

## ДОСЛІДЖЕННЯ СОРБЕНТУ НА ОСНОВІ ДІОКСИДУ КРЕМНІЮ: ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ

*І. Я. Коцюмбас, д-р вет. наук, проф., академік НААН,*

*І. П. Патерега, канд. вет. наук, с. н. с.,*

*М. І. Жила, д-р вет. наук, доцент,*

*О. С. Кисців, науковий співробітник*

*А. С. Кабанець, молодший науковий співробітник*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок

вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

*У статті наведені результати вивчення токсичності препарату на основі діоксиду натрію. Встановлено, що препарат “Атоксил ВП” належить до малотоксичних речовин – 4 клас. ЛД<sub>50</sub> за його внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам (білим щурам) є більшою за 5000 мг/кг. “Атоксил ВП” за 28-добового введення білим щурам, незалежно від дози, не впливав на біохімічні та гематологічні показники. Препарат “Атоксил ВП” за введення лабораторним тваринам у підгострому досліді не викликав морфологічні зміни внутрішніх органів.*

**Ключові слова:** ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ, ПІДГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ, МІКОТОКСИКОЗИ, КОРМИ, ЛАБОРАТОРНІ ТВАРИНИ.

Мікотоксикози — група незаразних хвороб сільськогосподарських тварин, які виникають в результаті поїдання кормів, уражених токсичними грибками, що містять продукти їхньої життєдіяльності — мікотоксини.

Клінічні прояви захворювання та важкість проходження мікотоксикозів залежать від кількості та тривалості потрапляння мікотоксинів з кормом, ступеня їхньої токсичності та стану тваринного організму. Велика небезпека мікотоксинів зумовлена передусім тим, що вони є стійкими до дії хімічних та фізичних факторів, що значно ускладнює їхнє знезараження. Встановлення діагнозу на мікотоксикоз передбачає виявлення прямого зв'язку між споживанням корму, зараженого грибками з вмістом мікотоксинів, та розвитком характерної картини захворювання. Специфічного лікування мікотоксикозів не існує. Воно проводиться симптоматично з обов'язковим видаленням забруднених кормів із раціону. Для очищення організму можна проводити промивання шлунку та рубця, задавати всередину адсорбенти, призначати сольові послаблюючі засоби, а також забезпечення тварин повноцінною та високоякісною годівлею.

Для лікування мікотоксикозів у тварин ТОВ “Орісіл-фарм” запропоновано адсорбент на основі діоксиду кремнію високодисперсного — “Атоксил ВП”.

Атоксил ВП – ентеросорбент з вираженими сорбційними властивостями, виявляє дезінтоксикаційну, протимікробну та ранозагоювальну дію. Адсорбує з травного тракту і виводить з організму ендогенні та екзогенні токсичні речовини різного походження, у тому числі харчові та бактеріальні алергени, мікробні ендотоксини та інші отруйні речовини, токсичні продукти, що утворюються у процесі гниття білків у кишечнику.

Сприяє транспортуванню з внутрішнього середовища організму (кров, лімфа, інтерстицій) у травний тракт за рахунок концентраційних та осмотичних градієнтів різноманітних токсичних продуктів, у тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та інших речовин із подальшим виведенням з організму.

Одним із перших етапів фармакологічного дослідження ветеринарних препаратів є встановлення токсичності, тому метою нашої роботи було вивчення адсорбенту на основі діоксиду кремнію “Атоксил ВП” у відповідності із методичними рекомендаціями “Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (1997), “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (2006), “Доклінічні дослідження лікарських засобів” (2001), OECD Test № 423 “Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method” [1, 2, 4-6].

**Матеріали і методи. Визначення параметрів гострої токсичності препарату.** Параметри гострої токсичності препарату визначали на 14 білих щурах, віком 2-3 місяці, масою 180-190 г. Препарат вводили внутрішньошлунково одноразово, попередньо розчинивши у воді.

Для встановлення токсичності препарату для білих щурів було взято дози 50, 500 та 5000 мг/кг на тварину. На кожен дозу було використано по 3 лабораторних тварин.

Дозу 5000 мг/кг маси тіла тварини було введено повторно 6-ти білим щурам. Паралельно було проведено дослід з вивчення токсичності препарату “Атоксил ВП” згідно тесту OECD № 423.

Препарат досліджували в два етапи. Перший етап – препарат вводили внутрішньошлунково двом білим щурам 3-місячного віку масою тіла 185-190 г за допомогою зонду з оливою в дозі 2000 мг/кг.

Другий етап – препарат вводили в дозі 5000 мг/кг. Після введення препарату спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. У першу добу дослід тварини знаходилися під постійним наглядом. При цьому враховували такі показники: загальний стан, зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, інтенсивність та характер рухливої активності, наявність судом, координацію рухів, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання. Дані досліджень подані в таблиці.

**Вивчення токсичності Атоксилу ВП в підгострому досліді.** При вивченні підгострої токсичності керувалися результатами, отриманими під час проведення гострої токсичності. Препарат застосовували щоденно, натще, всередину. Упродовж дослід проводили спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин.

Токсичність у підгострому досліді тривалістю 28 діб вивчали на 15 білих щурах масою 180-200 г. Було сформовано по 3 однакові за кількістю та масою групи, по 5 щурів кожна. Тваринам інших трьох груп вводили “Атоксил ВП” у дозах: I група – контрольна, II група – терапевтична доза, III група – 10-ти кратна терапевтична доза. На наступну добу після закінчення введення препарату лабораторних тварин декапітували (застосовуючи легкий ефірний наркоз), дотримуючись положення Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загальноновизнаними методиками та розтирали і визначали коефіцієнти маси органів, порівняно з контрольною групою.

Для гематологічних досліджень використовували кров, стабілізовану ЕДТА, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. В стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит, кількість лейкоцитів – за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18. У сироватці крові визначали: загальний білок за допомогою рефрактометра РФ-22, активність ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛДГ), вміст загального білірубину, креатиніну, сечовини за допомогою напіваавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Huma.

**Результати й обговорення. Результати вивчення гострої токсичності.** В результаті досліджень встановлено, що після введення препарату в дозах 50, 500 і 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими. Змін в клінічному стані тварин дослідних груп не спостерігали. Дані досліджень подані в таблицях 1 і 2.

## Показники токсичності препарату на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	5000	0	0	0
6	5000	0	0	0

Таким чином, ЛД<sub>50</sub> препарату, є більшою за 5000 мг/кг.

Згідно з тестом OECD № 423, за умов визначення гострої токсичності препарату, дослідження було проведено в два етапи.

На першому етапі досліджень (введення дозі 2000 мг/кг) усі тварини залишились живими. Не було загибелі лабораторних тварин і на другому етапі досліджень — за умов введення препарату в дозі 5000 мг/кг.

Встановлено, що після введення препарату в дозах 2000 і 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими. Змін в клінічному стані тварин дослідних груп не спостерігали.

Таблиця 2

## Матеріали результатів гострого дослідження при внутрішньошлунковому введенні препарату білим щурам

№ п/п	Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Вижило	Загинуло	Клас токсичності
1	3	2000	3	0	-
2	3	5000	3	0	5 категорія небезпечності або не класифікується

Таким чином, згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 [3], препарат “Атоксіл ВП” належить до малотоксичних речовин – 4 клас. ЛД<sub>50</sub> за його внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам (білим щурам) є більшою за 5000 мг/кг.

Згідно з Узгодженою на глобальному рівні системи класифікації препарат належить до 5 категорії небезпечності або не класифікується [2].

**Результати дослідження токсичності Атоксіл ВП у підгострому досліді.** При проведенні дослідження з вивчення підгострої токсичності загибелі лабораторних щурів не встановлено.

На 28 добу дослідження, при введенні 10-ти кратної терапевтичної дози препарату вірогідних змін коефіцієнтів маси внутрішніх органів, порівняно з контролем, не встановлено (табл. 3).

Таблиця 3

## Маса внутрішніх органів білих щурів на 29-ту добу за вивчення підгострої токсичності препарату (M±m, n=5)

Органи	Групи тварин		
	I	II	III
Серце	0,87±0,06	0,84±0,07	0,79±0,07
Селезінка	0,66±0,10	0,65±0,09	0,65±0,01
Нирка права	0,85±0,01	0,93±0,03	1,0±0,07
Нирка ліва	0,83±0,01	0,90±0,04	0,96±0,06
Печінка	8,00±0,89	9,03±0,99	9,53±0,93
Легені	2,04±0,16	2,13±0,29	2,32±0,27

При дослідженні морфологічних показників крові щурів після перорального введення Атоксілу ВП у різних дозах, вірогідних змін в гематологічних і біохімічних показниках не встановлено (табл. 4).

**Гематологічні і біохімічні показники крові білих щурів на 29-ту добу досліду за вивчення токсичних властивостей препарату (M±m, n=5)**

Показники	I група тварин	II група тварин	III група тварин
Гемоглобін, г/л	160,8±3,15	156,7±8,4	155,6±5,4
Еритроцити, Т/л	7,61±0,17	7,88±0,47	7,97±0,23
Лейкоцити, Г/л	13,24±1,27	12,67±1,9	11,64±1,22
Гематокрит, %	44,68±1,2	41,88±4,98	40,38±1,93
Еозинофіли	1,2±0,48	1,2±0,87	1,2±0,48
Лімфоцити	57,2±2,05	56,6±4,44	56,4±3,42
Моноцити	5,6±0,89	5,5±0,48	5,6±0,40
Нейтрофіли паличкоядерні	0,4±0,3	0,4±0,3	0,4±0,3
Нейтрофіли сегментоядерні	36±2,6	36±2,9	37±2,7
ЛФ, од/л	406,86±33,55	412,76±42,11	423,12±22,47
АлАТ, мккат/л	100,35±4,9	103,04±8,19	101,95±6,61
АсАТ, мккат/л	212,68±11,4	230,13±44,4	229,44±21,40
Креатинін, ммоль/л	68,88±3,19	66,98±4,96	69,09±4,35
Білок загальний, г/л	70,9±0,58	75,2±2,26	72,1±2,26
Холестерин загальний, ммоль/л	0,92±0,09	1,11±0,09	1,13±0,07
МСН, пг	21,12±0,42	21,22±0,8	21,38±0,7
МСV, мкм <sup>3</sup>	57,06±0,93	58,8±0,71	56,7±0,49
МСНС, г/дл	37±0,37	37,8±0,55	37,28±0,40
Тромбоцити, г/л	225,4±40,18	246,7±33,76	258,8±31,17
ТАГ, ммоль/л	0,62±0,06	0,64±0,09	0,65±0,07
Сечовина, ммоль/л	7,9±0,52	8,98±0,58	9,02±0,42
Магній, ммоль/л	1,49±0,15	1,27±0,17	1,07±0,06
Кальцій, ммоль/л	2,05±0,03	2,05±0,08	2,01±0,03
Фосфор, ммоль/л	1,99±0,03	2,01±0,07	2,02±0,04

Препарат «Атоксіл ВП» за 28-добового введення щурам, незалежно від дози, не впливав на біохімічні і гематологічні показники та не викликав морфологічні зміни внутрішніх органів.

### В И С Н О В К И

1. Препарат належить до відносно нетоксичних речовин (OECD Test № 423 “Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method”). Згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 “Препарати ветеринарні. Визначання гострої токсичності”, препарат “Атоксіл ВП” належить до малотоксичних речовин – 4 клас. ЛД<sub>50</sub> за його внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам (білим щурам) є більшою за 5000 мг/кг.

2. «Атоксіл ВП» за 28-добового введення білим щурам, незалежно від дози, не впливав на біохімічні та гематологічні показники.

3. Препарат «Атоксіл ВП» за введення лабораторним тваринам у підгострому досліди не викликав морфологічні зміни внутрішніх органів.

**Перспективи досліджень.** Результати досліджень будуть використані для контролю якості препарату.

### RESEARCH OF SORBENT ON BASIS OF SILOX: DETERMINATION OF TOXICITY PARAMETERS

*I. Ya. Kotsyumbas, I. P. Patereha, M. I. Zhyla, O. S. Kysciv, A. S. Kabanec*

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Fodder Additives  
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

## S U M M A R Y

The article presents the results of studying the toxicity of the drug based on sodium dioxide. It was established that the drug "Atoxil VP" is a low-toxic substance - Grade 4. DL50 for its intragastric administration to laboratory animals (white rats) is greater than 5000 mg / kg. "Atoxil VP" for 28-day administration of white rats, regardless of dose, had no effect on biochemical and hematological parameters. The drug "Atoxil VP" for the introduction of laboratory animals in the subacute study did not cause morphological changes in the internal organs.

**Keywords:** ACUTE TOXICITY, SUB-ACUTE TOXICITY, MYCOTOXICOSIS, FEED ADDITIVE, LABORATORY ANIMALS.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ

*И. Я. Коцюмбас, И. П. Патерега, Н. И. Жила, О. С. Кысцив, А. С. Кабанець*

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок  
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

## А Н Н О Т А Ц И Я

В статье приведены результаты изучения токсичности препарата на основе диоксида натрия. Установлено, что препарат "Атоксил ВП" относится к малотоксичным веществам - 4 класс. ЛД50 при его внутрижелудочном введении лабораторным животным (белым крысам) превышает 5000 мг/кг. "Атоксил ВП" за 28-суточного введения белым крысам, независимо от дозы, не влиял на биохимические и гематологические показатели. Препарат "Атоксил ВП" за введения лабораторным животным в подостром опыте не вызывал морфологические изменения внутренних органов.

**Ключевые слова:** ОСТРАЯ ТОКСИЧНІСТЬ, ПОДОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, МИКОТОКСИКОЗИ, КОРМА, ЛАБОРАТОРНІ ЖИВОТНІЕ.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. OECD Test № 423 "Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method".
2. Harmonised Integrated Hazard Classification for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances as endorsed by the 28<sup>th</sup> Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2. P. 11.
3. СОУ 85.2-37-736:2011 "Препарати ветеринарні. Визначання гострої токсичності". – К: Мінагрополітики, 2011. – 16 с.
4. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / Косенко М. В., Малик О.Г., Коцюмбас І. Я., та ін. – К., 1997. – 34 с.
5. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : Методичні рекомендації / Літвінова Н. В., Філоненко-Патрушева М. А., Французова С. Б., Храпак В. В. / Під ред. О. В. Стефанова. – К.:Авіценна, 2001. – 527 с.

**Рецензент** – І. М. Кушнір, д. вет. н., с. н. с., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.