

8. The forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 1997. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food / The forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) // Available Online: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v39je04.htm>

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРЕДНЕЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА

Палышнюк Е.Ю., аспирант, palyshniuk@gmail.com

Национальный университет биоресурсов и природоиспользования Украины, г. Киев

Аннотация. Исследованием нового препарата данофлоркс-25 и определением его острой токсичности на лабораторных животных установили, что препарат является малотоксичным соединением, среднесмертельная доза которого для белых мышей составляет $15 \pm 3,36$ мг/кг.

Ключевые слова: токсичность, мыши, фторхинолон.

TOXICITY TESTS AND IDENTIFYING MEDIUM LETHAL DOSE OF A NEW DRUG FLUORINHINOLON RANGE

Palyshniuk K. PhD student, palyshniuk@gmail.com

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv

Summary. New study medication danoflors -25 and determination of its acute toxicity in laboratory animals have found that the drug is a low toxic compound, which are median dose for white mice of $15 \pm 3,36$ mg / kg.

Key words: toxicity, mouses, fluorinhinolon.

УДК 631: 615. 9: 636.52/58

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НЕОВЕРМУ ДЛЯ КУРЕЙ

Світлична-Кулак Ю.О., аспірант

Жукова І.О., д.в.н., доцент

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Анотація. Надані відомості із визначення токсичності для курей нового протипаразитарного препарату неоверму, який є похідним івермектину. Встановлено, що цей лікарський засіб за міжнародною класифікацією відноситься до високотоксичних сполук, оскільки LD_{50} його для птиці становить $81,75 \pm 3,84$ мг/кг маси тіла.

Ключові слова: неоверм, івермектин, кури, LD_{50} .

Актуальність проблеми. Найважливішим критерієм безпечності лікарських препаратів у ветеринарній медицині є надання її повної фармако-токсикологічної характеристики.

Сучасні фармацевтичні компанії адаптували ряд біопестицидів у якості діючих речовин для виробництва лікарських засобів, у тому числі і ветеринарного призначення. Відомою групою препаратів протипаразитарної дії є лікарські засоби, що вміщують івермектин. Препарати даної групи широко застосовують для лікування і профілактики як зовнішніх, так і внутрішніх паразитів (окрім стрічкових черв'яків) сільськогосподарських і дрібних домашніх тварин [1].

Препарат неоверм – це новий протипаразитарний препарат виробництва ТОВ «АТ Біофарм», м Харків, що вміщує у якості діючої речовини 1% івермектину, який продукують ґрунтові мікроорганізми *Streptomyces avermitilis*. [2].

Метою роботи є визначення параметрів гострої токсичності неоверму для курей.

Матеріали і методи дослідження. Визначення LD_{50} неоверму проводили на курях м'ясо-яєчної породи хайсекс коричневий, 3-тижневого віку, масою 700-800 г. Контрольних і піддослідних тварин годували за стандартним раціоном для птиці [3]. Кури були розділені на 7 груп по 8 голів у кожній (n=56). Препарат у формі готового 1% розчину вводили у шлунок за допомогою стравохідного зонду, у дозах 55, 60, 65, 75, 85, 90 і 95 мг/кг маси тіла. Дози були вибрані з урахуванням змісту компонентів діючих речовин і встановленої нами величини LD_{50} івермектину для щурів – $65,18 \pm 9,8$ мг/кг. Перед введенням неоверму тварин зважували і об'єм речовини розраховували індивідуально. Спостереження за дослідною птицею проводили упродовж 14 днів,

відмічаючи терміни появи клінічних ознак отруєння і загибелі. Контрольній групі курей вводили воду в тих же кількостях.

Визначення DL_{50} дози препаратів здійснювалося методом пробіт-аналізу на персональному комп'ютері за методикою Miller і Tainter, 1944 [4] у модифікації В. Б. Прозоровського [5].

При визначенні міри токсичності препаратів керувалися гігієнічною класифікацією пестицидів за основними параметрами шкідливості (Л.І. Ведмідь і спів., 1986) [6].

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження встановлено, що при введенні неоверму курям у шлунок у дозі 55 мг/кг клінічних ознак отруєння не відмічено. Поведінка птиці залишалася звичайною, апетит і рухливість не порушувалися. За надходження препарату у дозі 65 мг/кг з'являлись перші ознаки отруєння: млявість, спрага, хитка хода, скуйовджене пір'я. У цій групі через 24 години загинуло 2 тварини (табл. 1).

Таблиця 1.

Динаміка загибелі щурів при введенні різних доз неоверму при визначенні LD_{50} (n=56)

№ групи	Доза, мг/кг мас тіла тварини	Кількість голів в групі	Термін дослідження			
			4 години	1 доба	2 доба	3-14 доба
1	55	8	-	-	-	-
2	60	8	-	-	-	-
3	65	8	-	2	-	-
4	75	8	-	2	2	-
5	85	8	-	3	1	1
6	90	8	-	5	1	-
7	95	8	3	3	2	-

У курей 4 і 5 груп (75 і 85 мг/кг) майже зразу після введення неоверму спостерігали пригнічений стан і помірну спрагу. У перші дві доби загинуло по 4 і 5 голів відповідно. Птиця весь час лежала, пір'я було скуйовджене, шкіра і слизові оболонки - із жовтуватим відтінком.

При застосування препарату у дозі 90 і 95 мг/кг (6 і 7 групи) в перші години після введення неоверму загальний стан сильним характеризувався пригніченням, втратою координації рухів, тремором, судомним скороченням м'язів тулуба і кінцівок, важким диханням, кров'янистими виділенням із клоаки. У цих групах протягом 3 діб загинуло відповідно 6 і 8 голів.

Загибель курей в групах, що отримувала препарат у дозі 75 мг/кг маси тіла складала 50 %, в дозі 90-95 мг/кг – 75,0-100,0 % відповідно.

Патологоанатомічними дослідженнями органів і тканин загиблої птиці встановлені дистрофічні зміни у печінці і нирках, некроз епітелію шлунково-кишкового тракту, розширення і повнокров'я судин, крововиливи, набряки, стаз і тромбоутворення.

Дані показників летальності курей вносили у таблицю розрахунків пробіт-аналізу (табл. 2).

Таблиця 2

Розрахунок прямої графіка пробіт-аналізу кривої летальності птиці при введенні неоверму

Доза в мг/кг $X_э$	Летальність % $Y_э$	Місце доз X	Пробіти, Y	Ваговий коеф., Z	XZ	X^2Z	YZ	XYZ
55	0	1	3,13	1,2	1,2	1,2	3,76	3,76
60	12,5	2	3,87	1,2	2,4	4,8	4,64	9,29
65	25,0	3	4,33	4,1	12,3	36,9	17,75	53,26
75	50,0	5	5,0	5,0	25,0	125,0	25,0	125,0
85	62,5	7	5,3	4,7	32,9	230,3	24,9	174,37
90	75	8	5,67	4,1	32,8	262,4	23,25	185,98
95	100	9	6,87	1,2	108	97,2	8,24	74,2
N=8			Σ	21,5	117,4	757,8	107,54	625,86

Дослідженнями встановлено, що основна загибель тварин відзначалась у перші три доби (табл. 1). Залежність між дозами і пробітами виражалася формулою $Y=A_0 + A_1X$

Коефіцієнти A_0 і A_1 знаходили з рівнянь:

$$(\Sigma Z) \cdot A_0 + (\Sigma XZ) \cdot A_1 = \Sigma YZ, \quad (\Sigma Z) A_0 + (\Sigma X^2Z) \cdot A_1 = \Sigma XYZ \quad A_0 \text{ розраховували по формулі: } A_0 = (\Sigma YZ) - (\Sigma XZ) - A_1 \Sigma Z$$

Прирівнюючи ці два рівняння $[\Sigma YZ - (\Sigma YZ) - A_1] + (X^2Z) - A_1 = XYZ$ і підставляючи математичні значення ΣZ , ΣXZ , ΣX^2Z і ΣXYZ в рівняння, знаходили величину коефіцієнта A_1 :

$$A_{16} = \frac{(\sum XYZ \cdot Z - (Z \cdot \sum YZ)) / (Z \cdot \sum 2Z - \sum Z^2)}{(625,86 \cdot 21,5 - 117,4 \cdot 107,54) / (21,5 \cdot 757,8 - [117,4]^2)} = \frac{(13456 - 12625,2) / (16292,7 - 13782,8)}{830,8 / 2509,8}$$

Підставляючи A_1 в рівняння, розраховували A_0 :

Знайшовши коефіцієнти A_0 і A_1 , розраховували показники Y для усіх значень X по формулі: Цю ж формулу використали для обчислення величини X відповідно LD_{50} , LD_{16} і LD_{84} . Враховуючи що $Y_5 = 50\%$ відповідає пробіту - 5, підставляючи значення A_0 і A_1 у формулу, знаходимо:

$$5 = 3,2 + 0,33X, \text{ тоді}$$

$$XLD_{50} = \frac{5 - 3,2}{0,33} = 5,45$$

Це число вказує розрахункове місце дози X , яка викликає загибель 50% тварин. Використовуючи ці таблиці знаходимо:

$$LD_{50} = 75 \pm 6,75 = 81,75 \text{ мг/кг}$$

Відповідно:

$$XLD_{16} = \frac{4,01 - 3,2}{0,33} = 2,45, \text{ а}$$

$$LD_{16} = 60 \pm 13,5 = 51,67 \text{ мг/кг};$$

$$XLD_{84} = \frac{5,99 - 3,2}{0,33} = 8,45, \text{ а}$$

$$LD_{84} = 90 \pm 17,8 = 107,8 \text{ мг/кг};$$

$$S_x = \frac{2\delta}{\sqrt{2N}} \pm, \text{ де}$$

За формулою Міллера і Тайтнера розраховуємо величину помилки LD_{50} :

S_x - величина помилки LD_{50}

N - загальна кількість тварин в групах, летальність яких не менше 6,7% (пробіт 3,5) і не більше 93,3% (пробіт 6,5).

$$S.LD_{50} = \pm \frac{107,8 - 73,5}{\sqrt{2 \cdot 40}} = \pm 34,3 \cdot 0,4 = \pm 3,84 \frac{\text{мг}}{\text{кг}}$$

Висновок

За експериментально отриманими даними встановлено, що середня летальна доза неоверму складає $81,75 \pm 3,84$ мг/кг і за прийнятою класифікацією даний препарат необхідно відносити до високотоксичних сполук.

Література

1. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen / E. Mutschler. // Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl, 1997. - P. 743.
2. Листівка-вкладка із застосування неоверму.
3. Агеев В.Н. Кормление птицы: Справочник / В.Н. Агеев, И.А. Егоров, Т.М. Околелова, П.Н. Паньков. М.: Агропромиздат, 1987. - 192 с.
4. Miller C.L., Tainter M.L. // Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.). - 1944. - Vol. - 5. - С. 261-265.
5. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. - 1962. - № 1-3. - С. 115-120.
6. Малинин О.А. Ветеринарная токсикология / О.А. Малинин, Г.А. Хмельницкий, А.Т. Куцан : Учеб. Пособие.- Корсунь-Шевченковский: ЧП Майданченко, 2002.- С. 14.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НЕОВЕРМА ДЛЯ КУР

Светличная-Кулак Ю.С., аспирант, Жукова І.О., д.в.н., доцент

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Аннотация. Представлены ведомости об определении токсичности для кур нового противопаразитарного препарата неоверма, который является производным ивермектина. Установлено, что это лекарственное средство по международной классификации относится к высокотоксичным соединениям, поскольку LD_{50} его для птицы составляет $81,75 \pm 3,84$ мг/кг массы тела.

Ключевые слова: неоверм, ивермектин, куры, LD_{50} .

ACUTE TOXICITY OF NEOVERM FOR HENS

Svetlichna-Kulak Yu. S., a post-graduate student,

Zhukova I.O., DVS, associate professor

Kharkiv state zooveterinary academy, Kharkiv

Summary. The data on the determination of the toxicity of a new parasiticidal drug Neoverm for hens have been given in the article. Neoverm is the derivative of ivermectin. It has been established that

the above drug by the international classification belongs to highly toxic compounds as its LD₅₀ for poultry is 81,75±3,84 mg/kg body weight.

Key words: neoverm, ivermectin, hens, LD₅₀.

УДК: 619: 615.9:632.951:932.95.024.39:636.932

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА БІЛИХ ЩУРАХ ІНСЕКТОАКАРИЦИДНОГО ЗАСОБУ «АКАРИНОЦИД-ЗЕОН»

Сіренко О.С., аспірант, mandrywka@rambler.ru
Богач М.В., д. вет. н., доцент, директор ОДС, bogach_nv@mail.ru
Філатова О.І., мол. наук. спів.

ННЦ «Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини» м. Харків

Анотація. У статті наведені результати експериментального дослідження з визначення параметрів гострої токсичності інсектоакарицидного засобу «Акариноцид-Зеон» на білих щурах. Вивчені клінічні ознаки і патологоанатомічні зміни. Через 3 години після введення засобу «Акариноцид-Зеон» у 3, 5 і 6 групах відмічалось збільшення кількості дихальних рухів, однак зазначені симптоми зникали через 7-10 годин і приходили в норму до кінця першої доби. У подальші терміни дослідження клінічні ознаки інтоксикації у щурів поступово зникали. За умов одноразового внутрішньошлункового введення за ступенем токсичності досліджуваний засіб віднесений до IV класу небезпеки.

Ключові слова: синтетичні піретроїди, «Акариноцид-Зеон», інсектицид, акарицид, гостра токсичність, білі щури.

Актуальність проблеми. «Акариноцид-Зеон» – новий засіб для боротьби з ектопаразитами птиці, розроблений на базі ННЦ «ІЕКВМ», до складу якого входить пестицид (лямбда-цигалотрин 5%) і допоміжні речовини, що підвищують його ефективність і полегшують застосування. Фармацевтична форма засобу - масляна емульсія [патент № 92981].

З доступних нам літературних джерел відомо що, лямбда-цигалотрин - синтетичний піретроїд, безбарвна кристалічна речовина без запаху. Володіє контактною, залишковою, кишковою і репелентною дією [1]. Механізм дії ґрунтується на порушенні діяльності нервової системи шкідників. Отруєння шкідників проявляється в ураженні рухових центрів та сильному збудженні [2,3]. Згідно токсикологічних характеристик лямбда-цигалотрин має пероральну LD₅₀ для щурів 56-79 мг/кг, для ссавців 20 мг/кг, для птахів 3950 мг/кг [4,5,6].

Визначення параметрів гострої токсичності нових лікарських засобів є одним з найважливіших критеріїв оцінки безпеки застосування препаратів у ветеринарній медицині [9,10].

Метою наших досліджень було визначення параметрів гострої токсичності на білих щурах інсектоакарицидного засобу «Акариноцид-зеон»

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на базі віварію відділу токсикології, якості та безпечності сільськогосподарської продукції ННЦ «ІЕКВМ» на білих щурах самцях 3 місячного віку, масою 180-230 г за загально прийнятими методиками [8].

До початку досліду щурів протягом тижня утримували у адаптаційному періоді. Перед введенням засобу «Акариноцид-Зеон» кожну тварину зважували та задавали дослідний розчин індивідуально. Засіб задавали одноразово, внутрішньошлунково у вигляді масляного розчину, за допомогою зонду. Було сформовано шість груп щурів: одна контрольна і п'ять дослідних. Щурам дослідних груп вводили масляний розчин «Акариноцид-Зеон» в дозах 10, 15, 20, 25, 30 мл/кг, відповідно до маси тіла, контрольній групі щурів вводили рослинну олію в об'ємі 2 см³.

За дослідними тваринами спостерігали впродовж 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, реакції на зовнішні подразники, стан шерсті і видимих слизових оболонок, поїдання корму, ритм і частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання, проводили розтин загиблих тварин, відмічаючи патологоанатомічні зміни [11].

Результати досліджень статистично обробляли на ПК з використанням пакету програм Microsoft Excel, вірогідність одержаних результатів оцінювали за критерієм Стьюдента.