



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet8821
<http://nvlvet.com.ua>

UDC 636.09: 616.993.1

To the study of toxicological parameters of the medication “Vitosept” in conditions of acute toxicity

M.P. Soltys, V.M. Gunchak

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 03.09.2018
Received in revised form
01.10.2018
Accepted 02.10.2018

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv, 79010,
Ukraine.
Tel.: +38-067-323-51-40
E-mail: soltysmaria88@gmail.com

Soltys, M.P., & Gunchak, V.M. (2018). To the study of toxicological parameters of the medication “Vitosept” in conditions of acute toxicity. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, 20(88), 115–119. doi: 10.32718/nvlvet8821

The authors examined the toxicological parameters of the drug “Vitosept”, based on a solution sodium chloride, which is obtained by the diaphragm free (diaphragmless) continuous flow electrolyzer. According to the developers, the sodium chloride solution obtained in this way is the optimal carrier of active oxygen; non-toxic; it easily releases active oxygen and penetrates through protein barriers. In the course of the research, it was found that during the whole observation period, the experimental animals were active, had satisfactory appetite, responded to sound and light stimuli, and retained reflex excitability. Clinical signs of violations on the part of the respiratory and urinary tract systems, as well as disorders of the gastrointestinal tract – were absent. Inadequate reactions and death of animals – were not observed. The morphological and biochemical changes in the blood of experimental rats showed an increase in the total number of leukocytes by 19.4%, 28.6% and 33.7%, as compared to control. The erythrocyte index of intoxication in rats of the IVth experimental group increased more than twice ($P < 0.05$). The total protein content of blood serum of animals of the II and III groups was higher than the control values by 9.3% and 3.2%. At the same time, the increase in albumin fractions was 33.2% and 36.4%, respectively ($P < 0.05$). Consequently, in the course of the research, it was found that the DL_{50} of the drug for intragastric (rat) and intra-abdominal (white mouse) inputting is less than 1000 mg/l, and according to this index it relates it to grade IV toxicity – low-toxic compounds. The revealed individual changes in the evaluation of hematological and biochemical parameters of blood in rats and mice did not go beyond the limits of physiological parameters and most likely were compensatory in nature.

Key words: “Vitosept”, sodium chloride, acute toxicity, laboratory animals.

До вивчення токсикологічних параметрів препарату “Вітосепт” за умов гострої токсичності

М.П. Солтис, В.М. Гунчак

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна

Авторами досліджено токсикологічні параметри препарату “Вітосепт”, в основі якого є розчин натрію гіпохлориту (НГХ), одержаний з допомогою бездіафрагмового проточного електролізера. Отриманий таким способом розчин НГХ є, на думку розробників, оптимальним носієм активного кисню, не токсичний, легко віддає активний кисень та проникає через білкові бар'єри. У процесі проведених досліджень встановлено, що впродовж усього періоду спостереження дослідні тварини були активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість. Клінічні ознаки порушень зі сторони дихальної та сечовидільної систем, а також розлади травного каналу були відсутні. Неадекватних реакцій та загибелі тварин не виявляли. За оцінкою морфологічних і біохімічних змін в крові дослідних щурів встановлено зростання загальної кількості лейкоцитів на 19,4, 28,6 та 33,7%, порівняно з контролем. Еритроцитарний індекс інтоксикації в щурів IV-ої дослідної групи зростав більш як у два рази ($P < 0,05$). Вміст загального протеїну в сироватці крові тварин II- і III-ої груп був вищим за показники контролю на 9,3 і 3,2%. При цьому, характерним у них також було зростання протеїнів альбумінової фракції на 33,2 і 36,4% ($P < 0,05$). Отже, у процесі проведення досліджень встановлено, що DL_{50} препарату за внутрішлункового (щурі) та внут-

рішньочеревного (білі миші) введення є меншою за 1000 мг/л і за цим показником відносить його до IV класу токсичності – малотоксичні сполуки. Виявлені окремі зміни при оцінці гематологічних і біохімічних показників крові щурів і мишей не виходили за межі фізіологічних параметрів і носили, швидше за все, компенсаторний характер.

Ключові слова. “Вітосепт”, натрію гіпохлорит, гостра токсичність, лабораторні тварини.

Вступ

Забезпечення населення екологічно безпечними продуктами тваринництва є актуальною проблемою. Токсичні речовини, в чистому вигляді або в різних поєднаннях, накопичуються в продуктах тваринництва, що є небезпечним при їх споживанні для людини. Виходячи з вищезазначеного важливим аспектом удосконалення технології ветеринарно-профілактичних заходів є впровадження у ветеринарну практику нових засобів і методів профілактики та лікування тварин. В останні роки в сільському господарстві, у цьому напрямку, все більше застосовують препарати на основі розчину натрію гіпохлориту (НГХ), оскільки, всі вищі багатоклітинні організми, включаючи людину, синтезують в особливих клітинних структурах гіпохлоритну кислоту та високоактивні оксигенвмісні сполуки для знешкодження сторонніх мікроорганізмів і токсичних речовин. Вітосепт в основі якого є розчин НГХ, одержаний з допомогою бездіафрагмального проточного електролізу, за своїм складом і дією близький до таких метастабільних сполук, які виконують бактерицидні функції поліморфоядерних нейтрофільних лейкоцитів, що дозволяє говорити про його природність та фізіологічність, а застосування його в практиці ветеринарної медицини відносити до екологічно чистих немедикаментозних методів лікування (Kotsiumbas et al., 2006; Ivanov, 2007; Kotsiumbas et al., 2009).

Необхідною умовою комплексу доклінічних досліджень нових лікувальних засобів є вивчення токсичності препарату. Визначення гострої токсичності є етапом для одержання інформації щодо безпечності та небезпечності лікувального засобу з урахуванням клінічних та морфологічних змін в організмі лабораторних тварин за умов прийому високих доз, оскільки, гризуни є стандартними об'єктами для доклінічних випробувань токсичності потенційних лікувальних засобів (Zapadnjuk et al., 1983; Kovalenko et al., 2001; Lopach et al., 2001; Gutyj et al., 2016; Martyshuk et al., 2016; Kryshchanska et al., 2017; Gutyj et al., 2017; Todoriuk et al., 2018; Gutyj et al., 2018).

Виходячи з вище наведеного першочерговою метою нашої роботи було вивчення токсикологічних параметрів “Вітосепту” за умов гострої токсичності у модельних дослідах на лабораторних тваринах.

Матеріал та методи досліджень

Досліди на лабораторних тваринах проводились у віварії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Експериментальні дослідження виконувались згідно з методами і методиками, які описані в монографії “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (2006). Токсикологічну оцінку препарату з'ясовували згідно методичних рекомендацій “Токси-

кологічний контроль нових засобів захисту тварин” (1997). Експерименти на тваринах проводили відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментах і для інших наукових цілей (ETS № 123). Страсбург, 1986 та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Гостру токсичність вивчали на 40 білих різностатевих щурах, масою тіла 170–200 г, які знаходились на стандартному раціоні віварію. Після попереднього 10-добового карантину, тварини, згідно “Методичних рекомендацій щодо експериментального вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів”, методом рандомізації були поділені на 4 групи по 10 голів у кожній. Дослід тривав 15 діб, всі тварини знаходились в однакових умовах утримання та годівлі. Тваринам I-ї контрольної групи протягом доби внутрішньо-шлунково за допомогою голки з тупим кінцем, вводили 5 мл ізотонічного натрію хлориду розчину, щурам II, III, IV-ої груп, відповідно, по 10, 15 і 20 мл досліджуваного препарату “Вітосепт”, концентрація натрію гіпохлориду в якому становила 1000 мг/л.

Гостру токсичність, за внутрішньочеревного введення, вивчали також на лабораторних мишах. Для цього 40 мишей розділили на 4 групи по 10 мишей у кожній. Дослід тривав 7 діб, усі тварини знаходились в однакових умовах утримання та годівлі. Тваринам I (контрольної) групи вводили внутрішньочеревно 1 мл 0,9% розчину хлориду натрію, дослідним щурам вводили препарат “Вітосепт” у концентрації: II група – 1000 мг/л, III – 800 мг/л і IV – 500 мг/л, протягом 7 діб.

Упродовж дослідів кров для дослідження відбирали шляхом декапітації за умов легкого ефірного наркозу. Гепаринізовану кров центрифугували при 3000 об/хв впродовж 15 хв. Еритроцити використовували для визначення еритроцитарного індексу інтоксикації.

Оцінку дії препарату “Вітосепт” проводили за наступними показниками:

- а) поведінка тварини;
- б) динаміка зміни маси тіла;
- в) кількість спожитого корму і води;
- г) частота дихання і серцевих скорочень.

Реєстрація зазначених показників проводилась протягом дослідів. Крім того досліджували гематологічні та біохімічні показники крові лабораторних тварин.

Результати та їх обговорення

У процесі проведення досліджень нами встановлено, що протягом усього терміну експерименту дослідні тварини були активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість. Отримані результати клінічного спостереження протягом дослідного періоду наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні спостереження за щурами в досліді з вивчення гострої токсичності “Вітосепт”, за внутрішньо-шлункового введення ($M \pm m, n = 40$)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	“Вітосепт”, 1000 мг/л		
	I – 5 мл 0,9 % NaCl	II – 10 мл	III – 15 мл	IV – 20 мл
Початкова маса тіла, г	121,9 ± 2,7	123,1 ± 3,7	122,3 ± 7,1	120,9 ± 2,4
Кінцева маса тіла, г	122,0 ± 2,7	124,1 ± 1,7	123,4 ± 5,7	121,9 ± 3,3
Температура тіла, °C	37,9 ± 0,1	37,5 ± 0,5	37,3 ± 0,3	37,5 ± 0,4
Частота дихання, рухів/хв	127 ± 4	123 ± 9	123 ± 7	124 ± 2
Розлади травного каналу	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Пульс, рухів/хв	57 ± 4	59 ± 9	58 ± 7	59 ± 2
Неадекватні реакції	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Загибель тварин	відсутня	відсутня	відсутня	відсутня

Клінічні ознаки порушень зі сторони дихальної та сечовидільної систем, а також розлади травного каналу були відсутні. Неадекватних реакцій та загибелі тварин не спостерігали. За загально-клінічними показниками (температура тіла, пульс та частота дихання), поведінкою, відношенням до корму і води, станом зовнішніх слизових оболонок, а також за функцією травного каналу, сечовидільної системи дослідні щури не відрізнялися від щурів контрольної групи.

Після проведення паталого-анатомічного розтину трупів щурів при візуальному огляді шкірного покри-

ву, слизових оболонок, природніх отворів та макроскопічному обстеженні внутрішніх органів у тварин контрольної та II, III і IV дослідних груп не виявлено клінічних ознак інтоксикації або інших проявів патологічного процесу.

За розміром, кольором, консистенцією, а також за розташуванням внутрішніх органів дослідні тварини всіх груп не виходили за межі величин фізіологічної норми.

З боку коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів дослідних груп змін також не встановлено (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів на 15 добу досліді за умов вивчення гострої токсичності препарату “Вітосепт”, ($M \pm m, n = 10$)

Групи тварин	Показники, %			
	Печінка	Селезінка	Нирки	Серце
Контроль	3,1 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,01
II	3,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,03
III	3,7 ± 0,4	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,0	0,3 ± 0,01
IV	3,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,01	0,4 ± 0,02

У порівняльному аспекті проведено дослідження впливу препарату “Вітосепт” на важливі параметри гомеостазу організму щурів – гематологічні показни-

ки. Отримані результати досліджуваних морфологічних показників крові у щурів наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Гематологічні показники у щурів, на 15 добу досліді, за умов вивчення гострої токсичності препарату “Вітосепт”, ($M \pm m, n = 10$)

Групи тварин	Показники, %			
	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Еритроцитарний індекс інтоксикації
Контроль	5,9 ± 0,4	7,7 ± 0,8	117,2 ± 5,6	21,5 ± 0,52
II	6,1 ± 0,5	9,2 ± 0,7	128,4 ± 9,9	25,4 ± 0,36
III	6,1 ± 0,6	9,9 ± 0,4	120,7 ± 10,2	26,2 ± 0,09
IV	5,9 ± 0,1	10,3 ± 1,8	114,9 ± 10,9	46,6 ± 0,26*

Примітка: у цій і наступних таблицях * – $P < 0,05$ порівняно з контролем

Як вказують результати досліджень, наведені у табл. 3, у крові щурів усіх дослідних груп (II, III і IV) виявлено незначне підвищення, але в межах фізіологічної норми, загальної кількості лейкоцитів на відповідно 19,4%, 28,6% та 33,7%, у порівнянні до контролю. На нашу думку, встановлене зростання їх числа

може бути результатом компенсаторної реакції, або реакції на запалення, спричинене стресом після введення препарату. За цих умов, видимих вогнищ запальних процесів при розтині трупів тварин не виявля-

Очевидно, виявлений стимулювальний позитивний ефект на досліджувані показники гемопоезу обумовлений стимуляцією кровотворної і дихальної функцій, покращенням надходження Оксигену і більш інтенсивним проходженням окиснювально-відновлювальних процесів, які відбуваються в організмі щурів. Досліджувані гематологічні показники були у межах величин фізіологічної норми, що вказує про відсутність токсичного впливу препарату “Вітосепт” на організм щурів.

Щодо еритроцитарного індексу інтоксикації (табл. 4), то його вірогідне зростання виявили у щурів

IV групи, які щоденно отримували по 20 мл препарату ($P < 0,05$). Така виражена зміна досліджуваного індексу інтоксикації може вказувати, що задана концентрація (1000 мг/л) все таки викликала хоч і незначне, але зростання концентрації еритроцитів.

Слід зазначити, що застосування препарату “Вітосепт” у щурів стимулювало позитивний ефект не тільки на морфологічний склад крові, але й на вміст загального білка та його фракцій (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст загального білка та його фракційний склад у крові щурів за вивчення гострої токсичності препарату “Вітосепт” ($M \pm m, n = 10$)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	“Вітосепт”, 1000 мг/л		
	I	II	III	IV
Протеїн загальний, г/л	71,0 ± 0,6	77,6 ± 1,1	73,3 ± 1,3	71,1 ± 1,4
Альбумін, %	34,6 ± 4,5	40,6 ± 3,9	46,1 ± 12,4*	47,2 ± 5,7*
α-глобуліни, %	11,0 ± 1,2	11,9 ± 1,2	7,7 ± 2,5	7,9 ± 0,8
γ-глобуліни, %	14,5 ± 8,9	12,2 ± 1,6	7,9 ± 4,4	5,1 ± 1,1
β-глобуліни, %	19,2 ± 4,5	22,8 ± 4,8	17,3 ± 4,1	20,2 ± 0,9

Аналіз протеїнограми (табл. 4) вказував, що препарат “Вітосепт”, в досліджуваних дозах, проявляв позитивний вплив на протеїнсинтезувальні процеси в організмі щурів. Так, вміст загального протеїну в сироватці крові лабораторних тварин II і III дослідних груп був вищим за показник тварин контрольної групи, на 9,3 і 3,2%. За цих умов, характерним було вірогідне зростання протеїнів альбумінової фракції в щурів III і IV груп на 33,2 і 36,4% ($P < 0,05$). Однак, ситуація із глобуліновою фракцією протеїнів була протилежною. Із збільшенням досліджуваної дози “Віто-

септу” в сироватці крові щурів відсоток α і γ глобулінів різко знижувався, що є ознакою зниження імунореактивності та резистентності організму піддослідних тварин.

Результати токсикологічних досліджень за умов вивчення гострої токсичності “Вітосепту” у мишей, наведені у таблиці 5. Встановлено, що протягом усього періоду дослідні миші були активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість.

Таблиця 5

Клінічні спостереження за білими мишами в досліді за умов вивчення гострої токсичності препарату “Вітосепт” (за внутрішньо-черевного введення) ($M \pm m, n = 40$)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	“Вітосепт”, 1000 мг/л		
	I – 1 мл 0,9% NaCl	II – 1 мл 1000 мг/л	III – 1 мл 800 мг/л	IV – 1 мл 500 мг/л
Початкова маса тіла, г	24,9 ± 0,7	24,8 ± 0,7	24,3 ± 0,5	24,9 ± 0,4
Кінцева маса тіла, г	25,0 ± 0,3	25,1 ± 1,7	25,0 ± 0,7	24,5 ± 0,3
Температура тіла, °C	37,9 ± 0,1	37,5 ± 0,5	37,3 ± 0,3	37,5 ± 0,4
Частота дихання, рухів/хв	87 ± 4	93 ± 9	92 ± 7	94 ± 5
Розлади травного каналу	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Пульс, рухів/хв	57 ± 4	59 ± 9	58 ± 7	59 ± 2
Неадекватні реакції	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Загибель тварин	відсутня	відсутня	відсутня	відсутня

За умов введення білим мишам різних концентрацій “Вітосепту” клінічних симптомів отруєння не спостерігали. Ознак відхилень з боку дихальної та сечовидільної систем та розладів травного каналу не встановили. За загальноклінічними показниками, а саме: поведінкою, відношенням до корму та води, станом видимих слизових оболонок, а також за функцією травного каналу, сечовидільної системи дослідні

миші не відрізнялися від мишей контрольної групи. Неадекватних реакцій та загибелі тварин у процесі досліді теж не виявили.

Виходячи з вищенаведеного максимально введена концентрація “Вітосепту” становила для мишей і щурів 1000 мг/л. Оскільки, в результаті проведених досліджень загибелі дослідних тварин не зафіксовано можна зробити висновок, що досліджуваний препа-

рат, за ГОСТ 12.1.007-76, належить до 4 класу – малотоксичні речовини.

Висновки

У результаті проведених досліджень встановлено, що препарат “Вітосепт” за діючою речовиною (гіпохлорит натрію) є малонебезпечним і відноситься до четвертого класу токсичності, DL_{50} для препарату є >1000 мг/л.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження будуть присвячені з’ясуванню місцево-подразнювальної, алергенної та знеболювальної дії новоствореного препарату.

References

- Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezvnyn, O., Hariv, I., Shcherbatyy, A., Semeniv, B., Bushueva, I., Parchenko, V., & Kaplaushenko, A. (2018). Preclinical searches of the preparation Threomagnile. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 688–695. doi: 10.15421/2018_267.
- Gutyj, B., Khariv, I., Binkevych, V., Binkevych, O., Levkivska, N., Levkivskyj, D., & Vavrysevich, Y. (2017). Research on acute and chronic toxicity of the experimental drug Amprolinsyl. *Regul. Mech. Biosyst.*, 8(1), 41–45. doi: 10.15421/021708.
- Gutyj, B., Paska, M., Levkivska, N., Pelenyo, R., Nazaruk, N., & Guta, Z. (2016). Study of acute and chronic toxicity of ‘injectable mevesel’ investigational drug. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*, 6(2), 174–180. doi: 10.15421/201649.
- Ivanov, A.V. (2007). *Biologicheskaja i himicheskaja bezopasnost' zhyvotnovodstva v sovremennyh uslovijah*. *Vet vrach*, 1, 2–4 (in Russian).
- Kotsiumbas, I.Ia., Velichenko, O.B., & Kotsiumbas, H.I. (2006). *Septoks: Tekhnichni umovy*. TU-U 24,4-3363972:2006. 19.06.2006 (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I.Ia., Velichenko, O.B., & Kotsiumbas, H.I. (2009). *Perspektyvy zastosuvannia hipokhlorytiv u veterynarnii medytsyni*. Monohrafiia DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok. Lviv. TzOV “OVF “Afisha” (in Ukrainian).
- Kovalenko, V.M., Stefanov, O.V., Maksymiv, Yu.M., Trakhtenberh, I.M. (2001). *Eksperementalne vyvchennia toksychnoi dii potentsiinykh likarskykh zasobiv*. *Metodychni rekomendatsii*. Kyiv (in Ukrainian).
- Kryshchalska, M., Hunchak, V., & Gutyj, B. (2017). Influence of the drug “Trifuzol” on the functional state of the liver in chickens for eymeriozic invasion. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*, 19(77), 76–79. doi: 10.15421/nvlvet7718.
- Lopach, S.N., Chubenko, A.V., & Babich, P.N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh isledovanijakh s yspolzovanijem EXCEL*, K.: “Moryon” (in Russian).
- Martyshuk, T.V., Gutyj, B.V., & Vishchur, O.I. (2016). Level of lipid peroxidation products in the blood of rats under the influence of oxidative stress and under the action of liposomal preparation of «Butaselmavit», *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*, 6(2), 22–27. doi: 10.15421/201631.
- Todoriuk, V.B., Hunchak, V.M., Gutyj, B.V., Gufriy, D.F., Hariv, I.I., Khomyk, R.I., & Vasiv, R.O. (2018). Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 1(1), 3–9. doi: 10.32718/ujvas1-1.01.
- Zapadnjuk, I.P., Zapadnjuk, V.P., & Zaharija, E.A (1983). *Laboratornye zhyvotnye. Rozvedenie, sodержание, ispol'zovanie v jeksperimente*. Kiev: Vishha shkola (in Russian).