

ВСТАНОВЛЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ДЕЗОРГАНІК-ВЕТ»

О. Л. Нечипоренко, к.вет.н., доцент

Л. В. Нагорна, д.вет.н., доцент

О. В. Фотін, к.вет.н., доцент

Сумський національний аграрний університет

У статті наведено результати досліджень параметрів токсичності вітчизняного дезінфектанта «Дезорганік-вет». Встановлено, що за показниками гострої токсичності, препарат, згідно з ГОСТ 12.1.007-76, належить до 4 класу небезпеки – речовини малобезпечні. Визначено, що токсичні дози для птиці менші, ніж для білих мишей, середньолетальна доза (DL_{50}) лікарського засобу для курчат в 7,7 рази нижча, ніж для гризунів. У ході експериментальних досліджень доведена зміна вагових індексів печінки і нирок курчат, які отримували препарат у максимальних дозах, що свідчить про велике навантаження на ці органи. При визначенні залишкових кількостей препарату в органах і тканинах птиці встановлено, що він не акумулюється у високих концентраціях у тканинах і досить швидко виводяться з організму.

Ключові слова: птахівництво, гостра і хронічна токсичність, лабораторні тварини, курчата, фармако-токсикологічна оцінка, препарат «Дезорганік-вет».

Постановка проблеми у загальному вигляді. Птахівництво – галузь тваринництва, продукція якої, м'ясо та яйця, користується незмінним попитом у споживачів, завдяки своїй відносній дешевизні. Тенденції останніх років вказують, що яйця та м'ясо птиці є одними з найдоступніших джерел багатьох поживних речовин у споживчому кошику. Галузь птахівництва без перебільшення можна віднести до найперспективніших та таких, які мають швидко окупність й приносять прибуток. Проте, не можливо отримати високі показники продуктивності у стаді, де персистують збудники заразних захворювань [1-3]. Висока концентрація птиці на обмежених площах, потокова система вирощування та утримання птиці створюють сприятливі умови для нагромадження і рециркуляції мікроорганізмів у виробничих приміщеннях [2-5]. Одним з важливих питань за проведення дезінфекції є правильний вибір препаратів. До сучасних дезінфектантів висувають жорсткі вимоги: широкий спектр бактерицидних, віруліцидних і фунгіцидних властивостей, відсутність або низька токсичність для тварин і обслуговуючого персоналу, відсутність корозійних властивостей, безпека для навколишнього середовища, сумісність з матеріалами поверхонь, які ними обробляються, активність в широкому діапазоні температур, відсутність канцерогенних, тератогенних, імунодепресивних властивостей, відсутність пожежо- та вибухонебезпечності, стійкість до органічного навантаження, економічність і зручність при застосуванні. Загалом, дезінфекційні заходи мають бути ефективними у біологічному, екологічному та економічному відношенні [6-11].

В сучасних умовах ведення галузі використовують дезінфектанти як вітчизняного, так і закордонного виробництва, проте потреба у дезінфекційних препаратах донині є актуальною [10].

Тому, актуальним завданням є розробка

нових рецептур дезінфікуючих засобів, введення до їхнього складу нових діючих речовин, які б мали широку бактерицидну ефективність, економічну доцільність та відповідали вимогам екологічної безпеки.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми. Сучасний ринок ветеринарних препаратів, рекомендованих до застосування у птахівництві, не надто кількісно насичений, особливо якщо врахувати, що ряд засобів є відмінними за торговими назвами, проте з аналогічним компонентним складом. Тому підбір ефективних і дієвих дезінфектантів є важливим для успішного проведення обробок. Відповідно до цього, розробка та впровадження нових препаратів є одним із нагальних питань сучасної фарміндустрії.

При створенні та впровадженні нового препарату, одним із обов'язкових етапів є проведення комплексу доклінічних досліджень, що передбачають з'ясування токсичності як на лабораторних тваринах, так і на птиці, у разі рекомендуванню до застосування препарату у птахівництві. Визначення середньосмертельних доз препарату та встановлення небезпечності його за умови його короткотривалої дії є першим етапом досліджень [11-13].

На підставі отриманих даних, проводять поетапне визначення параметрів хронічної токсичності [11, 12].

Виходячи з вищевикладеного, метою нашої роботи було визначення параметрів токсичності дезінфектанту «Дезорганік-вет» [11, 12, 14, 15].

Матеріали і методи досліджень. Гостру токсичність препарату «Дезорганік-вет» вивчали на клінічно здорових безпородних білих мишах обох статей масою 18-20 г та курчатах-бройлерах масою 600-650 г. Лабораторних тварин та курчат утримували в умовах віварію ветеринарного факультету Сумського НАУ відповідно діючим «Санітарним правилам по будові, обладнанню та утримуванню експериментально-біологічних

клінік (віваріїв)» при стабільному температурному режимі 18-20 °С. Годівлю їх здійснювали повнораціонним комбікормом, за стандартною схемою, в уніфікований час. Перед початком експерименту тварин протягом 7-ми діб витримали в адаптаційному періоді, під час якого проводили щоденне ретельне спостереження їх клінічного стану. Безпосередньо перед введенням досліджуваного препарату, білих мишей та курчат протягом 3-х годин утримували на голодній дієті.

Білим мишам препарат вводили в шлунок до годівлі одноразово в дозах від 5000 до 25000 мг/кг за допомогою металевго зонду. Кожну дозу препарату випробували на 8-9 тваринах. Курчатам препарат вводили в дозах від 1350 до 1750 мг/кг у ранкові години безпосередньо в зоб через зонд.

Спостереження за клінічним станом піддослідних тварин проводили протягом 14 діб. Ступінь токсичності препарату «Дезорганік-вет» оцінювали на підставі клінічних ознак інтоксикації, кількості загиблих тварини, результатів патологоанатомічного розтину.

Для виявлення можливої токсичної дії препарату «Дезорганік-вет» на організм тварин, на 21 та 31 добу від початку введення препарату на 10 мишах кожної групи вивчали антитоксичну функцію печінки за допомогою гексеналової проби та на інших 10 мишах кожної групи ставили пробу з плаванням.

Курчатам-бройлерам дезінфектант випоювали з водою протягом 20 діб у дозах: 1 група отримувала 4 см³/дм³ води – 56 мг/кг (чотирикратна терапевтична доза); 2 група – 2 см³/дм³ води – 28 мг/кг (дворазова терапевтична доза); 3 група – 1 см³/дм³ води – 14 мг/кг (терапевтична доза); 4 група (контрольна) – птиці задавали лише воду, яка не містила лікарського засобу.

Спостереження за клінічним станом птиці проводилося впродовж 31 доби. Зважування та визначення живої маси курчат здійснювали до притрансформаційних змін препарату і на 10, 20 і 30 добу досліду. На 21 добу досліджували

морфологічні та біохімічні показники крові.

Фармакокінетику препарату після одноразового перорального застосування вивчали на 45 курчатах бройлерах 20-добового віку масою 540–660 г. Препарат, розведений водою, вводили птиці через зонд в зоб у терапевтичній дозі (14 мг суми діючих речовин на 1 кг маси). Через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 години після введення препарату птицю забивали і відбирали проби крові, печінки, легені, нирок, скелетних і серцевих м'язів.

Результати власних досліджень. В результаті вивчення гострої токсичності препарату за внутрішньошлункового введення білим мишам встановлено, що препарат у дозі 5000 мг/кг не викликав клінічних ознак отруєння та відхилень у поведінкових реакціях тварин.

При введенні препарату в дозах, що перевищують 7500 мг/кг – у білих мишей відзначали ознаки гострого отруєння: появу пригніченого стану, зростання частоти дихання, посилення спраги, шерсть набувала матового відтінку, відмічали її куйовдження.

Введення препарату в дозі 25000 мг/кг спричиняло до загибелі всіх дослідних білих мишей. Після введення препарату в летальній дозі у тварин відразу наставав пригнічений стан, який через 7-10 хвилин змінювався сильним збудженням, що тривало впродовж 10–15 хвилин, після чого знову наставало пригнічення. Тварини приймали бічне положення, реєстрували появу плавальних рухів кінцівками. Потім наставав параліч кінцівок і загибель тварин.

Швидкий розвиток у мишей клінічних симптомів отруєння після введення в шлунок препарату в сублетальних і летальних дозах, свідчить про добру всмоктуваність препарату.

У результаті вивчення гострої токсичності препарату в дослідах на білих мишах встановили, що дезінфікуючий засіб за параметрами гострої токсичності, згідно з ГОСТ 12.1.007-76, належить до 4 класу небезпеки – речовини малобезпечні (для білих мишей DL_{50} при введенні в шлунок 11490 мг/кг) (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри токсичності препарату «Дезорганік-вет» в дослідах на білих мишах і курчатах

Вид тварин	Максимально допустима доза	Показник (мг/кг)			Абсолютно смертельна доза
		DL ₁₆	DL ₅₀	DL ₈₄	
Білі миші	5000	7500	11490	19410	25000
Курчата	1350	1400	1484	1577	1750

Внаслідок вивчення гострої токсичності препарату в дослідах на курчатах встановлено, що лікарський засіб у дозі 1350 мг/кг не викликав змін у фізіологічному стані птиці. Підвищення дози до 1475-1600 мг/кг викликало у птахів пригнічення, зниження рухової активності та призводило до загибелі частини курчат-

бройлерів.

При введенні дезінфектанту в дозі 1750 мг/кг реєструвалась загибель всіх курчат впродовж 10 годин. Подальші спостереження за особинами, що вижили, свідчило, що їх рухова активність була пригнічена впродовж наступних 24-72 годин.

На підставі отриманих результатів гострої токсичності, визначеної на курчатах-бройлерах, проведено встановлення впливу введення дезінфектанту «Дезорганік-вет» в умовах

хронічного експерименту.

У дослідних та контрольній групах курчат-бройлерів не встановлено значних відмінностей у вагових коефіцієнтах їх внутрішніх органів (табл. 2).

Таблиця 2

Вагові коефіцієнти внутрішніх органів курчат при вивченні субхронічної токсичності «Дезорганік-вет» ($M \pm m$, n=10)

Органи	Групи курчат			
	I	II	III	IV (контроль)
	21 діб/31 діб	21 діб/31 діб	21 діб/31 діб	21 діб/31 діб
Серце	0,48±0,05/0,54±0,06	0,48±0,04/0,55±0,06	0,60±0,07/0,50±0,06	0,56±0,06/0,51±0,05
Легені	0,39±0,04/0,46±0,05	0,34±0,04/0,40±0,04	0,49±0,07/0,46±0,05	0,40±0,03/0,46±0,05
Печінка	1,95±0,15/1,95±0,18	1,99±0,20/1,93±0,18	2,23±0,21/1,98±0,20	2,26±0,33/2,01±0,25
Нирки	0,45±0,05/0,57±0,07	0,66±0,08/0,54±0,07	0,71±0,08/0,64±0,09	0,70±0,06/0,67±0,08
Селезінка	0,20±0,01/0,21±0,02	0,18±0,01/0,17±0,01	0,21±0,02/0,19±0,02	0,19±0,01/0,18±0,02

Згідно даних таблиці 2 слід зазначити, що окремі зміни вагових індексів печінки і нирок курчат-бройлерів, які отримували препарат у максимальних дозах, свідчать про велике навантаження на ці органи. Це пов'язується нами з особливостями метаболізму препарату «Дезорганік-вет» і виділення його з організму птиці.

Дослідження крові показали, що застосування курчата-бройлерам з водою протягом 21 доби препарату в терапевтичній дозі, а також у дозах, які в 2 і 4 рази перевищують терапевтичну, не мало негативного впливу на морфологічні та біохімічні показники крові курчат.

При оцінці кумулятивних властивостей враховували, що сумарно введена курчатам-

бройлерам доза препарату «Дезорганік-вет» була відповідно 5736 мг/кг маси тіла і не приводила до їх загибелі. Це не дозволило розрахувати коефіцієнт кумуляції за показником «смертельний ефект».

Проведені дослідження показали, що існує видова чутливість до препарату. Так, токсичні дози для птиці менші, ніж для гризунів, середньолетальна доза (DL_{50}) лікарського засобу для курчат в 7,7 рази нижча, ніж для білих мишей.

При визначенні залишкових кількостей препарату в органах і тканинах птиці встановлено, що він не акумулюється у високих концентраціях у тканинах і досить швидко виводяться з організму (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка виведення дезінфектанту «Дезорганік-вет» (мкг/г) з організму курчати ($M \pm m$, n=10)

Органи та тканини	Терміни дослідження, діб				
	2	3	4	5	6
М'язи	0,28±0,04	0,14±0,05	0,03±0,03	0,01±0,02	0
Нирки	1,18±0,02	0,86±0,01	0,15±0,04	0,04±0,02	0
Печінка	0,61±0,02	0,23±0,04	0,08±0,03	0,02±0,03	0
Шкіра + жир	0,45±0,04	0,28±0,06	0,15±0,05	0,07±0,03	0
Шлунок	0,21±0,07	0,11±0,05	0,05±0,02	0,03±0,02	0
Серце	0,19±0,04	0,13±0,03	0,05±0,01	0,01±0,01	0

Через 3 доби після курсового п'ятидобового застосування препарату з водою, кількість дезінфектанту в тканинах птиці починає знижуватися і до 4 доби реєструється лише в нирках, печінці та шкірі на рівні 0,15-0,07 мкг/г. На 5 добу дослідження препарат реєструвався на рівні чутливості методу 0,04-0,07 мкг/г лише в нирках і шкірі. Через 6 діб після останнього застосування, препарат в органах і тканинах птиці не виявляли.

Висновки. 1. На підставі визначення параметрів гострої токсичності препарату «Дезорганік-вет» за внутрішньошлунокового введення білим мишами, відповідно ГОСТ 12.1.007-76. дезінфектант відноситься до 4 класу небезпеки – речовини малобезпечні.

2. За визначення гострої токсичності на курчатах-бройлерах встановлено, що токсичні дози для птиці менші, ніж для гризунів,

середньолетальна доза (DL_{50}) лікарського засобу для курчат в 7,7 рази нижча, ніж для білих мишей (1484 мг/кг).

3. При визначенні залишкових кількостей препарату в органах і тканинах птиці встановлено, що він не акумулюється у високих концентраціях у тканинах і швидко виводяться з організму. Таким чином доведено, що дезінфектант «Дезорганік-вет» можна використовувати за присутності птиці.

4. Відсутність залишкових кількостей дезінфектанту в організмі птиці на 6 добу після останнього введення препарату дає підставу рекомендувати використовувати м'ясо бройлерів в харчових цілях після закінчення цього терміну без обмежень.

Перспективи подальших розвідок у даному напрямку. Полягають у подальшій фармако-токсикологічній оцінці препарату

«Дезорганік-вет».

Список використаної літератури:

1. Союз птахівників України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.poultryukraine.com/ru/poultry/news/2016/09/news_5484.html
2. Тертична О. В., Бородай В. П. Екологічні засади промислового птахівництва. Агроекологічний журнал. Київ, 2015. Вип. 2. С. 6-12.
3. Венгеренко Л. А. Ветеринарно-санитарные мероприятия по защите птицеводческих хозяйств от заноса возбудителей заразных болезней. Эффективное птицеводство. 2007. № 6. С. 5–8.
4. Завгородній А. І., Стегній Б. Т., Палій А. П. Наукові та практичні аспекти дезінфекції у ветеринарній медицині. Харків, 2013. 222 с.
5. Кирпиченко В. А., Ятусевич А. И., Горидовец В. У. Справочник по ветеринарной дезинфекции. Минск. 1991. 151 с.
6. Зарицкий А. М. Дезинфекция. В 3-х частях. Ч 1. Дезинфікуючі засоби та їх застосування. Житомир, 2001. 384 с.
7. Мак-Доннелл Г., Рассел Д. Антисептики и дезинфицирующие вещества: активность, действие и резистентность. Москва, 2002. С. 69.
8. Russell A. D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? Am. J. Infect. Control. 2002. Vol. 30, № 8. P. 495-498.
9. Ali Y., Dolan M. J., Fendler E. I. Disinfection, sterilization and preservation. New-York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. P. 229–255.
10. Список зареєстрованих ветеринарних препаратів [Електронний ресурс]. Режим доступу // <http://vet.gov.ua/db/drugs> – 16 с.
11. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів, 2006. 360 с.
12. Косенко М. В., Малик О. Г., Коцюмбас І. Я. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації. Київ, 1997. 33 с.
13. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Київ, 1983. С. 243-276.
14. Мионов А. Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. ФГБУ «НЦЭМСП». Т. 1. 2012. 942 с.
15. Хабриев Р. Ю. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005. 829 с.

References:

1. Union of poultry farmers of Ukraine. It is access Mode: http://www.poultryukraine.com/ru/poultry/news/2016/09/news_5484.html (in Ukrainian)
2. Tertichna O. I. and Boroday I. P. (2015), “Ecological principles of the industrial poultry farming”, [Ekolohichni zasady promyslovoho ptakhivnytstva], *Agroekologichnyy magazine*, Vol. 2, pp. 6–12. (in Ukrainian)
3. Vengerenko L. A. (2007), “Veterinary and sanitary measures to protect poultry farms from introduction of pathogens of infectious diseases”, [Veterinarno-sanitarnyye meropriyatiya po zaschite ptitsevodcheskih hozyaystv ot zanosa vzbuditeley zaraznyih bolezney], *Effective poultry farming*, No. 6, pp. 5–8. (in Russian)
4. Zavorodnii A. I., Stehniy B. T. and Palii A. P. (2013), “Scientific and practical aspects of disinfection in veterinary medicine”, [Naukovi ta praktychni aspekty dezinfektsii u veterynarnii medytsyni], Kh., FOP Brovin O. V., 222 p. (in Ukrainian)
5. Kyrpychenok V. A., Yatusevych A. Y. and Horydovets V. U. (1991), “Handbook of veterinary disinfection”, [Spravochnyk po veterynarnoi dezynfektsyy], Mynsk, Urozhai, 151 p. (in Russian)
6. Zarytskyi A. M. (2001), “Disinfection. In 3 parts. H 1. Disinfectants and their use”, [Dezynfektsiia. V 3-kh chastynakh. Ch 1. Dezinfikuiuchi zasoby ta yikh zastosuvannia], Zhytomyr, PP Ruta, 384 p. (in Ukrainian)
7. Mak-Donnell H. and Rassel D. (2002), “Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance”, [Antyseptyky y dezynfytsyruishchye veshchestva: aktyvnost, deistvye y rezystentnost], M., Kolos, p. 69. (in Russian)
8. Russell A. D. (2002), “Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance?” Am. J. Infect. Control., Vol. 30, No. 8, P. 495–498.
9. Ali Y., Dolan M. J. and Fendler E. I. “Disinfection, sterilization and preservation”. New-York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, P. 229–255.
10. List of registered veterinary products [Electronic resource], [Spysok zareiestrovanykh veterynarnykh preparativ], [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu / <http://vet.gov.ua/db/drugs> – 16 p. (in Ukrainian)

11. Kotsiumbas I. Y. (2006), "Preclinical studies of veterinary medicinal products", [Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv", Lviv, Triada plus, 360 p. (in Ukrainian)

12. Kosenko M. V., Malyk O. H. and Kotsiumbas I. Y. (1997), "Toxicological control of new animal protection means: Methodical recommendations", [Toksykologichnyi kontrol novykh zasobiv zakhystu tvaryn: Metodychni rekomendatsii], Kyiv, 33 p. (in Ukrainian)

13. Zapadnyuk I. P. Zapadnyuk V. I. and Zahariya E. A. (1983), "Laboratory animals. Dilution, content, use in experiment" [Laboratornyie zhyvotnyie. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente], Kiyiv, Vischa shkola, P. 243–276. (in Russian)

14. Mironov A. N. (2012), "A guide to preclinical drug research" [Rukovodstvo po doklinicheskim issledovaniyam lekarstvennykh sredstv], FGBU NTSEMSP, T. 1, 942 p. (in Russian)

15. Habriev R. Y. (2005), "Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances", [Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv], M., *Meditcin*, 829 p. (in Russian)

Нагорная Л. В., Фотин А. В., Нечипоренко А. Л. Установление параметров токсичности препарата «Дезорганик-вет».

В статье указано результаты исследований параметров токсичности отечественного дезинфектанта «Дезорганик-вет». Установлено, что по показателям острой токсичности, препарат, относится к 4 классу опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76. Определено, что токсичные дозы для птицы меньше, чем для белых мышей, среднелетальная доза (DL_{50}) лекарственного средства для цыплят в 7,7 раза ниже, чем для грызунов. В ходе экспериментальных исследований, доказано изменение весовых индексов печени и почек цыплят, получавших препарат в максимальных дозах. Это свидетельствует о большой нагрузке на указанные органы. При определении остаточных количеств препарата в органах и тканях птицы установлено, что он не аккумулируется в высоких концентрациях в тканях и довольно быстро выводятся из организма.

Ключевые слова: птицеводство, острая и хроническая токсичность, лабораторные животные, цыплята, фармако-токсикологическая оценка, препарат «Дезорганик-вет».

Nagornaya L. V., Fotin A. V., Nechiporenko A. L. Determination of toxicity parameters of the drug "Disorganic-vet".

The article shows the results of studies of the toxicity parameters of the domestic disinfectant "Disorganic-Vet." It has been established that according to acute toxicity indicators, the drug belongs to the 4th hazard class, according to GOST 12.1.007-76. It was determined that the toxic doses for poultry are less than for white mice, the average lethal dose (DL_{50}) of the drug for chickens is 7.7 times lower than for rodents. In the course of experimental studies, a change in the weight indexes of the liver and kidneys of chickens who received the drug at the maximum doses was demonstrated. This indicates a heavy load on these organs. In determining the residual amounts of the drug in the organs and tissues of the bird, it is established that it does not accumulate in high concentrations in the tissues and is quickly removed from the body.

Keywords: poultry farming, acute and chronic toxicity, laboratory animals, chickens, pharmacotoxicological assessment, "Disorganic-vet" preparation.