

УДК. 619.615.637.657.

**Тодорюк В.Б.,** асистент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького***ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО ФЕРОДЕКСТРАНОВОГО ПРЕПАРАТУ «ФЕРОСЕЛ Т»**

*У статті наведені результати гострої токсичності нового феродекстранового препарату «Феросел Т», який у своєму складі містить ферум і селен. Встановлено, що за перорального введення фероселу Т у профілактичній дозі 2 мл/кг м.т. (що складає феруму 150 мг/кг, селену 0,6 мг/кг) та терапевтичній дозі 4 мл/кг (феруму – 300,0 мг/кг, селену 1,2 мг/кг) за введення 3 доби поспіль в шлунок білим щурам токсична дія не проявляється. Не встановлено токсичної дії фероселу Т також за введення його в шлунок в дозах у 3 і 5 рази більших за терапевтичну. За парентерального введення новоствореного препарату 3 доби поспіль в профілактичній дозі, оптимальній терапевтичній, максимальній терапевтичній та в дозі в 5 разів більшій за терапевтичну, препарат не спричиняв токсичної дії на організм лабораторних тварин. При визначенні дезінтоксикаційної функції печінки за проведенням гексеналової проби встановлено, що у профілактичній і оптимальній терапевтичній дозах феросел Т не впливає на дезінтоксикаційну функцію печінки. У терапевтичній максимальній дозі препарат в перші 6 год. після введення незначно знижував детоксикаційну функцію печінки за рахунок селеніту натрію, який в дозі 1,8 мг/кг проявляє гепатотропну дію. За 24 год. після введення фероселу Т дезінтоксикаційна функція печінки лабораторних тварин спонтанно повністю відновлювалася.*

*Одержані результати досліджень вказують про те, що препарат «Феросел Т» є безпечним при застосуванні для профілактики і лікування тварин навіть після введення його в максимальних терапевтичних дозах протягом 3 діб поспіль.*

**Ключові слова:** фармакологія, феросел Т, ферум, селен, ферумдефіцитна анемія, феродекстранові препарати.

УДК. 619.615.637.657

**Тодорюк В.Б.,** асистент*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького***ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ФЕРОДЕКСТРАНОВОГО ПРЕПАРАТА «ФЕРОСЕЛ Т»**

*В статье приведены результаты острой токсичности нового феродекстранового препарата «Феросел Т», который в своем составе содержит феррум и селен. Установлено, что за перорального введения*

---

© Науковий керівник - Гунчак В.М., д.вет.н., професор, член. кор. НААНУ  
Тодорюк В.Б., 2014

феросела Т в профилактической дозе 2 мл/кг м.т. (что составляет железа 150 мг/кг, селена 0,6 мг/кг) и терапевтической дозе 4 мл/кг (железа — 300,0 мг/кг, селена 1,2 мг/кг) за введения 3 суток подряд в желудок белым крысам токсическое действие не проявляется. Не установлено токсического действия феросела Т также при введении его в желудок у дозах в 3 и 5 раза превышающих терапевтическую. При парентеральном введении препарата 3 суток подряд в профилактической дозе, оптимальной терапевтической, максимальной терапевтической и в дозе 5 раз превышающей терапевтическую, препарат не вызывал токсического действия на организм лабораторных животных. При определении детоксикационной функции печени с проведением гексеналовой пробы установлено, что в профилактической и оптимальной терапевтической дозах феросел Т не влияет на детоксикационную функцию печени. В терапевтической максимальной дозе препарат в первые 6 ч. после введения незначительно снижал детоксикационную функцию печени за счет селенита натрия, в дозе 1,8 мг/кг проявляет гепатотропное действие. За 24 час. после введения феросела Т детоксикационная функция печени лабораторных животных спонтанно полностью восстанавливалась.

Полученные результаты исследований указывают на то, что препарат «Феросел Т» безопасен при применении для профилактики и лечения животных, даже при введении его в максимальных терапевтических дозах в течение 3 суток подряд.

**Ключевые слова:** фармакология, Феросел Т, феррум, селен, ферумдефицитна анемия, феродекстрановие препараты.

UDC 619.615.637.657.

**Todoryuk V.**, Assistant

Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies  
named after SZ Gzhytskiy

### **ACUTE TOXICITY FERODEKSTRANOVOHO NEW DRUG "FEROSEL T"**

*The article contains results of the acute toxicity of a new ferodextrans drug "Ferosel T", which in its composition contains ferum and selenium. It is established that the oral administration of ferosel T in preventive dose of 2 ml/kg bw (which is 150 mg ferum/kg Selenium 0.6 mg/kg) and therapeutic dose of 4 ml/kg (ferum - 300.0 mg/kg Selenium 1.2 mg/kg) which was being inducted into the stomachs of white rats for 3 days in a row the toxic effect is not manifested. Did not found toxic effect of ferosel T also when it was entered into the stomach in doses of 3 and 4 times larger than a therapeutic. Also when parenterally was injected the newly created drug 3 days in a row in a prophylactic dose, optimal therapeutic dose, maximum therapeutic dose and at a dose of 5 times more than the therapeutic, the drug is not caused the toxic effect on laboratory animals. After determining the desintoxication function of liver by undertaking of a hexenal test it has been found that at the optimal preventive and therapeutic doses ferosel T does not affect on the antitoxic function of the liver. In the maximum therapeutic dose, the drug during the first 6 hour after entering*

*slightly reduced the desintoxication function of liver at the expense of sodium selenite, which at a dose of 1.8 mg / kg shows the hepatotropic effect. After 24 h after entering ferosel T the desintoxication function of the liver of laboratory animals spontaneously completely is recovered.*

*The obtained research results indicate that the drug is safe for use in the prophylactic purposes and with the therapeutic purposes of animals, even after entering it in maximum therapeutic doses for 3 days in a row.*

**Key words:** *pharmacology, toxicology, ferosel T, ferum, selenium, ferum deficiency anemia, ferrodextran preparations.*

**Вступ.** Вирощування поросят у промислових комплексах за інтенсивною технологією виробництва у новонароджених поросят виникає латентна ферумдефіцитна анемія, що призводить до зниження приростів живої маси тіла та загибелі тварин. Основною причиною аліментарної анемії є малий запас феруму в організмі поросят, недостатній вміст цього біоелемента в молоці свиноматок та інтенсивний ріст поросят у постнатальний період [1, 5, 6, 7].

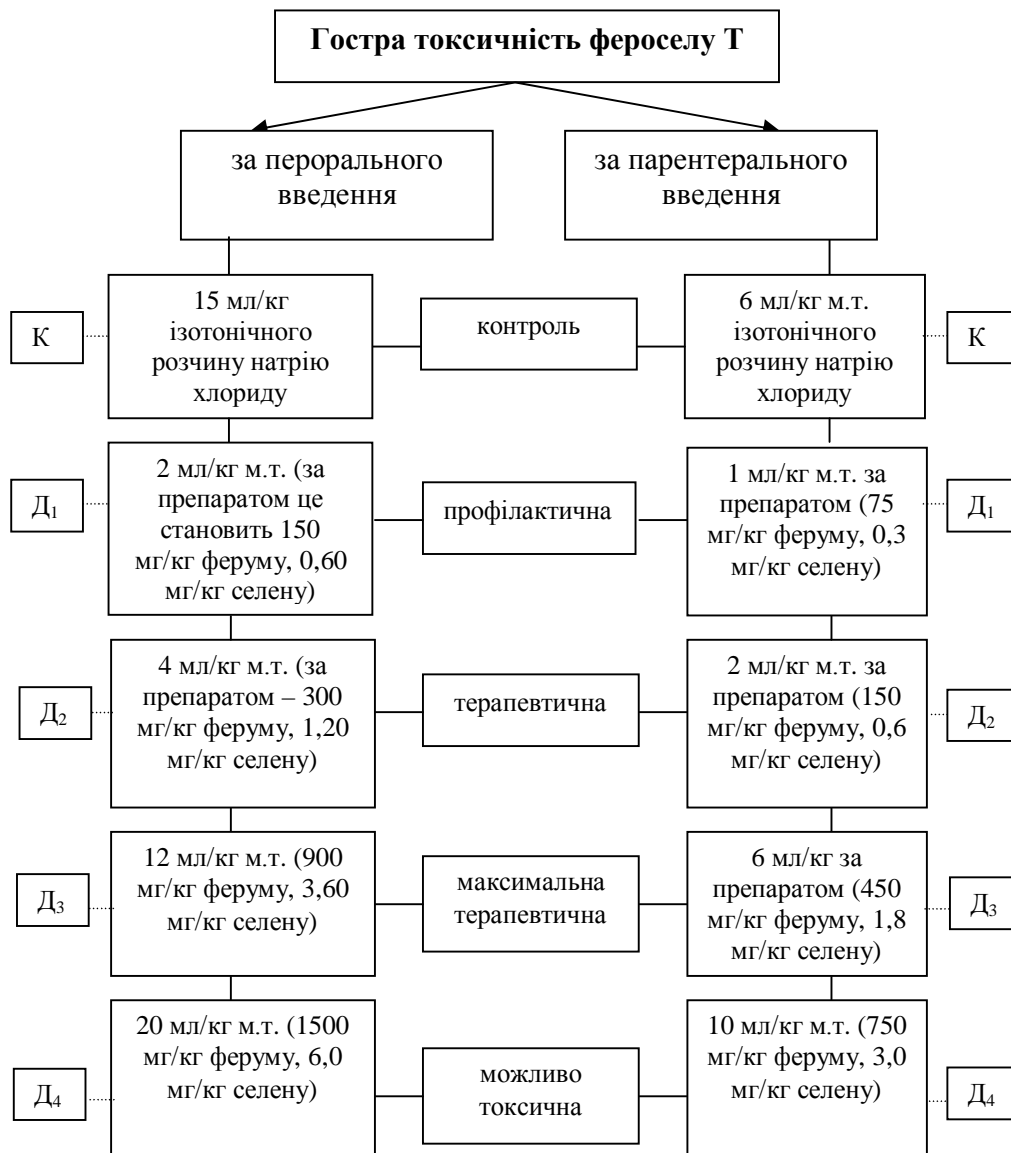
Для лікування і профілактики ферумдефіцитної анемії поросят нами було запропоновано новий феродекстрановий препарат «Феросел Т» – аналог офіційного препарату «Ферровет 7,5%», від якого феросел Т відрізняється наявністю в ньому селеніту натрію.

Оскільки до складу Фероселу Т входить селеніт натрію, а він у високих дозах є токсичним [2, 3, 4], необхідною умовою його застосування є визначення гострої токсичності даного препарату.

Саме тому **метою** наших досліджень було визначення гострої токсичності нового феродекстранового препарату «Феросел Т».

**Матеріали та методи досліджень.** Досліди з визначення гострої токсичності фероселу Т проводили на 50 лабораторних щурах (самцях і самках) масою 270-320 г. За перорального введення досліди проводили на 25 лабораторних білих щурах, які були розділені на 5 груп по 5 тварин у кожній. Дослідним щурам щоденно, 3 доби поспіль, за допомогою металевого зонда через рот вводили феросел Т у профілактичній, терапевтичній, максимально терапевтичній та можливо токсичній дозах (рис. 1). Щурам контрольної групи (5 тварин) щоденно, 3 доби поспіль, у шлунок вводили по 15 мл/кг ізотонічного розчину натрію хлориду.

Досліди з визначення гострої токсичності фероселу Т за парентерального введення проводили на 25 лабораторних білих щурах, яких розділили на 5 груп по 5 тварин у кожній. Щурам підшкірно, щоденно 3 доби поспіль вводили феросел Т у профілактичній, терапевтичній, максимально терапевтичній та можливо токсичній дозах.



**Рис. 1. Схема досліджень**

Після введення препарату спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 7 діб. У першу добу дослідів тварини знаходились під постійним наглядом. За цих умов враховували такі показники: загальний стан, зовнішній вигляд, інтенсивність та характер рухливої активності, координацію рухів, особливості поведінки тварин, наявність судом, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву і видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час

виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Вплив фероселу Т на дезінтоксикаційну функцію печінки вивчали на 20 білих щурах (самцях і самках) масою 270-320 г. Щурів розділили на 4 групи (по 5 тварин у кожній):

- шурам першої групи (контрольна) підшкірно вводили ізотонічний розчин натрію хлориду в дозі 6 мл/кг м.т.;
- шурам другої групи (Д<sub>1</sub>) підшкірно вводили феросел Т в профілактичній дозі – 1 мл/кг м.т. (75 мг/кг феруму, 0,3 мг/кг селену);
- шурам третьої групи (Д<sub>2</sub>) підшкірно вводили феросел Т в терапевтичній дозі – 2 мл/кг м.т. (150 мг/кг феруму, 0,6 мг/кг селену);
- шурам четвертої групи (Д<sub>3</sub>) підшкірно вводили феросел Т в максимальній терапевтичній дозі – 6 мл/кг м.т. (450 мг/кг феруму, 1,8 мг/кг селену).

**Результати досліджень та їх аналіз.** Гостра токсичність – це шкідлива дія препарату, що настає після його одноразового або повторного введення через короткі (не менше 4 год.) інтервали протягом доби.

При вивченні гострої токсичності препарату «Феросел Т» необхідно було:

- встановити токсичні дози чи побічну дію препарату за одноразового введення орально та парентерально в профілактичній, терапевтичній, максимальна терапевтичній, можливо токсичній;
- дослідити вплив новоствореного препарату у вказаних дозах на детоксикаційну функцію печінки методом «гексеналової проби».

Параметри гострої токсичності фероселу Т за введення в шлунок білим шурам наведені у табл. 1

Клінічні спостереження за дослідними і контрольними шурами проводили 7 діб поспіль. За дослідний період, у тварин клінічних ознак токсичної дії фероселу Т у досліджуваних нами дозах не встановлено. Загальний стан дослідних тварин був таким як у контрольних. Поїдання корму і пиття води було в межах величин норми. Кал був без відхилень від нормальної консистенції і запаху. Реакція тварин на звукові і тактильні подразники адекватна. Загибелі тварин не було.

Таблиця 1

**Показники токсичності препарату “Феросел Т” за введення в шлунок білим шурам**

Група тварин	Кількість тварин у групі	Доза препарату, мл/кг	Число загиблих тварин		
			всього	у %	середній час загибелі
К	5	-	0	0	0
Д <sub>1</sub>	5	2	0	0	0
Д <sub>2</sub>	5	4	0	0	0
Д <sub>3</sub>	5	12	0	0	0
Д <sub>4</sub>	5	20	0	0	0

На 7 добу досліду тварин декапітували за легкого ефірного наркозу. На розтині видимих змін у внутрішніх органах не було встановлено.

Отже, препарат «Феросел Т» в профілактичній, і терапевтичній дозах та в дозі у 3 рази більшій за терапевтичну, за перорального введення білим щурам 3 доби поспіль, не проявляє токсичної дії.

Наступним етапом дослідження було визначення гострої токсичності фероселу Т за парентерального введення білим щурам (табл. 2).

Встановлено, що після підшкірного введення в профілактичній й терапевтичних дозах, і навіть в дозі, що в 3 рази перевищує терапевтичну, феросел Т не проявляв токсичної дії на білих щурів. Загальний стан, поїдання корму та реакція на зовнішні подразники у дослідних щурів були такими як у контрольних.

На 7 добу досліду, тварин декапітували за легкого ефірного наркозу. На розтині видимих патологоанатомічних змін у внутрішніх органах не було встановлено. У місцях ін'єкції фероселу Т забарвлення підшкірної клітковини було світло-коричневого кольору, що є наслідком наявності залишкових кількостей декстрану, який не повністю адсорбувався.

За умов підшкірного введення загибелі білих щурів не було виявлено, лише встановлено короточасне пригнічення лабораторних тварин, яким задавали препарат у дозі 10,0 мл/кг, що пов'язано з введенням в організм тварин великої кількості препарату, а особливо натрію селеніту (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники токсичності препарату «Феросел Т» за підшкірного введення білим щурам**

Група тварин	Кількість тварин у групі	Доза препарату, мл/кг	Число загиблих тварин		
			всього	у %	середній час загибелі
К	5	-	0	0	0
Д <sub>1</sub>	5	1	0	0	0
Д <sub>2</sub>	5	2	0	0	0
Д <sub>3</sub>	5	6	0	0	0
Д <sub>4</sub>	5	10	0	0	0

Отже, в профілактичних, терапевтичних дозах та можливо токсичній, за одноразової підшкірної ін'єкції протягом 3 діб поспіль, феросел Т не спричинив токсичної дії на білих щурів.

Одним із основних показників токсичності препарату є вплив його на дезінтоксикаційну функцію печінки, яку визначали за проведенням гексеналової проби. В основі цієї методики лежить здатність різних хімічних речовин впливати на тривалість гексеналового сну у лабораторних тварин.

Після введення фероселу Т у вказаних дозах, у щурів контрольної і дослідних груп спричиняли фармакологічний сон підшкірною ін'єкцією гексеналу в дозі 60 мг/кг маси тіла.

Відомо, що тривалість гексеналового сну у тварин залежить від здатності мікросомальних ензимів печінки шляхом глюкуронізації нейтралізувати гексенал. Зазвичай, у клінічно здорових щурів, за нормального функціонального стану печінки, сон триває 25-30 хв. Гексеналовий сон у контрольних і дослідних щурів спричиняли за 1, 3, 6 і 24 год після введення фероселу Т (табл. 3).

Таблиця 3

**Тривалість гексеналового сну у білих щурів після введення фероселу Т (M±m; n=5)**

Група тварин	Доза фероселу Т	Доза Fe (мг/кг)	Доза Se (мг/кг)	Тривалість сну (хв) за:				
				1 год	3 год	6 год	12 год	24 год
К	Контрольна	-	-	27,4±1,6	28,5±1,3	27,6±1,5	28,6±1,5	28,2±1,2
Д <sub>1</sub>	Профілактична	75	0,3	27,6±1,2	27,8±1,5	28,2±1,3	28,2±1,3	28,4±1,5
Д <sub>2</sub>	Терапевтична оптимальна	150	0,6	28,2±1,4	28,0±1,5	27,8±1,5	27,8±1,5	27,6±1,4
Д <sub>3</sub>	Терапевтична максимальна	450	1,8	28,6±1,2	32,4±1,3	36,4±1,4*	36,4±1,4*	28,6±1,4

Примітка: ступінь вірогідності: \*p < 0,05

Тривалість сну тварин відраховували з моменту приймання ними бокового положення до перших спроб змінити його і виражали у хвилинах.

Встановлено, що після підшкірної ін'єкції фероселу Т, гексеналовий сон у контрольних і дослідних щурів (1, 2 і 3 групи), тривав від 27,4±1,6 до 28,6±1,5 хв. Отже, в профілактичній і оптимальній терапевтичній дозах препарат не впливав на дезінтоксикаційну функцію печінки.

У щурів 3 дослідної групи, яким феросел Т вводили в максимальній терапевтичній дозі – 6 мл/кг м.т., тривалість гексеналового сну на 6 і 12 години була на 32 і 27 % більшою відносно контрольних величин. Вважаємо, що більш тривалий сон став наслідком токсичної дії селеніту натрію на печінку. Селен проявляє гепатотропну дію. Проте, така дія проявляється лише в перші 6 – 12 годин. Відтак, на 24 годину після введення фероселу Т детоксикаційна функція печінки повністю відновилася, на що вказує відновлена тривалість сну у щурів дослідної групи на рівні контрольних.

**Висновки.**

1. Встановлено, що за тривалого (3 доби) перорального введення в шлунок білих щурів фероселу Т у профілактичній та максимально терапевтичній дозах токсична дія препарату не проявляється.

2. Після підшкірної ін'єкції препарату «Феросел Т» білим щурам впродовж 3 діб встановлено, що загальний стан, поїдання корму та реакція на

зовнішні подразники у дослідних щурів були такими ж як у контрольної групи тварин.

3. Тривалість гексеналового сну у лабораторних щурів, що отримували феросел Т у профілактичній та оптимально терапевтичній дозах, була на рівні досліду в контрольній групі тварин. Після введення препарату в дозі 6 мл/кг маси тіла сон на 6 і 12 годину досліду у тварин був на 32 і 27 % більшим ніж у контролі з наступним відновленням його тривалості у лабораторних щурів на кінець доби.

4. Феросел Т безпечний при застосуванні для профілактики і лікування тварин навіть при введенні його в максимальних терапевтичних дозах протягом 3 діб поспіль.

### Література

1. Балабина М.Н. Состояние перекисного окисления липидов у больных железодефицитной анемией / М.Н. Балабина // Сибирский медицинский журнал – 2009. – № 3. – С. 41 — 43.

2. Гусейнов Т.М. Участие селена в регуляции перекисного окисления липидов биомембран и активность глутатионпероксидазы/ Т.М. Гусейнов, Э.М. Насибов, А.И. Джафаров // Биохимия. – 1990. – Т. 55. №3. – С. 499 – 507.

3. Гунчак В.М. Вплив «Фероселу Т» на концентрацію феруму та селену в крові поросних свиноматок. / В.М. Гунчак, В.Б. Тодорюк // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. Том 15 № 3 (57) Частина 1, 2013 – С. 75 — 77

4. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии – М.: «Ньюамед» . 1998. – 36 с.

5. Кузьмина В. Роль органического селена. / В.Кузьмина // Комбикорма – 2004. №7. – С. 53 — 55

6. Судоркин В.А. Болезни свиней М.: «Аквариум - принт» 2007. – 544 с.

7. Fitzeimos E. Iron-deficiency anaemia / E. Fitzeimos, A. Jacobs // Med. Internat. – 1983. – Vol. 2. – P. 1105 — 1155.

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.