

УДК 636.2:619:618:615.281.9

## ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ЦЕФТІОКЛИН» В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Фотіна Т. І., Левченко А.Г.

Сумський національний аграрний університет

*Для лікування маститів у ВРХ запропонований анимікробний препарат у вигляді емульсії для інєкцій «Цефтіоклін». Проведено доклінічні дослідження по визначенню гострої токсичності цього препарату з використанням лабораторних тварин (білих мишей).*

**Ключові слова:** «Цефтіоклін», білі миші, гостра токсичність

**Вступ.** Не дивлячись на те, що протягом останніх 40 років як в нашій країні, так і за кордоном, ведуться активні наукові і практичні розробки з проблеми зниження захворюваності молочних корів на мастит, ця хвороба залишається однією з найпоширеніших серед ВРХ і завдає великих збитків тваринництву. До даного часу не сформовані раціональні підходи щодо використання антимікробних речовин в залежності від ступеню ураження молочних стад маститом, а також оптимальний алгоритм його фармакопрофілактики.

Молоко та продукти, що виготовлені з нього займають одне з провідних місць у харчуванні людей. Тому молоко повинно відповідати високим вимогам не тільки за вмістом поживних речовин необхідних для забезпечення життєдіяльності організму, а й за санітарно-гігієнічними нормами і показниками.

Антибіотики та інші лікарські засоби відносяться до хімічних забруднювачів, їх потрапляння у молоко і молочні продукти не допускається, але мастит, потребує в більшості випадків лікування антибіотиками, які на досить тривалий час залишаються в організмі тварини, і виділяються з молоком. Була запропонована експериментальна серія, нового антимікробного препарату у формі емульсії для ін'єкцій, з торговою маркою «Цефтіоклін» для лікування маститів. Цей препарат належить до класу малотоксичних сполук і швидко виводиться з організму тварини. Застосування препарату у вигляді емульсії для ін'єкцій забезпечує індивідуальне дозування, зменшує вплив на організм тварини активно діючої речовини препарату (цефтіоклін гідро хлорид 5 %).

Визначенню токсичності препаратів у молоці та молочних продуктах нині приділяють велику увагу. Прямую небезпеку для споживача представляє молоко і виготовлені з нього продукти, які містять залишкові кількості хіміотерапевтичних засобів, мікотоксини, токсичні концентрації важких металів та інші речовини, які можуть викликати порушення життєдіяльності

живого організму. Відповідно до чинних медико-біологічних та санітарних вимог щодо продовольчої сировини і харчових продуктів у молоці та молочних продуктах вміст токсинів у молоці не допускається, оскільки токсини можуть спричиняти хронічні та гострі отруєння [1, 3, 5].

Одним з методів дослідження є доклінічне вивчення гострої токсичності лікарських засобів на білих мишах. Для проведення таких досліджень запропоновані методи Г. Кербера (1931), Г. Першина (1939, 1950), Б. Бернеса та Л. Шлоссера (1957), В. Б. Прозоровського (1962, 1998), Б. М. Штабського (1980). Для встановлення середньосмертельної дози (концентрації) та її похибки запропоновані різноманітні статистичні методи, які відрізняються один від одного за обсягом обчислень, але можуть давати дуже близькі результати.

Г. Кербер розробив метод вирахування  $DL_{50}$  ( $DE_{50}$ ), який не потребує графічного зображення характерної кривої. Для вирахування  $DL_{50}$  ( $DE_{50}$ ) за Г. Кербером використовуються безпосередні результати експерименту. У кожній групі повинно бути однакове число тварин. Г. Кербер вважає достатнім, щоб кожна група складалася із 6 тварин. Інтервал між досліджуваними дозами при використанні методу Г. Кербера не обов'язково повинен бути однаковим. Достатньо, щоб було досліджено всього 4 – 5 доз, які включають, з одного боку, дозу, що не викликає загибелі (ефекту) ні в однієї тварини в групі, та, з другого – дозу, яка викликає загибель (ефект) у всіх тварин групи [2, 4].

Мета роботи: визначення на лабораторних тваринах параметрів середньосмертельних доз препарату «Цефтіоклін». В залежності від кількості введеного препарату «Цефтіоклін» визначити середньосмертельну ( $DL_{50}$ ) дозу та основні параметри гострої токсичності, використовуючи методи Г. Кербера (1931) та Г. Першина (1939, 1950).

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводились в лабораторії кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва на базі Сумського національного аграрного університету. Для визначення токсичності «Цефтіоклін» вводили піддослідним лабораторним тваринам внутрішньошлунково, внутрішньоочеревинно та підшкірно.

Гостру токсичність препарату «Цефтіоклін» визначали згідно з «Методичними рекомендаціями доклінічних досліджень лікарських засобів» та «Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів». Після введення препарату спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому оцінювали загальний стан піддослідних мишей, їх живу вагу, стан сечовиділення, акт дефекації, поведінкові реакції, споживання корму та води, стан волосяного покриву та слизових оболонок, ритм і частоту дихання, час виникнення та характер і ступінь токсичної дії, перебіг, час загибелі тварин або покращення загального стану. Визначали середньосмертельну ( $DL_{50}$ ) дозу та основні параметрів гострої токсичності, використовуючи методи Г. Кербера (1931) та Г. Першина (1939, 1950).

Визначення середньосмертельних доз препарату методом Г. Першина проводили за формулою:

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a + b) \cdot (m - n)]}{200}$$

де: a і b – величини суміжних доз; m і n – відповідні цим дозам частоти смертельних наслідків у відсотках.

Визначення середньосмертельних доз препарату за Г. Кербером:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (z d)}{m}$$

де:  $DL_{100}$  ( $DE_{100}$ ) – доза речовини, яка викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин; d – інтервал між кожними двома суміжними дозами; z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або у котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз; m – число тварин у кожній групі.

**Результати досліджень.** Досліди по визначенню гострої токсичності препарату «Цефтіоклін» при внутрішньошлунковому введенні проводили на 8 - тижневих білих мишах масою 20 г (відхилення в масі  $\pm 1$ г), n=7.

В першій серії досліду було використано чотири групи білих мишей, яких підбирали за принципом аналогів (4 дослідних і 1 контрольна) по 7 голів у кожній. 5 % розчин «Цефтіоклін» вводили зранку натщесерце, внутрішньошлунково, одноразово за допомогою шприца з'єднаного з зондом у дозах 0,1; 0,4, 0,7 та 1,0 мл препарату на одну тварину. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. При визначенні гострої токсичності препарату «Цефтіоклін» при внутрішньошлунковому введенні за Г. Першиним і Г. Кербером при використанні доз 0,1; 0,4; 0,7 та 1 мл на голову, летальних випадків не спостерігали. Введення препарату не викликало симптомів отруєння та відхилень у поведінці тварин.

На наступному етапі визначення гострої токсичності препарат вводили в черевну порожнину. Для досліду підбрали 6 груп білих мишей по 10 голів у кожній. «Цефтіоклін» вводили у дозах від 0,7 до 1,2 мл на 1 голову.

Результати по визначенню гострої токсичності препарату «Цефтіоклін» при внутрішньочеревному введенні білим мишам представлені за Г. Першиним та Г. Кербером наведені в таблицях 1 і 2 відповідно.

Таблиця 1

Група	1	2	3	4	5	6
Дози препарату, мл/гол.	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
Результати: загинуло/вижило	0/10	1/9	2/8	4/6	6/4	10/0
Відсоток тварин, які загинули	0	10	20	40	60	100
a + b		1,5	1,7	1,9	2,1	2,3
m - n		10	10	20	20	40
(a + b) • (m - n)		15	17	38	42	92

$$DL_{50} = \frac{15+17+38+42+92}{200} = \frac{204}{200} = 1,02$$

Таблиця 2

Дози препарату, мл/голову	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
Вижило, тварин	10	9	8	6	4	0
Загинуло, тварин	0	1	2	4	6	10
z		0,5	1,5	3,0	5,0	8,0
d		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
z d		0,05	0,15	0,3	0,5	0,8

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (z d)}{m} = 1,2 - \frac{0,05+0,15+0,3+0,5+0,8}{10} = 1,02$$

Гостру токсичність «Цефтіоклін» при одноразовому підшкірному введенні вивчали на статевозрілих білих мишах обох статей масою 20 г, віком 8 тижнів.

Тваринам вводили «Цефтіоклін» в дозах: 0,1; 0,12; 0,14; 0,16; 0,18 та 0,2 мл на голову. Кожну дозу препарату випробовували на 10 мишах.

При підшкірному введенні препарату «Цефтіоклін» в діапазоні доз від 0,1 до 0,2 мл на голову з інтервалом між дозами 0,02 мл максимальною дозою «Цефтіоклін», яка переносилася мишами була 0,1 мл голову ( $LD_0$ ). Доза 0,2 мл на голову є абсолютно смертельною і відповідає  $LD_{100}$ .

Результати по визначенню гострої токсичності препарату «Цефтіоклін» на білих мишах при підшкірному введенні представлені у таблицях 3,4 відповідно за Г. Першиним та Г. Кербером.

Таблиця 3.

Дози препарату, мл/гол.	0,1	0,12	0,14	0,16	0,18	0,2
Результати: загинуло/вижило	0/10	1/9	3/7	4/6	8/2	10/0
Відсоток тварин, які загинули	0	10	30	40	80	100
a + b	0,22    0,26    0,3    0,34    0,38					
m - n	10    20    10    40    20					
(a + b) • (m - n)	2,2    5,2    3    13,6    7,6					

$$DL_{50} = \frac{2,2+5,2+3+13,6+7,6}{200} = \frac{31,6}{200} = 0,158$$

Таблиця 4.

Дози препарату, мл/голову	0,1	0,12	0,14	0,16	0,18	0,2
Вижило, тварин	10	9	7	6	2	0
Загинуло, тварин	0	1	3	4	8	10
z	0,5    2    3,5    6    9					
d	0,02    0,02    0,02    0,02    0,02					
z d	0,01    0,04    0,07    0,12    0,18					

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (z d)}{m} = 0,2 - \frac{0,01+0,04+0,07+0,12+0,18}{10} = 0,158$$

### Висновки.

1. Середньосмертельну дозу ( $LD_{50}$ ) препарату «Цефтіоклін» при введенні в шлунок не вдалося встановити, тому що введення препарату у максимально допустимій для білих мишей кількості не викликало симптомів отруєння та відхилень у поведінці тварин. Згідно класифікації речовин за токсичністю це

дозволяє віднести його до препаратів IV класу небезпеки (малотоксичні) – небезпечні речовини (ГОСТ 12.1.007-76).

2. При внутрішньочеревному введенні препарату «Цефтіоклін» LD<sub>50</sub> становило 1,02 мл на голову (тобто 0,051 г діючої речовини на голову) і викликало певні симптоми отруєння та відхилення у поведінці тварин, що свідчить про його малотоксичність і згідно класифікації речовин за токсичністю дозволяє віднести його до препаратів IV класу небезпеки – небезпечні речовини (ГОСТ 12.1.007-76).

3. Результати визначення гострої токсичності препарату «Цефтіоклін» при підшкірному, введенні білим мишам проведені нами двома способами повністю збігаються. LD<sub>50</sub> при цьому становить 0,158 мл на голову.

4. Препарат «Цефтіоклін» належить до IV класу токсичності згідно ГОСТ 12.1.007-76. тобто відноситься до малотоксичних речовин при введенні як у шлунок, так і внутрішньочеревинно і підшкірно.

### **Список літератури:**

1. Барбара Якобз. Безопасность продуктов питания в ЕС. // Продукты и ингредиенты. – К. – 2005. - № 7 (16). – С. 64.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001.
3. Касянчук В. Сучасні міжнародні вимоги щодо безпеки харчових продуктів // Вет. мед. України. – 2000. - №5. – С. 18-19.
4. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. Львів, 2006. – С. 136 – 165.
5. Новожицька Ю. Щодо державного моніторингу залишкових кількостей токсикантів у продуктах тваринного походження // Вет. мед. України. – 2002. - № 4. - С. 27-29.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА "ЦЕФТИОКЛИН" В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Фотина Т.И., Левченко А.Г.**

*Для лечения маститов у КРС предложенный антимикробный препарат в виде эмульсии для инъекций «Цефтиоклин». Проведено доклинические исследования по определению острой токсичности этого препарата с использованием лабораторных животных (белых мышей).*

**Ключевые слова:** «Цефтиоклин», белые мыши, острая токсичность

### **DETERMINATION OF ACUTE OF MEDICAL DRUG "CEFTIOCLIN" IN EXPERIMENT.**

**Fotina T.I., Levchenko A.G.**

*The antimicrobial agent in the form of emulsions for injections " Ceftioclin " has been offered to treat cows for mastitis. The preclinical investigation to determine the acute toxicity of this medication using laboratory animals (white mice) has been carried out.*

**Key words:** " Ceftioclin ", white mices, acute toxicity