

## ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ ДАНОФЛОКСАЦИН

О. Б. Петришин<sup>1</sup>

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок

*У статті наведено результати вивчення токсичних параметрів антимікробного препарату данофлоксацін на лабораторних тваринах. LD<sub>50</sub> данофлоксаціну при підшкірному введенні мишам і щурам дорівнює, відповідно 1973 і 1980 мг/кг маси тіла тварини*

На сьогодні у ветеринарній практиці використовується велика кількість ветеринарних препаратів, які володіють антибактеріальними властивостями, до їх числа відносяться і фторхінолони.

Фторхінолони — це високоактивні синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектру бактерицидної дії, що характеризуються добрими фармакокінетичними властивостями, високою біодоступністю та високим ступенем проникнення в тканини та клітини макроорганізму. Важливими властивостями препаратів групи фторхінолонів є відсутність нефро- і гепатотоксичної дії, тож вони становлять серйозну альтернативу антибіотикам широкого спектру дії [1].

Фторхінолони, завдяки відсутності аналогів у природному середовищі, забезпечують відносно високу активність по відношенню до полірезистентних штамів мікроорганізмів. У зв'язку з розвитком резистентності мікроорганізмів до дії фторхінолонів, яка проходить значно повільніше, ніж до антибіотиків інших груп, для профілактики та лікування бактерійних інфекцій великої рогатої худоби і свиней розроблено новий препарат "Данофлоксацін", з діючою речовиною данофлоксаціну мезилат.

Одним з основних етапів розробки нових препаратів є всебічне вивчення токсичності, кумуляції, побічної дії та віддалених наслідків. Проведення гострого дослідження, це перший етап, метою якого є одержання інформації щодо небезпеки досліджуваної речовини в умовах короткотривалої дії та в результаті проведення якого передбачається отримання даних про отримані ефекти. та перспективи проведення подальших досліджень.

Тому метою наших досліджень було провести токсикологічну оцінку лікарського препарату Данофлоксацін, розчин для ін'єкції, при одноразовому введенні (гостра токсичність) у максимальних дозах на лабораторних тваринах.

**Матеріали і методи.** Досліди проводились у віварії ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, згідно з методичними вказівками "Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин" і "Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів"[2, 3].

Гостру токсичність препарату вивчали на білих мишах 3-4 місячного віку, масою тіла 19-22 г, та білих щурах 3-4 місячного віку, масою тіла 165-180 г.

Данофлоксацін вводили одноразово в дозах: підшкірно мишам — 1142, 1427, 1712, 1997, 2282, 2567 мг/кг маси тіла; білим щурам — 1115, 1515, 1915, 2315, 2715, 3115 мг/кг маси тіла.

Токсичність данофлоксаціну вивчали у два етапи. На орієнтовному етапі між дозами було взято широкі інтервали і на кожен дозу використовували по 3 тварини для визначення

---

<sup>1</sup>Науковий керівник — доктор ветеринарних наук, професор, членкор НААН І. Я. Коцюмбас

LD<sub>0</sub> (максимально витримувана доза) і LD<sub>100</sub> (найменша доза, що викликає загибель усіх взятих у досліді тварин). На розгорнутому етапі взято менші інтервали між дозами, для цього було проведено дослід на 6 групах білих щурів, по 6 тварин у кожній. Загальна тривалість спостережень за лабораторними тваринами складала 14 діб. Під час досліджень проводили спостереження за загальним станом та поведінкою тварин і можливою загибеллю, а також прояв симптомів інтоксикації; відмічали особливості поведінки, прийому корму та води; враховували стан шерстного покриву, слизових оболонок. Значення LD<sub>50</sub> (середньосмертельної дози) розраховували з використанням методу Кербера.

**Результати й обговорення.** Результати підшкірного введення данофлораксацину мишам у дозах, використаних у гострому досліді, узагальнені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Динаміка загибелі мишей після підшкірного введення**

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі щурів після введення препарату (доба)														Загибель щурів у загальному (к-ть мишей, що загинули / загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
1427	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1/6
1712	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2/6
1997	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	3/6
2282	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	4/6
2567	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	1	1	6/6

При введенні токсичних доз препарату симптоми інтоксикації у мишей з'являлися досить повільно. Вони виражались у незначному пригніченні, почервонінні навколо носа, з часом спостерігали виснаження. При підшкірному введенні встановлено, що препарат данофлораксацин у дозі 1142 мг/кг не викликав загибелі мишей; дози в інтервалі 1427–2282 мг/кг були явно токсичними і призводили до загибелі тварин; доза 2567 мг/кг виявилась абсолютно смертельною. Загибель мишей проходила протягом 8-15 діб у прямій залежності від кількості введеного препарату. Результати досліджень і підрахунки LD<sub>50</sub> препарату подані у таблиці 2.

Таблиця 2

**Середньосмертельні дози данофлораксацину на мишах за підшкірного введення**

Дози препарату, мг/кг	1142	1427	1712	1997	2282	2567
Вижило	6	5	4	3	2	0
Загинуло	0	1	2	3	4	6
z	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	
d	285	285	285	285	285	
zd	142,5	427,5	712,5	997,5	1282,5	

LD<sub>50</sub> розраховують за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / m,$$

де: LD<sub>100</sub> - доза, від якої загинули усі тварини;

$\sum$  — символ суми;

z — половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d — інтервал між кожними двома суміжними дозами;

m — кількість тварин у групі на кожен дозу.

$$LD_{50} = 2567 - [(142,5 + 427,5 + 712,5 + 997,5 + 1282,5) : 6] = 1973,1 \text{ мг/кг.}$$

Отже, LD<sub>50</sub> препарату данофлораксацину при підшкірному введенні мишах становить 1973,1 мг/кг.

У таблиці 3 наведені результати підшкірного введення данофлораксацину білим щурам. Доза 1115 мг/кг не викликала загибелі щурів; дози в інтервалі 1551–2600 мг/кг були явно токсичними і призводили до загибелі тварин; доза 3115 мг/кг виявилась абсолютно смертельною.

Таблиця 3

**Динаміка загибелі щурів після підшкірного введення**

Доза, мг/кг	Динаміка загибелі щурів після введення препарату (доба)														Загибель щурів у загальному (к-ть мишей, що загинули / загальна к-сть)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1115	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
1515	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2/6
1915	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	3/6
2315	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	4/6
2715	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	5/6
3115	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	1	0	6/6

У цілому картина інтоксикації була схожою із симптоматикою у мишей, проте виражалася у більшій мірі; серед ознак токсичності дії препарату можна було виділити пригнічення, порушення координації руху і наявність темних фекалій.

Результати дослідження та підрахунки LD<sub>50</sub> препарату висвітлені у таблиці 4.

LD<sub>50</sub> розраховують за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / m,$$

$$LD_{50} = 3115 - [(400 + 1000 + 1400 + 1800 + 2200) : 6] = 1980,1 \text{ мг/кг.}$$

Таким чином, LD<sub>50</sub> препарату данофлораксацину при підшкірному введенні білим щурам становить 1980,1 мг/кг.

Таблиця 4

**Середньосмертельні дози данофлораксацину на щурах за підшкірного введення**

Дози препарату, мг/кг	1115	1515	1915	2315	2715	3115
Вижило	6	4	3	2	1	0
Загинуло	0	2	3	4	5	6
z	1	2,5	3,5	4,5	5,5	
d	400	400	400	400	400	
zd	400	1000	1400	1800	2200	

За результатами проведених досліджень встановлено, що LD<sub>50</sub> антимікробного препарату при підшкірному введенні лабораторним тваринам (білим щурам та мишам) сягає меж 1501–4500 мг/кг.

**ВИСНОВКИ**

При підшкірному введенні мишам і щурам значення LD<sub>50</sub> данофлораксацину складають відповідно 1973 і 1980 мг/кг маси тіла тварини. У відповідності із загальноприйнятою класифікацією [3] данофлораксацин відноситься до 5 класу токсичності.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані будуть використані для подальших фармако-токсикологічних досліджень препарату данофлораксацин.

## **TOXITY DETERMINATION OF NEW ANTIMICROBIAL PREPARATION DANOFLOXACIN**

*O. B. Petryshyn*

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives

### **S U M M A R Y**

The article presents the results of toxic parameters antimicrobial danofloxacin in laboratory animals. LD<sub>50</sub> of danofloxacin at subcutaneous administration to mice and rats is equal to 1973 and 1980 mg/kg, respectively, of body weight.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ДАНОФЛОКСАЦИН**

*О. Б. Петришин*

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

### **А Н Н О Т А Ц И Я**

В статье приведены результаты изучения токсических параметров антимикробного препарата данофлорксацин на лабораторных животных. LD<sub>50</sub> данофлорксацина при подкожном введении мышам и крысам, равна, соответственно, 1973 и 1980 мг/кг массы тела животного.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Яковлев С. П. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44. — № 12. — С. 27–30.
2. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997 — 34с.
3. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів // За ред. д. вет. н., проф. І. Я. Коцюмбаса. — Львів: Тріада плюс, 2006 — 360с.