

З'ЯСУВАННЯ ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ ПРЕПАРАТУ «ТІМТІЛ»

А. В. Березовський, Л. Г. Улько, В. В. Сенча
larisau@ukr.net

Сумський національний аграрний університет,
вул. Г. Кондратьєва, 160, м. Суми, 40021, Україна

У статті наведені результати досліджень фармако-токсикологічних властивостей та оптимальної терапевтичної дози препарату «ТімТіл». Результатами досліджень встановлено, що за застосування препарату «ТімТіл» впродовж 21 доби ймовірних змін у поведінці піддослідних тварин не спостерігалось. За введення препарату в $1/10 DL_{50}$ у тварин знижувалася рухова активність та відмічалось пригнічення. Емоційно-поведінкові реакції білих мишей у дослідних і контрольних групах істотно не відрізнялися. Клінічні показники тварин дослідної та контрольної груп за період досліджень залишався в межах фізіологічної норми. Відзначали незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту. Низький відсоток збільшення загальної маси був у мишей третьої групи, які отримували препарат «ТімТіл» в дозі $1/10 DL_{50}$.

Аналіз гематологічних показників вказував на зниження вмісту гемоглобіну в крові тварин третьої групи. Вміст у крові дослідних і контрольних тварин еритроцитів та лейкоцитів вірогідно не відрізнявся. Встановлено збільшення кількості нейтрофілів і зменшення лімфоцитів у крові з підвищенням дози досліджуваного препарату.

За проведення кон'юнктивальної проби з'ясовано, що «ТімТіл» не виявляє подразнювальної дії на слизову оболонку очей експериментальних тварин. У період проведення досліджень усі тварини залишалися активними, без зменшення маси тіла і видимих ознак відхилення від звичайних поведінкових реакцій.

Отримані результати свідчать, що препарат «ТімТіл» не має алергенної та місцевої подразнювальної дії. Згідно з отриманими даними з вивчення місцевої подразнювальної дії препарату «ТімТіл» за одноразового та тривалого нанесення на шкірний покрив лабораторних тварин, констатували відсутність запальної реакції на місці аплікації, свербіж, виразок і алопеції, товщина шкірної складки не змінювалася.

*У дозі 0,1 мл/кг маси тіла препарат «ТімТіл» є ефективним за лікування білих мишей, заражених культурами *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *C. perfringens*.*

Ключові слова: ПРЕПАРАТ «ТІМТІЛ», ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ТОКСИЧНІСТЬ, БІЛІ МИШІ, КЛІНІЧНИЙ СТАТУС, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА

ELUCIDATION OF PHARMACO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES AND ESTABLISHING OPTIMAL THERAPEUTIC DOSE OF “TIMTIL”

A. V. Berezovsky, L. G. Ulko, V. V. Sencha
larisau@ukr.net

Sumy National Agrarian University,
G. Kondratiev str., 160, Sumy, 40021, Ukraine

The paper presents the results of studies of pharmacy-toxicological properties and the optimal therapeutic dose of “TimTil”. Results of studies found that possible changes in the behavior of the experimental animals were not observed when using the drug “TimTil” within 21 days. With the administration of the drug in $1/10 DL_{50}$ the motor activity of animals decreased and they showed signs of depression. Emotional and behavioral responses of white mice in the experimental and control groups were not significantly different. We noted a slight increase in body weight of experimental and control animals throughout the experiment. The low percentage of increase in the total mass was observed in the third group of mice receiving the drug “TimTil” in

a dose 1/10 DL_{50} . Analysis of hematological parameters indicates insignificant decrease in hemoglobin in the blood of animals of the third group. Contents of erythrocytes and leukocytes in the blood of experimental and control animals were not significantly different. An increase of the number of neutrophils and lymphocytes decreased with increasing doses of study drug.

During the conjunctive sample it was revealed that "TimTil" shows no irritant action on the mucous membrane of the eyes of experimental animals. During the study period all animals remained active without reducing the weight and the visible signs of deviation from the normal behavioral responses.

The results indicate that the drug "TimTil" has no allergenic and local irritant effect. According to data obtained by the study of the local irritant action of the drug "TimTil" the single and long-term application to the skin of laboratory animals stated the absence of on-site application of the inflammatory reaction, itching, ulceration, and alopecia, skinfold thickness did not change.

At a dose of 0.1 ml/kg body weight of the drug "TimTil" is effective in the treatment of white mice infected by cultures *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *C. perfringens*.

Keywords: DRUG "TIMTIL", PHARMACO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES, TOXICITY, WHITE MICE, CLINICAL STATUS, HEMATOLOGICAL PARAMETERS, THE THERAPEUTIC DOSE

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА «ТИМТИЛ»

А. В. Березовский, Л. Г. Улько, В. В. Сенча
larisau@ukr.net

Сумской национальный аграрный университет,
ул. Г. Кондратьева, 160, г. Сумы, 40021, Украина

В статье приведены результаты исследований фармако-токсикологических свойств и оптимальной терапевтической дозы препарата «ТимТил». Результатами исследований установлено, что при применении препарата «ТимТил» в течение 21 сутки вероятных изменений в поведении подопытных животных не выявлено. При введении препарата в 1/10 DL_{50} у животных снижалась двигательная активность и наблюдались признаки угнетения. Эмоционально-поведенческие реакции белых мышей в опытных и контрольных животных существенно не отличались. Отмечали незначительное увеличение массы тела опытных и контрольных животных в течение эксперимента. Низкий процент увеличения общей массы были мышей третьей группы, получавших препарат «ТимТил» в дозе 1/10 DL_{50} . Анализ гематологических показателей свидетельствует о недостоверном снижении содержания гемоглобина в крови животных третьей группы. Содержание в крови опытных и контрольных животных эритроцитов и лейкоцитов достоверно не отличалось. Определено увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества лимфоцитов крови с повышением дозы исследуемого препарата.

При проведении конъюнктивной пробы выяснено, что «ТимТил» не проявляет раздражающего действия на слизистую оболочку глаз экспериментальных животных. В течение периода исследований все животные оставались активными, без уменьшения веса и видимых признаков отклонения от нормальных поведенческих реакций.

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат «ТимТил» не обладает аллергенным и местным раздражающим действием. Согласно полученным данным по изучению местного раздражающего действия препарата «ТимТил» при однократном и длительном нанесении на кожный покров лабораторных животных, констатировали отсутствие на месте аппликации воспалительной реакции, зуда, язв и аллопеций, толщина кожной складки не изменялась.

В дозе 0,1 мл/кг массы тела препарат «ТимТил» является эффективным при лечении белых мышей, зараженных культурами *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *C. perfringens*.

Ключевые слова: ПРЕПАРАТ «ТИМТИЛ», ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ТОКСИЧНОСТЬ, БЕЛЫЕ МЫШИ, КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗА

На сьогодні основою лікування захворювань інфекційної етіології є антимікробна терапія. Найбільш часто з цією метою використовуються препарати, спрямовані проти бактерій — бактерицидні або бактеріостатичні антибіотики. Ці лікарські засоби були розроблені і розробляються, щоби знищувати мікроорганізми, які є або стали патогенними. Однак, впродовж кількох десятиліть «ери антибіотиків» представники мікробної флори продемонстрували здатність швидко пристосовуватися до незвичних, несприятливих для себе умов і, відповідно до законів еволюції та природного відбору, сформували стійкість (резистентність) до антибактеріальних препаратів, поступово призвівши до зниження їх ефективності [1–7].

Цей феномен призвів не тільки до необхідності постійно синтезувати нові препарати і до додаткових витрат на ветеринарне обслуговування, а й до набагато серйозніших наслідків — підвищення захворюваності антибіотикостійкими штамми бактерій, тривалішого лікування та високої летальності тварин внаслідок захворювань, спричинених умовно-патогенною мікрофлорою.

При цьому потрібно враховувати, що несприятливі клінічні наслідки пов'язані не з підвищеною вірулентністю антибіотикостійких мікробів, а з більш пізнім початком адекватної антибактеріальної терапії. Сформована ситуація вимагає від працівників ветеринарної медицини постійного оновлення знань і умінь щодо правильного вибору та раціонального використання антибіотиків.

У зв'язку з цим зростає потреба в розробці нових комбінованих антибактеріальних засобів, до яких не розвинута резистентність у більшості патогенів, які відіграють важливу роль у виникненні та розвитку хвороб тварин.

Метою досліджень було визначити параметри токсичності та оптимальної терапевтичної дози препарату «ТімТіл».

Матеріали і методи

Фармако-токсикологічні властивості препарату «ТімТіл» визначали відповідно до

методик, викладених у монографії «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» [8].

Для досліду з визначення хронічної токсичності препарату за принципом парних аналогів підібрали 80 білих мишей 8–9-тижневого віку, масою 18–20 г, яких розділили на чотири групи по 20 тварин у кожній (три дослідних і одна контрольна).

Мишам I, II і III дослідних груп препарат вводили під шкіру в таких дозах: 0,1 мл/кг (терапевтична), 0,158 мл/кг ($1/50 DL_{50}$) і 0,79 мл/кг ($1/10 DL_{50}$) відповідно. Препарат «ТімТіл» у вищевказаних дозах вводили впродовж 21 доби, вранці в один і той же час. Середньосмертельна доза була визначена під час проведення дослідження гострої токсичності препарату «ТімТіл» на білих мишах за підшкірного введення. IV група тварин була контрольною, у період експерименту їм щодня вводили 0,9 % розчин натрію хлорид у дозі 0,1 мл/кг.

За дослідними тваринами проводили щоденне клінічне спостереження протягом 30 діб, визначаючи клінічний стан, наявність апетиту, стан волосяного покриву і слизових оболонок, поведінкові реакції, рухову активність, нірковий рефлекс, динаміку маси тіла, антитоксичну функцію печінки. Проводили тест «відкрите поле», під час якого мишей поміщали в центральний квадрат прямокутного поля 140×70 см, розділеного на квадрати 10×10 см, де у центрі певної їх кількості в довільному порядку були зроблені отвори у підлозі («нірки»), і фіксували латентний період виходу з нього, при цьому критерієм переходу тварини до іншого квадрату вважали переміщення через лінію, що розділяє квадрати, обох тазових кінцівок. Під час посадки, перед фіксуванням показників, тварин накривали темним ковпаком для заспокоєння на 1 хв., враховували кількість квадратів, куди зайшла тварина (горизонтальна рухова активність), кількість підведень на тазові кінцівки («вертикальна стійка»), кількість «нірок», які обнюхала та в які заглянула тварина, кількість умивань (актів грумінгу), уринацій та дефекацій. Усі тести проводили по три рази. Отримані дані

порівнювали з аналогічними показниками тварин контрольної групи.

Показники динаміки маси тіла визначали методом порівняльної оцінки результатів зважування мишей перед початком і в кінці випробування.

Для визначення впливу досліджуваних доз препарату на організм експериментальних тварин на наступний день після останнього введення препарату відбирали по 10 мишей з кожної групи, яких декапітували під дією легкого ефірного наркозу і в яких відбирали зразки крові для морфологічних і біохімічних досліджень.

Кількість формених елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів) визначали, використовуючи камеру Горяєва. Диференційований підрахунок лейкоцитів здійснювали методом мікроскопічного дослідження 100 клітин у мазках крові, пофарбованих за Романовським Гімза. Гемоглобін визначали гемоглобінціанідним методом. Біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «COBAS-EMIRA». Після розтину відбирали внутрішні органи, зважували і вираховували вагові коефіцієнти їх маси порівняно з тваринами контрольної групи. Від п'яти тварин кожної групи відбирали внутрішні органи для гістологічних досліджень. Матеріал фіксували в 10 % водному розчині формаліну, ущільнювали шляхом заливки в парафін. Виготовлені

гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Результати й обговорення

Протягом періоду досліджень з визначення підгострої токсичності препарату «ТімТіл» ймовірних змін у поведінці піддослідних тварин не спостерігали. У тварин, яким вводили препарат «ТімТіл» в $1/10 DL_{50}$ впродовж 21 доби, дещо знижувалася рухова активність. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій білих мишей після введення препарату «ТімТіл» протягом 21 доби в терапевтичній та $1/50 DL_{50}$ дозах не показало істотного впливу на нервову систему. У тварин, які отримували препарат «ТімТіл» у дозі $1/10 DL_{50}$, знижувалася рухова активність (кількість перейдених квадратів) та реакція огляду (кількість стоячих поз), зменшувалася кількість умивань. Орієнтовно-дослідницька (кількість обнюхування та заглядань) і емоційна (кількість дефекацій та болюсів) реакції не відрізнялися від таких у тварин першої та другої дослідних та четвертої контрольної груп (Табл. 1). Клінічні показники тварин дослідних та контрольної груп за період досліджень залишалися в межах фізіологічної норми. Відзначали незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту.

Таблиця 1

Показники фізіологічного стану і активності білих мишей за 21-добового введення препарату «ТімТіл» ($M \pm m$, $n=20$)

Група тварин / доза препарату	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність
I / терапевтична	задовільний	нірковий рефлекс збережений	$5,38 \pm 0,24$
II / $1/50 DL_{50}$	задовільний	нірковий рефлекс збережений	$5,22 \pm 0,46$
III / $1/10 DL_{50}$	задовільний	нірковий рефлекс збережений	$4,86 \pm 0,32$
IV / контроль	задовільний	нірковий рефлекс збережений	$5,32 \pm 0,34$

Низький відсоток збільшення загальної маси був у мишей третьої групи, які отримували препарат «ТімТіл» в дозі $1/10 DL_{50}$ (Табл. 2).

Аналіз гематологічних показників свідчить про незначне зниження вмісту гемоглобіну

в крові тварин третьої групи, яким вводили препарат у дозі $1/10 DL_{50}$. Встановлено збільшення у крові тварин кількості нейтрофілів і зменшення еозинофілів ($P < 0,05$) та лімфоцитів за підвищення дози досліджуваного препарату (Табл. 3).

Таблиця 2

**Динаміка маси тіла білих мишей
за визначення підгострої токсичності препарату «ТімТіл» ($M \pm m$, $n=20$)**

Група тварин / доза препарату	Маса тіла, г				
	до початку дослідження		в кінці дослідження		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	збільшення загальної маси (%)
I / терапевтична	382,2	19,11 \pm 0,40	399,0	19,95 \pm 0,37	104,40
II / 1/50 DL ₅₀	381,4	19,07 \pm 0,36	390,4	19,50 \pm 0,35	102,36
III / 1/10 DL ₅₀	381,8	19,09 \pm 0,45	383,2	19,15 \pm 0,38	100,37
IV / контроль	381,3	19,07 \pm 0,37	399,0	19,95 \pm 0,32	104,64

Таблиця 3

**Морфологічні показники крові білих мишей
за визначення підгострої токсичності препарату «ТімТіл» ($M \pm m$, $n=10$)**

Показники	Групи тварин/доза препарату			
	I / 0,1 мл/кг	II / 1/50 DL ₅₀	III / 1/10 DL ₅₀	IV / контроль
Гемоглобін, г/л	166,22 \pm 3,64	165,34 \pm 4,26	162,74 \pm 4,77	168,06 \pm 3,82
Еритроцити Т/л	8,3 \pm 0,31	8,2 \pm 0,36	8,1 \pm 0,58	8,3 \pm 0,41
Лейкоцити Г/л	7,2 \pm 0,28	7,2 \pm 0,34	7,3 \pm 0,28	7,1 \pm 0,42
Еозинофіли, %	1,18 \pm 0,03	1,08 \pm 0,02*	1,01 \pm 0,04**	1,19 \pm 0,04
Нейтрофіли, %	30,78 \pm 2,64	32,57 \pm 2,30	35,61 \pm 3,24	29,54 \pm 1,32
Лімфоцити, %	58,96 \pm 3,29	56,24 \pm 3,87	54,83 \pm 2,56	59,54 \pm 3,36
Моноцити, %	0,59 \pm 0,11	0,60 \pm 0,12	0,58 \pm 0,18	0,64 \pm 0,13

Примітка: Різниця вірогідна порівняно з тваринами контрольної групи: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$

За введення препарату в дозі, що відповідає 1/10 DL₅₀, спостерігалася тенденція до порушення функції печінки та нирок. При цьому відзначали підвищення вмісту сечовини на 29,2 % ($P < 0,01$) і активності специфічних для печінки ферментів аланінаміно-трансферази та аспартатаміно-трансферази — на 14,2 % ($P < 0,05$) і 15,2 % відповідно порівняно з контролем. У зв'язку з тим, що однією з причин підвищення рівня активності АлАТ, АсАТ та ЛФ є їх вихід з уражених органів і тканин у кров'яне русло, можна припустити про початок розвитку деструктивних процесів

у гепатоцитах мишей, які отримували препарат «ТімТіл» у дозі 1/10 DL₅₀ мл/кг, оскільки саме у печінці локалізується найбільша кількість аланінаміно-трансферази. Середнє значення цих показників не перевищувало верхніх меж норми для цього виду тварин. Вміст глюкози у крові тварин третьої групи підвищився на 12,7 % щодо контролю і може вказувати на порушення глікоген-синтезуючої функції печінки чи підвищення інтенсивності окиснення вуглеводів. Вміст білка в сироватці крові дослідних тварин достовірно не змінювався (Табл. 4).

Таблиця 4

**Біохімічні показники крові білих мишей
за визначення підгострої токсичності препарату «ТімТіл» ($M \pm m$, $n=10$)**

Показники	Групи тварин / доза препарату			
	I / терапевтична	II / 1/50 DL ₅₀	III / 1/10 DL ₅₀	IV / контроль
Загальний білок, г/л	54,64 \pm 2,36	53,82 \pm 3,64	56,36 \pm 1,54	54,26 \pm 2,18
Сечовина, ммоль/л	5,07 \pm 0,42	5,12 \pm 0,15***	5,40 \pm 0,3**	4,18 \pm 0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,62 \pm 0,28	5,13 \pm 0,24	5,22 \pm 0,46	4,63 \pm 0,34
Лужна фосфатаза, Од/л	272,5 \pm 16,56	268,4 \pm 17,29	284,5 \pm 8,54	264,6 \pm 25,82
АлАТ, Од/л	81,86 \pm 1,44	88,53 \pm 2,54	98,54 \pm 3,26*	86,32 \pm 3,81
АсАТ, Од/л	92,46 \pm 2,48	99,72 \pm 7,24	108,92 \pm 11,29	94,54 \pm 5,33

Дослідження алергенних властивостей за щоденної аплікації препарату на шкіру морських свинок показали відсутність набряку і потовщення шкірної складки на місці нанесення.

Після проведення скарифікаційної проби у тварин дослідних та контрольної груп не виявлено ознак реакцій гіперчутливості негайного типу і гіперчутливості уповільненого типу, що свідчить про відсутність у препараті «ТімТіл» подразнювальної дії на шкіру.

За проведення кон'юнктивальних проб встановлено, що «ТімТіл» не має подразнювальної дії на слизову оболонку очей дослідних тварин. Очевидної реакції кон'юнктиви виявлено не було, що відповідає 0 балам за шкалою оцінки. У період проведення досліджень усі тварини залишалися активними, без зменшення ваги і видимих ознак відхилення від нормальних поведінкових реакцій.

За результатами проведених досліджень місцево подразнювального впливу препарату встановлено, що одноразові аплікації на шкірні покриви кроликам препарату не спричиняють ушкоджень у вигляді еритеми, набряків і потовщення шкіри.

Аналогічні результати були отримані за нанесення препарату «ТімТіл» на шкіру хвоста щурам. Шкірно-оральний коефіцієнт відповідав 0 балам. Згідно з отриманими даними, через 30 хв. після введення барвника подразнювальна дія препарату була слабкою, а через 60 хв. — взагалі відсутня.

Аплікація «ТімТілу» впродовж 21 доби на шкірний покрив піддослідних тварин не спричиняла ушкоджень шкіри. Динаміка маси дослідних і контрольних тварин суттєво не відрізнялася. Температура тіла та вміст лейкоцитів і еритроцитів у крові білих мишей впродовж усього періоду досліджень були у межах фізіологічної норми.

За тривалої контамінації препарату зі шкірним покривом білих мишей ознак гіперемії, набряку, інфільтрації, лущення не спостерігали. Товщина шкірної складки залишалася без змін. Маса тіла тварин динамічно збільшувалася впродовж усього періоду дослідів і не мала суттєвих міжгрупових

відмінностей у мишей дослідних та контрольної груп, температура тіла була у межах фізіологічної норми.

Морфологічні показники крові піддослідних тварин протягом усього періоду досліджень не змінювалися. Згідно з отриманими даними з вивчення місцевої подразнювальної дії препарату «ТімТіл» за одноразового та тривалого нанесення на шкірні покриви лабораторних тварин, констатували відсутність запальної реакції на місці аплікації, свербіжу, розчосів, виразок і алопецій, товщина шкірної складки не змінювалася.

З метою визначення оптимальної терапевтичної дози визначали індекс захисту препарату «ТімТіл» на білих мишах, заражених культурами мікроорганізмів (Табл. 5).

У контрольних групах відмічали загибель тварин вже на першу добу дослідів. Після введення експериментальних культур мікроорганізмів у мінімальних смертельних дозах (DLM) у тварин спостерігали поступово наростаюче пригнічення та ослаблення дихальної функції. Загибель тварин, заражених культурами *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *C. perfringens*) і тест-культурою *E. coli* (серовар O₂, штам № 1257), які не підлягали обробці препаратом «ТімТіл», наставала на 4–5 добу.

За експериментального зараження мишей культурами *S. pyogenes* лікування тварин забезпечило збереженість мишей 60 %, 80 % та 90 % у групах тварин, яким вводили препарат «ТімТіл» у дозах 0,05 мл/кг маси тіла, 0,075 мл/кг м. т. та 0,1 мл/кг м. т. відповідно, за 100 % загибелі тварин контрольної групи. Ефективність лікування білих мишей, заражених *S. aureus*, була нижчою і становила для доз 0,05, 0,075 і 0,1 мл/кг маси тіла відповідно 50 %, 60 % та 80 %. При застосуванні «ТімТілу» у дозі 0,1 мл/кг маси тіла 90 % збереженості реєстрували в групах білих мишей, заражених культурами *F. necrophorum*, *C. perfringens*, *S. pyogenes* та *E. coli*. За введення препарату «ТімТіл» у дозі 0,075 мл/кг маси тіла збереженість у групах тварин, заражених *F. necrophorum* та *C. Perfringens*, становила 90 %, а *S. pyogenes* та *E. coli* — 80 %.

За зараження білих мишей тест-культурою *E. coli* (серовар O₂, штам № 1257) індекс захисту склав 50 %, 70 % та 80 % відповідно для доз «ТімТілу» 0,05, 0,075 та 0,1 мл/кг маси тіла.

Відмічено також збільшення сумарної тривалості життя білих мишей залежно від мікроорганізму та дози, яка застосовувалася для лікування. Так, за застосу-

вання препарату «ТімТіл» у дозі 0,1 мл/кг маси тіла сумарна тривалість життя білих мишей у групах становила 135 діб для тварин, заражених культурами *S. aureus*, 142 дні — для *E. coli*, *S. pyogenes*, *F. necrophorum* та *C. perfringens*, 150 дні — для *P. vulgaris* і 132 дні — для *E. coli* (серовар O₂, штам № 1257).

Таблиця 5

**Терапевтична ефективність препарату «ТімТіл» у різних дозах
за експериментального зараження білих мишей**

Групи, дози, показники	Контрольна	Дослідні		
		0,05 мл/кг маси тіла	0,075 мл/кг маси тіла	0,1 мл/кг маси тіла
S. pyogenes				
Загинуло, гол / %	10/100	4/40	2/20	2/20
Одужало, гол / %	0	6/60	8/80	8/80
Мишо-дні життя	27	108	133	142
S. aureus				
Загинуло, гол / %	10/100	5/50	4/40	2/20
Одужало, гол / %	0	5/50	6/60	8/80
Мишо-дні життя	25	100	118	135
E. coli				
Загинуло, гол / %	10/100	4/40	2/20	1/10
Одужало, гол / %	0	6/60	8/80	9/90
Мишо-дні життя	29	111	133	142
P. vulgaris				
Загинуло, гол / %	10/100	2/20	1/10	0
Одужало, гол / %	0	8/80	9/90	10/100
Мишо-дні життя	33	132	141	150
C. perfringens				
Загинуло, гол / %	10/100	3/30	1/10	1/10
Одужало, гол / %	0	7/70	9/90	9/90
Мишо-дні життя	30	122	141	142
F. necrophorum				
Загинуло, гол / %	10/100	2/20	1/10	1/10
Одужало, гол / %	0	8/80	9/90	9/90
Мишо-дні життя	40	131	142	142
E. coli (серовар O ₂ , штам № 1257)				
Загинуло, гол / %	10/100	5/50	3/30	1/10
Одужало, гол / %	0	5/50	70/70	9/90
Мишо-дні життя	29	100	122	132

За застосування «ТімТілу» у дозах 0,075 мл/кг м. т. та 0,05 мл/кг м. т. сумарна тривалість життя білих мишей у групах коливалася від 118 до 142 та 100–132 днів відповідно. У контрольних групах тварин сумарна кількість днів життя була в межах

25–33, окрім контрольної групи мишей, яких заражали культурами *F. necrophorum*, кількість мишо-днів життя в якій становила 40. Загибель мишей у дослідних групах, порівняно з контролем, відбувалася у більш віддалені терміни — на 4–8 день.

Висновки

1. Застосування препарату «ТімТіл» у терапевтичній дозі впродовж 21 доби не впливає на поведінкові реакції та показники крові лабораторних тварин.

2. Препарат не має місцевої токсичної і подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки.

3. У дозі 0,1 мл/кг маси тіла препарат «ТімТіл» є ефективним у лікуванні білих мишей, заражених культурами *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *C. perfringens*.

Перспективи подальших досліджень.

У подальшій роботі плануємо визначити вплив препарату «ТімТіл» на гематологічні та біохімічні показники крові сільсько-господарських тварин, дослідити терапевтичну ефективність препарату «ТімТіл» за асоційованих бактеріальних захворювань.

1. Bogun L. V. Amoksatsillin clavulanat in modern clinical practice. *News of medicine and Pharmacy*. 2008, 3(234). pp. 12–17. (in Russian)

2. Todosiychuk T. S., Strelec T. I.,

Konopacka S. V. Increase of microbial pathogens as a factor in the development of new antibiotics. *Scientific news NEUU*. 2011, no. 3, pp. 90–95. (in Ukrainian)

3. Antibiotic resistance of microorganisms. State of the problem and ways to solve. *Ukrainian chemotherapeutic journal*. 2010, no. 1, pp. 4–10. (in Ukrainian)

4. Antibiotic Resistance & Prudent use of Antibiotics in Veterinary Medicine. Federation of Veterinarians of Europe. 12 p. http://www.ordineveterinari.re.it/NOVITA/FVE_antibiotico.pdf

5. Gavrovic M, Asanin Rusica, Misic D, Jezdimirovic Milanka, Zutic M. Investigation of the sensitivity of *E. coli* strains isolated from domestic animals to antibiotics and hemiotherapeutics in vitro. *Acta Veterinaria* (Beograd). 2011, Vol. 61, no. 1, pp. 21–31.

6. Wassenaar TM. and Silley P. Antimicrobial resistance in zoonotic bacteria: lessons learned from host-specific pathogens. *Anim Health Res Rev*. 2008, 9, pp. 177–186.

7. Rubinstein E. Short antibiotic treatment courses or how short is short. *Int J Antimicrob Agents*. 2007, 1, pp. 76–79.

8. Preclinical studies of veterinary drugs. Edited by I. J. Kotsiumbas. Lviv, Triada plus, 2006, 360 p. (in Ukrainian)