

УДК: 615.28:

**Гутий Б.В.**, к.вет.н., доцент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м.Львів, Україна***ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ “МЕВЕСЕЛ-ІН’ЄКЦІЙНИЙ” В ХРОНІЧНОМУ ДОСЛІДІ**

Наведено результати дослідження токсичності новоствореного препарату «Мевесел-ін’екційний» у хронічному досліді. Встановлено статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення середнього часу сну з одночасним зменшенням середнього часу плавання ( $p < 0,05$ ). Ці зміни вказують на порушення дезінтоксикуючої функції печінки і загальної пригнічуючої дії на організм, викликаних довготривалим введенням препарату у дозі  $1/20 DL_{50}$ . Препарат у дозах  $1/50 DL_{50}$  і  $1/100 DL_{50}$  не впливав на результати функціональних проб, що пов’язано з нормальним функціонуванням печінкової тканини і відсутністю негативного впливу на організм тварин, що підтверджено нами гістологічно.

Після дослідження морфологічних показників крові щурів за внутрішньом’язового введення “Мевеселу-ін’екційного” у різних дозах, встановлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну та величини кольорового показника та вірогідне зменшення кількості лейкоцитів. За величинами гематологічних та біохімічних показників встановлено, що, не зважаючи на низьку токсичність, “Мевеселу-ін’екційного” в дозі  $1/20$  та  $1/50 DL_{50}$  впливав на кровотворну функцію

Після введення “Мевеселу-ін’екційного” у дозі  $1/20 DL_{50}$  у сироватці крові щурів досить високим був рівень лужної фосфатази, відповідно у 1,5 рази вище, ніж у щурів контрольної групи. “Мевесел-ін’екційний” у дозах  $1/20$ ,  $1/50$  та  $1/100 DL_{50}$  у сироватці крові підвищував активність АлАТ, у порівнянні з щурами контрольної групи, одночасно вірогідно підвищував активність АсАТ.

Отже, створений нами новий вітчизняний препарат “Мевесел-ін’екційний” належить до 4-го класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин.

**Ключові слова:** фармакологія, токсикологія, кров, щурі, препарат “Мевесел-ін’екційний”, гексеналова проба, проба з плаванням.

УДК: 615.28:

**Гутий Б.В.**, к.вет.н.*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, Україна***ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА "МЕВЕСЕЛ-ИНЪЕКЦИОННЫЙ" В ХРОНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ**

Представлены результаты исследования токсичности препарата «Мевесел-инъекционный» в хроническом опыте. Установлено статистически

достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение среднего времени сна с одновременным уменьшением среднего времени плавания ( $p < 0,05$ ). Эти изменения указывают о нарушении дезинтоксикационной функции печени и общей подавляющему действию на организм, вызванных долговременным введением препарата в дозе  $1/20 DL_{50}$ . Препарат в дозах  $1/50 DL_{50}$  и  $1/100 DL_{50}$  не влиял на результаты функциональных проб, что связано с нормальным функционированием печеночной ткани и отсутствием отрицательного влияния на организм животных, что подтверждено нами гистологически.

После исследования морфологических показателей крови крыс введения "Мевеселу-инъекционного" в разных дозах, установлена тенденция к снижению уровня гемоглобина и величины цветного показателя и достоверное снижение количества лейкоцитов. По величинам гематологических и биохимических показателей установлено, что, несмотря на низкую токсичность, "Мевесел-инъекционного" в дозе  $1/20$  и  $1/50 DL_{50}$  влиял на кроветворную функцию.

После введения "Мевесел-инъекционного" в дозе  $1/20 DL_{50}$  в сыворотке крови крыс достаточно высоким был уровень щелочной фосфатазы, соответственно в 1,5 раза выше, чем у крыс контрольной группы. "Мевесел-инъекционный" в дозах  $1/20$ ,  $1/50$  и  $1/100 DL_{50}$  в сыворотке крови повышал активность АЛТ, по сравнению с крысами контрольной группы, одновременно достоверно повышал активность АсАТ.

Таким образом созданный нами новый отечественный препарат "Мевесел-инъекционный" относится к 4-го классу токсичности, то есть к малотоксичным веществам.

**Ключевые слова:** фармакология, токсикология, кровь, крысы, препарат "Мевесел-инъекционный", гексеналова проба, проба с плаванием.

UDC: 615.28:

**Hutiy B.**

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

## **RESEARCH OF TOXITY DRUG "MEVESEL INJECTING" IN CHRONIC EXPERIMENTS**

Show the results of toxicity studies of the newly created drug "Mevesel-injection" in the chronic experiment. Was found statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in the average sleep time while decreasing the mean time swimming ( $P < 0.05$ ). These changes indicate on breach of the liver detoxification function and overall depressing effect on the body caused by long-term administration of the drug at a dose of  $1/20 DL_{50}$ . The drug in doses of  $1/50$  and  $1 DL_{50} / DL_{50} 100$  had no effect on the results of functional tests, due to the normal functioning of liver tissue and no negative impact on animals, as confirmed us histologically.

After the study of the morphological parameters of blood in rats by intramuscular injection by the "Mevesel-injection" in different doses, was found tendency to reduce of hemoglobin and color index values and the likely reduction in the number of white blood cells. For values of hematological and biochemical parameters revealed that, despite the low toxicity, "Mevesel-injection" in a dose of  $1/20$  and  $1/50 DL_{50}$  affect the hematopoietic function.

*After entering "Mevesel-injection" at a dose of 1/20  $DL_{50}$  in serum of rats was quite high levels of alkaline phosphatase, respectively, in 1.5 times higher than in the control group of rats. "Mevesel-injection" in doses of 1/20, 1/50 and 1/100  $DL_{50}$  in serum ALT activity increased as compared with rats in the control group, while significantly increased the activity of AST.*

*So we've created a new national drug "Mevesel-injection" it refers to a 4 grade of toxicity, that is, to low-toxic substances.*

**Key words:** *pharmacology, toxicology, blood, rats, the drug "Mevesel-injection" hexenal test, test of swimming.*

Крім високої фармакологічної активності, однією з найважливіших вимог до лікарських препаратів є їх безпека. Важливо, щоб лікарські препарати, які використовуються з терапевтичною метою, проявляли мінімальний негативний вплив на стан і функції систем, органів і організм в цілому. Властиво тому, вивчення токсичних властивостей перспективних лікарських засобів є важливим етапом до клінічних досліджень.

**Метою** першого етапу досліджень було вивчення хронічної токсичної препарату «Мевесел-ін'єкційний».

**Матеріали та методи досліджень.** Після вивчення хронічної токсичності керувалися результатами, отриманими під час проведення гострої токсичності. Препарат застосовували щоденно, внутрішньом'язово. Впродовж досліді проводили спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин.

Хронічну токсичність вивчали на 40 білих щурах масою 90-110 г. Було сформовано по 4 однакові за кількістю та масою групи, по 10 щурів кожна. Перша (I) група тварин була контрольною. Їм вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Тваринам інших трьох груп вводили "Мевесел" у дозах: II групи – 250 мг/кг (1/20  $DL_{50}$ ), III групи – 100 мг/кг (1/50  $DL_{50}$ ) та IV групи – 50 мг/кг (1/100  $DL_{50}$ ). У хронічному досліді "Мевесел" вводили щурам протягом 30 діб.

На 31 добу від початку введення препарату на 5 білих щурах із кожної групи провели визначення дезінтоксикуючої функції печінки за допомогою гексеналової проби (Розин Д.Г., 1964) [1]. Для цього лабораторним тваринам внутрішньоочередово вводили 1%-й розчин гексеналу в дозі 45 мг/кг. Потім реєстрували середній час сну від моменту коли тварина приймала бокове положення.

Одночасно на інших 5 щурах проводили пробу з плаванням за М.Л. Риловою (1964) [2]. Для проведення досліді використовували скляний акваріум. Стівп води в акваріумі – 50 см. Температура води – 12-13 °С. Дослідним тваринам прикріплювали вантаж (металеві наважки) – 5% від маси тіла. Перед початком досліді щура зважували і прикріплювали на хвіст відповідний до його ваги вантаж. Потім пускали плавати одночасно дослідних і контрольних тварин, приблизно однакової ваги. Слідкували, що тварини постійно плавали. Показником працездатності є час, упродовж якого тварина може протриматись на воді. Плавали тварини до повного опускання на дно.

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

**Результати досліджень.** Після проведення дослідів з вивчення хронічної токсичності загибелі щурів не встановлено.

Результати гексеналової проби і проби з плаванням, які були проведені після закінчення введення препарату в хронічному досліді, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати проведення функціональних проб ( $M \pm m$ ,  $n=20$ )**

Група тварин	Доза препарату	Гексеналова проба	Проба з плаванням
		Середній час сну, хв.	Середній час плавання, хв.
1	контрольна	28,8±1,66	12,84±1,51
2	1/20 $DL_{50}$	36,6±1,66*	9,01±1,32*
3	1/50 $DL_{50}$	31,2±0,65	11,22±1,82
4	1/100 $DL_{50}$	29,8±1,99	13,13±1,68

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи –  $p < 0,05$  - \*,  $p < 0,001$  - \*\*

Статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення середнього часу сну з одночасним зменшенням середнього часу плавання ( $p < 0,05$ ) спостерігали у тварин 2 групи. Ці зміни вказують на порушення дезінтоксикуючої функції печінки і загальної пригнічуючої дії на організм, викликаних довготривалим введенням препарату у дозі 1/20  $DL_{50}$ . Препарат у дозах 1/50  $DL_{50}$  і 1/100  $DL_{50}$  не впливав на результати функціональних проб, що пов'язано з нормальним функціонуванням печінкової тканини і відсутністю негативного впливу на організм тварин 3 і 4 груп.

На 31-ту добу дослідів, після введення препарату у дозах 1/20  $DL_{50}$  та 1/50  $DL_{50}$  встановлено деякі зміни коефіцієнтів маси печінки, порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Таблиця 2

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 31-ту добу за вивчення хронічної токсичності “Мевесел-ін’екційний” ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Внутрішні органи	Дози препарату			
	Контроль	1/20 $LD_{50}$	1/50 $LD_{50}$	1/100 $LD_{50}$
Легені	8,4±0,34	9,6±1,41	8,2±0,37	9,5±0,71
Печінка	33,1±0,49	44,3±2,80**	36,3±0,73*	32,8±0,49
Нирка права	3,3±0,20	3,7±0,21	3,3±0,11	3,1±0,20
Нирка ліва	3,7±0,21	3,9±0,20	3,4±0,19	3,3±0,11
Серце	3,4±0,16	3,8±0,48	3,8±0,41	3,6±0,42
Селезінка	5,5±0,34	5,8±0,30	4,8±0,42	4,9±0,46

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи –  $p < 0,05$  - \*,  $p < 0,001$  - \*\*

Отже, препарат “Мевесел-ін’екційний” при введенні в дозах 1/20  $DL_{50}$  та 1/50  $DL_{50}$  протягом 30 діб суттєво впливає на функціональний стан внутрішніх органів дослідних тварин (печінки).

Після дослідження морфологічних показників крові щурів за внутрішньом'язового введення "Мевеселу-ін'екційного" у різних дозах, встановлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну та величини кольорового показника та вірогідне зниження кількості лейкоцитів, порівняно з контрольною групою, в усіх дослідних групах (табл. 3).

Таблиця 3

**Морфологічні показники крові білих щурів на 31-ту добу досліді за вивчення хронічної токсичності "Мевесел-ін'екційний" (M±m, n=24)**

Показники	Група			
	К	1/20	1/50	1/100
Гемоглобін, г/л	76,6±5,74	70,6±4,27	93,3±13,03	93,3±2,23
Еритроцити, Т/л	4,8±0,40	5,5±0,42	5,4±0,60	5,5±0,37
Гематокрит, %	32,0±2,08	28,0±2,50	36,7±4,20	27,0±4,45
Кольоровий показник	0,72±0,05	0,57±0,06	0,77±0,02	0,77±0,05
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	16,0±1,15	12,8±0,26	17,1±0,45	17,1±1,09
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/дл	23,8±0,38	24,9±0,93	25,3±0,67	34,6±0,67**
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	67,0±1,15	51,5±2,12*	67,8±1,57	69,7±3,27
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	3,7±0,76	3,5±1,32	3,7±1,35	4,2±1,62*
Еозинофіли, %	4,7±0,67	6,0±1,15	6,0±1,16	4,3±0,68
Нейтрофіли, %	21,3±2,90	22,7±1,87	31,0±3,02	11,75±2,39
Лімфоцити, %	72,3±2,90	70,0±3,06	61,3±1,70*	62,7±1,33*
Моноцити, %	1,7±0,33	1,3±0,70	1,7±0,70	2,0±0,31

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $p < 0,05$ \*,  $p < 0,001$ \*\*

Після введення "Мевеселу-ін'екційного" кількість лімфоцитів у дозі 1/50  $DL_{50}$  та 1/100  $DL_{50}$  достовірно знизилась на 8,5 % та 8,7 % відповідно. В IV групі за введення "Мевеселу-ін'екційного" в дозі 1/100  $DL_{50}$  встановлено збільшення кількості еритроцитів та вірогідне збільшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті.

Таблиця 4

**Біохімічні показники крові білих щурів на 31-ту добу досліді після вивчення хронічної токсичності "Мевесел-ін'екційний" (M±m, n=24)**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1/20 $LD_{50}$	1/50 $LD_{50}$	1/100 $LD_{50}$
Білок загальний, г/л	8,4±0,25	8,76±0,78	9,0±0,29	9,1±0,47
ЛФ, Од./л	157,5±31,8	239,9±38,9*	187,8±51,1	176,3±16,05
АлАТ, Од./л	70,5±6,43	82,0±7,13	75,4±6,73	63,1±7,97
АсАТ, Од./л	202,4±10,54	254,9±9,94*	202,9±24,34	182,3±44,26
Ліпіди загальні, г/л	8,4±1,00	8,0±2,87	7,3±0,62	8,2±0,98
Сечовина, ммоль/л	6,2±0,35	4,8±0,38	4,9±0,30	7,4±0,53
Креатинін, ммоль/л	107,9±15,5	107,0±8,47	114,8±12,6	128,5±10,90
Молекули середньої маси	1,19±0,01	1,12±0,06	1,16±0,01	1,15±0,03

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $p < 0,05$ \*,  $p < 0,001$ \*\*

З аналізу лейкоцитарного профілю встановлено в IV групі, порівняно з контрольною групою, вірогідне збільшення кількості лейкоцитів та вірогідне зменшення лімфоцитів у тварин III і IV груп.

Після введення “Мевеселу-ін’єкційного” у дозі  $1/20 DL_{50}$  у сироватці крові щурів досить високим був рівень лужної фосфатази, відповідно у 1,5 рази вище, ніж у щурів контрольної групи. “Мевесел-ін’єкційний” у дозах  $1/20$ ,  $1/50$  та  $1/100 DL_{50}$  у сироватці крові підвищував рівень АлАТ, у порівнянні з щурами контрольної групи, одночасно вірогідно підвищував активність АсАТ у тварин II групи (табл. 4).

Отже, при вивченні токсичної дії препарату “Мевесел-ін’єкційний” в хронічному досліді, за величинами гематологічних та біохімічних показників встановлено, що, не зважаючи на низьку токсичність, “Мевесел” в дозі  $1/20$  та  $1/50 LD_{50}$  впливав на кровотворну функцію (збільшення кількості лейкоцитів, зменшення лімфоцитів у тварин III і IV груп).

#### **Висновки.**

1. Новостворений нами вітчизняний препарат “ Мевесел-ін’єкційний ” належить до 4-го класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин.
2. Введення препарату у зростаючих дозах суттєво впливає на функціональний стан внутрішніх органів дослідних тварин (печінки) та викликає деструкцію мембран гепатоцитів, про що вказує підвищення активності внутрішньоклітинних ензимів АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази.

#### **Література**

1. Розин Д.Г. Современная оценка токсичности хлорпроизводных углеродов жирного ряда по гексеналовому тесту на белых мышах // Фармакология и токсикология. – 1964. № 5. – С.613-614.
2. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. – Л. – 1964. – 227 с.
3. Гутый Б.В., Гуфрій Д.Ф., Харів І.І. Препарат «Мевесел-інекційний» - Технічні умови ТУ У 10.9-00492990-002:2013
4. Bogdan Gutij. Wpływ dodatków paszowych Meweselu i Metifenu na poziom produktów peroksydacji lipidów w warunkach przewlekłego zatrucia kadmem / Pasze przemysłowe słowe NR4/2013. st. 24-26.
5. Гутый Б.В. Влияние мевесела и е-селена на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему организма бычков при кадмиевом токсикозе / Б.В. Гутый // Научно-практический журнал. Ученые Записки. Витебск, 2013. – Т. 49. – Вып. 2. – Ч. 2. – С. 38-43.
6. Гутый Б.В. Влияние мевесела и Е-селена на активность ферментов системы антиоксидантной защиты организма бычков при кадмиевой нагрузке / Б.В. Гутый // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова.– Саратов, 2014.– № 2.– С. 3-6.

Рецензент – д.вет.н., профессор Стибель В.В.