



## 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/nvlvet9224  
<http://nvlvet.com.ua>

UDC 619.615.28:617.3

### Toxicological characteristics of the preparation FORTICEPT™ Hoof Oinment

V.D. Ishchenko<sup>1</sup>, A.M. Shevchenko<sup>1</sup>, N.M. Slobodyuk<sup>2</sup>, R.O. Vasiv<sup>2</sup>, H.V. Yarova<sup>1</sup>, Y.A. Ishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Stepan Gzhyskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

#### Article info

Received 23.10.2018  
Received in revised form  
22.11.2018  
Accepted 23.11.2018

National University of Life and  
Environmental Science of Ukraine,  
Heroiv Oborony Str., 15,  
Kyiv, 03041, Ukraine.  
Tel.: +38-096-577-91-66  
E-mail: [ischenkovid@ukr.net](mailto:ischenkovid@ukr.net)

Stepan Gzhyskyi National  
University of Veterinary Medicine  
and Biotechnologies Lviv,  
Pekarska Str., 50, Lviv,  
79010, Ukraine.

**Ishchenko, V.D., Shevchenko, A.M., Slobodyuk, N.M., Vasiv, R.O., Yarova, H.V., & Ishchenko, Y.A. (2018). Toxicological characteristics of the preparation FORTICEPT™ Hoof Oinment. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, 20(92), 117–120. doi: 10.32718/nvlvet9224**

Antibiotic resistance of the main infectious disease pathogens is one of the biggest problems of present time, which causes the need for searching for new antimicrobial medicinal substances and developing effective medicinal agents. One of the innovative medicinal preparations with the antimicrobial action, which is recommended for application for animals with hoof diseases, is FORTICEPT™ Hoof Oinment. Integration in the practice new medicinal preparations needs their strict toxicological control, which involves the exploring of acute and chronic toxicity and remote effects of possible side effect. The purpose of work was the determination of the acute toxicity parameters of the FORTICEPT™ Hoof Oinment during the oral administration to white laboratory mice and evaluation of the skin resorptive action of the preparation after it was administrated on rats' skin. For determination of the acute toxicity there were used male laboratory mice with the average weight of the body 20 g – two groups with 10 animals in each. For the first group (the control one) with the help of the probe there was injected the distilled water (0.1 ml) into stomach. For the second group there was injected FORTICEPT™ Hoof Oinment (0.1 g), where the dose of the preparation is equal 500 mg/kg. For evaluation of the skin resorptive action of the preparation there were used 6 white rats with the average weight of the body 175 g. On the pre-prepared patch of skin there was administrated the preparation in the number that is equal 2857 mg/kg of body weight. For control there was leaved a free from preparation patch of bare skin. Exposition lasted for 4 hours. The indicators were explored in dynamics after 6, 24, 48 hours from the exposition started. After the research results there was established that FORTICEPT™ Hoof Oinment doesn't cause death after its intragastric administration to the white laboratory mice in the number that is equal 5000 mg/kg of the body weight, that's why depending on the degree of toxicity it belongs to the V toxicity class (Practically nontoxic). After one-time application of the preparation to the white rats in the number which is equal 2857 mg/kg of the body weight there wasn't observed no death or pronounced changes in the behavior reactions, motor activity, state of the nervous system, amount of the consumed food and water. Therefore FORTICEPT™ Hoof Oinment according to the results of the determination of the acute toxicity after its administration on the skin to the white rats depending on the degree of toxicity it belongs to the V toxicity class (Practically nontoxic). FORTICEPT™ Hoof Oinment doesn't detect skin resorptive action, that points on the absence of toxic effects of the preparation due to its application on the skin.

**Key words:** FORTICEPT™ Hoof Oinment, acutetoxicity, skin resorptiveaction, laboratory animals.

### Токсикологічна характеристика препарату Forticept™ Hoof Oinment

В.Д. Іщенко<sup>1</sup>, А.М. Шевченко<sup>1</sup>, Н.М. Слободюк<sup>2</sup>, Р.О. Васів<sup>2</sup>, Г.В. Ярова<sup>1</sup>, Я.А. Іщенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасності, що обумовлює необхідність пошуку нових лікарських речовин протимікробної дії та розробки ефективних лікарських засобів. Одним із інноваційних лікарських препаратів з протимікробною активністю, що рекомендується до застосування тваринам з хворобами

копит, є FORTICEPT™ Hoof Ointment. Впровадження в практику нових лікарських препаратів потребує їхнього суворого токсикологічного контролю, який передбачає вивчення гострої та хронічної токсичності, а також віддалених ефектів можливої побічної дії. Метою роботи було визначення параметрів гострої токсичності препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment за перорального введення білим лабораторним мишам, а також оцінка шкірно-резорбтивної дії препарату після його нанесення на шкіру щуром. Для визначення гострої токсичності використовували самців лабораторних мишей з середньою масою тіла 20 г – дві групи по 10 тварин у кожній. Тваринам першої групи (контрольна) вводили в шлунок за допомогою зонду дистильовану воду в кількості 0,1 мл. Тваринам другої – препарат FORTICEPT™ Hoof Ointment у кількості 0,1 г, за якої доза препарату відповідає 5000 мг/кг. Для оцінки шкірно-резорбтивної дії препарату було використано 6 білих щурів з середньою масою тіла 175 г. На заздалегідь підготовлену ділянку шкіри наносили препарат у кількості, що відповідала дозі 2857 мг/кг маси тіла. Для контролю залишали вільною від препарату частину оголеної ділянки шкіри. Експозиція складала 4 години. Показники вивчали у динаміці через 6, 24, 48 год від початку експозиції. У результаті досліджень встановлено, що FORTICEPT™ Hoof Ointment не спричиняє загибелі після його внутрішньошлункового введення білим лабораторним мишам у кількості, що відповідає дозі 5000 мг/кг маси тіла, тобто за ступенем токсичності належить до V класу токсичності (практично нетоксичні). Після одноразового нанесення на шкіру білим щуром препарату у кількості, що відповідає дозі 2857 мг/кг маси тіла, не спостерігали загибелі та виражених змін поведінкових реакцій, рухової активності, стану нервової системи, кількості спожитого корму та води. Отже, FORTICEPT™ Hoof Ointment за результатами визначення гострої токсичності після його нанесення на шкіру білим щуром за ступенем токсичності належить до V класу токсичності (практично нетоксичні). FORTICEPT™ Hoof Ointment не проявляє шкірно-резорбтивної дії, що вказує на відсутність токсичної дії препарату за його аплікації на шкіру.

**Ключові слова:** FORTICEPT™ Hoof Ointment, гостра токсичність, шкірно-резорбтивна дія, лабораторні тварини.

## Вступ

В умовах інтенсифікації тваринництва і молочної галузі на тваринницьких підприємствах утримуються високопродуктивні тварини. Цикл виробництва є дуже напруженим, відповідно на організм тварин здійснюється значний вплив як екзогенних, так і ендогенних чинників. За таких умов часто виникають травми, розвиваються захворювання інфекційної та неінфекційної етіології. Опорно-рухова система корів є однією із найбільш чутливих, тому не дивно, що хвороби кінцівок у тварин бувають дуже часто. В середньому близько 10% стада на підприємствах страждає на хвороби копит (Yaroshko, 2018).

Важливе місце у лікуванні хвороб копит займає місцева антимікробна терапія. Застосування антимікробних препаратів має більш ніж вікову історію, антимікробна терапія відіграла вирішальну роль у лікуванні інфекційних захворювань у XX столітті й суттєво зменшила смертність від інфекцій. Водночас використання антибіотиків не виявило істотного впливу на частоту проявів й поширення інфекцій, на що покладали великі надії в перші роки ери антимікробної терапії. Своєю чергою, застосування антибіотиків стимулює розвиток резистентності до них як природної реакції мікроорганізмів на загрозу. Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасності (Feshchenko et al., 2010; World Health Organization, 2012; Danchuk et al., 2018). Описані глобальні виклики, а також ряд інших медико-біологічних факторів, котрі обумовлюють необхідність пошуку нових лікарських речовин протимікробної дії та розробки ефективних лікарських засобів. Одним із інноваційних розроблених лікарських препаратів з протимікробною активністю, що рекомендується до застосування тваринам з хворобами копит, є FORTICEPT™ Hoof Ointment.

Водночас впровадження в практику нових лікарських препаратів потребує їхнього суворого токсикологічного контролю, який передбачає вивчення гострої та хронічної токсичності, а також віддалених ефектів можливої побічної дії.

Дослідження токсичності нових ветеринарних лікарських засобів прийнято починати з гострого дослідження, тобто одержання інформації щодо небезпечності досліджуваної речовини для здоров'я в умовах короткотривалої дії, в результаті проведення якого передбачається отримання даних про смертельні дози та концентрації. Ці дані можуть братись за основу для визначення класу токсичності і є першим кроком до встановлення режимів дозування за проведення досліджень підгострої, хронічної, специфічної токсичності та інших випробувань, а також при наданні первинної інформації про токсичну дію препарату або фармакологічної речовини (Ocenka vozdejstviya..., 1979; Kotsiumbas et al., 2006).

Метою роботи було визначення параметрів гострої токсичності препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment за перорального введення білим лабораторним мишам для встановлення класу токсичності відповідно до встановленою класифікацією, а також оцінка шкірно-резорбтивної дії препарату після його нанесення на шкіру щуром.

## Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на базі віварію факультету ветеринарної медицини НУБіП України з використанням тварин відповідно до вимог Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” та Європейської комісії щодо поводження з хребетними тваринами. За проведення досліджень з визначення токсичності препаратів застосовували методики, викладені у виданні “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” за редакцією академіка І.Я. Коцюмбаса (Kotsiumbas et al., 2006).

Передбачаючи невисоку токсичність досліджуваних препаратів, для визначення гострої токсичності нами обраний з метою перевірки лімітуючий згідно з ГОСТ 12.1.007-76 “Шкідливі речовини. Класифікація та загальні вимоги нешкідливості” показник – 5000 мг/кг маси тіла, який відповідає четвертому класу токсичності.

Для досліджень використовували самців лабораторних мишей із середньою масою тіла 20 г (відхилення ± 1,0 г). Тварин перед проведенням досліджень

утримували на карантині упродовж 14 діб. Утримання мишей в клітках у приміщенні за температури 15–18 С, годівля – стандартний гранульований корм. Водопій не обмежували. За 4 години до уведення досліджуваного препарату було припинено годівлю і напування тварин, які до цього мали постійний вільний доступ до корму і води. Безпосередньо перед уведенням препарату кожну тварину зважували. В досліді було використано 20 тварини, яких розділили на 2 групи по 10 тварин у кожній (контрольна та дослідна), сформованих методом аналогів. За тваринами здійснювали цілодобове спостереження упродовж перших 24 годин з початку уведення препарату з подальшим наглядом до 15 діб.

Тварини першої групи слугували контролем. Їм вводили в шлунок за допомогою металевого зонду (ін'єкційна голка з наплавленим оловом) дистильовану воду в кількості 0,1 мл. Тваринам другої групи (дослідної) вводили препарат FORTICEPT™ Hoof Ointment у кількості 0,1 г, за якої доза препарату для мишей з масою 20 г відповідає 5000 мг/кг.

Для кількісної оцінки шкірно-резорбтивної дії препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment у експерименті було використано одну групу з 6 нелінійних білих щурів, сформовану методом аналогів. За добу до досліді у тварин електричною бритвою було видалено шерсть у місці, що є недоступним для злизування нанесеного препарату. Наступної доби на підготовлену ділянку шкіри тварини заздалегідь визначеної площі (у щура 2×2 см) наносили досліджуваний препарат в дозованих кількостях з розрахунку на 1 кг маси тіла. Для контролю залишали вільною від досліджуваного препарату частину оголеної ділянки шкіри. Експозиція, згідно з методикою проведення таких досліджень, складала 4 години.

Як і в досліді з визначення гострої токсичності за внутрішньошлункового введення препарату, при визначенні токсичності препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment після нанесення на шкіру також було обрано лімітуючий показник IV класу токсичності. Керую-

чись показниками токсичності згідно з встановленою класифікацією у експерименті визначали ступінь прояву токсичності досліджуваного препарату після нанесення його на шкіру у кількості, що відповідала дозі 2857 мг/кг маси тіла, тобто дещо перевищувала встановлений показник 2820 мг/кг маси тіла. Для використання у експерименті білих щурів із середньою масою тіла 175 г (відхилення ± 8,0 г) це становило 0,5 г досліджуваного препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment.

Після одноразового нанесення на шкіру препарату в максимальній дозі вибрані показники вивчали у динаміці через 6, 24, 48 год від початку експозиції.

### Результати та їх обговорення

Реакція тварин дослідної групи на уведення препарату була такою ж, як і тварин контрольної групи на уведення води – реакція на стрес від проведених із тваринами маніпуляцій. Спостерігалось незначне збудження у дослідних тварин упродовж перших хвилин з наступним їх заспокоєнням. Спраги не відмічали.

Зміни загального стану тварин, спричинені уведенням досліджуваного препарату, спостерігали через 1 год. У більшості дослідних тварин відмічали зменшення рухової активності, але зі збереженою реакцією на зовнішні подразники (світло, звук). Корм і воду за вказаний період спостереження тварини не приймали. Упродовж 1–1,5 год стан тварин залишився практично незмінним. Через 2–2,5 год після уведення препарату миші активізувалися, їх стан поліпшився. Тварини дослідної групи за станом та поведінкою майже не відрізнялися від тварин контрольної групи. Загибелі не відмічали (табл. 1).

За подальшого спостереження через 24, 48 і 72 год та упродовж наступних 12 діб до завершення експерименту стан тварин залишався незмінним, вони були активними і добре приймали корм і воду.

**Таблиця 1**

Протокол результатів гострого досліді за введення лабораторним мишам внутрішньошлунково препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment

Група	Препарат, доза	К-ть тварин у групі	Кількість тварин, що загинули						
			За добами				Усього	У %	Середній час загибелі, год
			1	2	3	15			
I (контрольна)	Дистильована вода, 0,1 мл	10	0	0	0	–	0	0	–
II (дослідна)	FORTICEPT™ Hoof Ointment, 5000, мг/кг	10	0	0	0	–	0	0	–

Під час дослідження токсичності препарату FORTICEPT™ Hoof Ointment після його нанесення на шкіру щурам у кількості, що відповідає дозі 2857 мг/кг маси тіла, упродовж усього періоду спостереження (до 48 год від початку експозиції) загибелі тварин не спостерігали. Загальний стан і поведінка тварин, котрим застосовували досліджуваний препарат, не відрізнялися від інтактних. Тварини були активними, реагували на зовнішні подразники, кількість

споживаного корму була такою, як у інтактних щурів контрольної групи. У перші 10–15 хв після нанесення препарату тварини намагалися його злизати, проте препарат наносили на недоступну для цього ділянку шкіри (додатки). Надалі дослідні тварини заспокоювалися і переставали реагувати на препарат упродовж наступного періоду 4-годинної експозиції. Після звільнення поверхні шкіри від препарату на місцях, де він наносився, місцевих змін (почервоніння, гіперемія

або болочість) не відмічали. За вивчення місцевої подразнювальної дії препарату після припинення його експозиції місцевого почервоніння, підвищення чутливості, припухлості, запалення, еритеми та набряку шкіри не встановлено. Отже, за аплікації на шкіру щурів препарату FORTICEPT™ Hoof Oinment індекс первинного подразнення дорівнює нулю.

Стан тварин на 6, 24 та 48 години після початку експозиції препарату FORTICEPT™ Hoof Oinment не відрізнявся від інтактних.

### Висновки

Досліджуваний препарат FORTICEPT™ Hoof Oinment не спричиняє загибелі після його внутрішньошлункового введення білим лабораторним мишам у кількості, що відповідає дозі 5000 мг/кг маси тіла.

Відповідно до класифікації речовин за токсичністю препарат FORTICEPT™ Hoof Oinment за результатами визначення гострої токсичності після його внутрішньошлункового введення білим лабораторним мишам за ступенем токсичності належить до V класу токсичності (практично нетоксичні, DL<sub>50</sub> 5001–15000 мг/кг маси тіла).

Після одноразового нанесення на шкіру білим щурам препарату FORTICEPT™ Hoof Oinment у кількості, що відповідає дозі 2857 мг/кг маси тіла, не спостерігали загибелі та виражених змін поведінкових реакцій, рухової активності, стану нервової системи, кількості спожитого корму та води.

Відповідно до класифікації речовин за токсичністю препарат FORTICEPT™ Hoof Oinment за результатами визначення гострої токсичності після його нанесення на шкіру білим щурам за ступенем токсичності належить до V класу токсичності (практично нетоксичні, DL<sub>50</sub> 2821–22600 мг/кг маси тіла).

Препарат FORTICEPT™ Hoof Oinment не викликає подразнювальної дії на шкіру, індекс первинного подразнення дорівнює нулю. Препарат не проявляє шкірно-резорбтивної дії, що вказує на відсутність токсичної дії препарату FORTICEPT™ Hoof Oinment за його аплікації на шкіру.

*Перспективи подальших досліджень.* Дослідження параметрів гострої токсичності є першим етапом комплексу доклінічних і клінічних випробувань ветеринарних лікарських препаратів. Надалі планується визначення хронічної токсичності FORTICEPT™ Hoof Oinment, а також його клінічної ефективності після застосування тваринам з хворобами копит.

### References

- Yaroshko, M. (2018). Khvoroby kintsivok velykoi rohatoi khudoby. Profilaktyka ta likuvannia. Ahrobiznes sohodni. Suchasne tvarynnytstvo [elektronnyi resurs]. <http://agro-business.com.ua/agro/suchasne-tvarynnytstvo/item/10851-khvoroby-kintsivok-velykoi-rohatoi-khudoby-profilaktyka-ta-likuvannia.html> (in Ukrainian).
- World Health Organization (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance : options for action. – Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44812>.
- Danchuk, V.V., Ishchenko, L.M., & Ishchenko, V.D. (2018). Vykorystannia polimeraznoi lantsiuhovoi reaktsii dlia vyznachennia heniv β-laktamaz. Veterynarna medytsyna. Mizhvidomchyi tematychnyi naukovyi zbirnyk. Kharkiv, 104, 47–50 (in Ukrainian).
- Feshchenko, Yu.I., Humeniuk, M.I., & Denysov, O.S. (2010). Antybiotykozystentnist mikroorganismiv. Stan problemy ta shliakhy yii vyrishennia. Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal, 1–2(23), 4–10. <http://www.uf.ua/ua/terapevt/antybiotykozystentnist-mikroorganizmiv-stan-problemy-ta-shlyahy-vyrishennya> (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I.Ia. et al. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [za red. I.Ia. Kotsiumbasa]. Lviv: Triada Plus (in Ukrainian).
- Ocenka vozdeystviya vrednykh himicheskikh veshchestv na kozhnye pokrovy i obosnovanie PDU zagryaznenija kozhi (metodicheskie ukazaniya). Ustv. MZ SSSR 01.11.1979, №2102–79. M., 22 (in Russian).