kg is liminal one, and dose of 84 mg/kg is not effective at daily intramuscular administration of Floricol during 14 days.

Keywords: floricol, rats, intramuscular injection.

Дата надходження в редакцію: 22.01.2013 р.

Рецензент: д.вет.н., професор Т.І. Фотіна

УДК 619:614.31:638.16

ВИВЧЕННЯ НАЯВНОСТІ ЗАЛИШКІВ ПЕСТИЦИДІВ В БДЖОЛАХ ТА БДЖОЛИННОМУ РОЗПЛОДІ НА ПАСІКАХ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Г. А. Скрипка, аспірант, Сумський національний аграрний університет

Наведено результати досліджень бджіл та бджолиного розплоду, зібраних на пасіках Одеської області на наявність залишкових кількостей хлор- та фосфорорганічних пестицидів, а саме ГХЦГ (та його ізомери), ДДТ (та його метаболіти), хлорофос, карбофос, метафос, ДДВФ, базудин. Результати свідчать, що акумуляція хлорорганічних пестицидів у бджолах та розплоді не залежить від сезону відбору зразків і знаходиться на майже однаковому рівні. Наявність залишків фосфорорганічних пестицидів виявлено не було.

Ключові слова: медоносні рослини, мед, бджоли, бджолиний розплід пестициди.

Постановка проблеми в загальному вигляді. В останній час дуже актуальною є тема техногенного забруднення оточуючого середовища. Через надмірне й нерозумне втручання лю-