

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ДЕРМАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІЄВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ

*І. П. Патерега, канд. вет. наук, с. н. с.,
А. Ю. Остап'юк, канд. вет. наук,
Я. М. Процик, канд. с.-г. наук,
О. М. П'ятничко, канд. с.-г. наук,
В. І. Кушнір, канд. вет. наук*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна
ipater2@gmail.com

Сьогодні на особливу увагу заслуговують препарати, які володіють протимікробною, протизапальною та ранозагоювальною дією, одними з яких є натрієвмісні препарати.

У статті наведені результати експериментальних досліджень щодо вивчення гострої токсичності натрієвмісних препаратів: гліцетинату 2 %, його аналогів – овоциду 2 %, овоциду 3 %, натрійкалієвмісного препарату 1,5 % (Na/K 1,5 %). У досліді використовували білих щурів масою тіла 250–270 г. Вивчення гострої токсичності препаратів здійснювали шляхом нанесення препаратів на шкіру тварин у дозах 2500 та 5000 мг/кг. Було сформовано чотири групи щурів по 3 тварини у кожній: щурам I групи на шкіру наносили овоцид 3 %, II-ї групи - Na/K 1,5 %, III-ї групи - овоцид 2 %, а IV-їй групі щурів (контрольній) наносили гліцетинат 2 %. За тваринами здійснювали клінічні спостереження, оцінюючи їх загальний стан та реакцію шкіри. Вивчали вплив препаратів на морфологічні і біохімічні показники крові щурів.

Досліджувані препарати не викликали видимих порушень фізіологічних функцій, появи клінічних ознак інтоксикації. На шкірі тварин не зафіксовано значних клінічних ознак запалення або подразнення (еритем, набряків та тріщин), проте відзначали незначне почервоніння у місці нанесення препаратів, яке у подальшому зникало.

Досліджувані натрієвмісні препарати (овоцид 3 %, Na/K 1,5 %, овоцид 2 %, гліцетинат 2 %), за умов одноразового нанесення препарату на шкіру тварин, не спричинили загибелі тварин, що дозволяє віднести дані препарати до малотоксичних речовин.

Ключові слова: НАТРІЄВМІСНІ І НАТРІЙКАЛІЄВМІСНІ ПРЕПАРАТИ, ЩУРИ, ГОСТРА ДЕРМАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ.

STUDY OF ACUTE DERMAL TOXICITY OF SODIUM-CONTAINING DRUGS

I. Patereha, A. Ostapiyk, Ya. Protsyk, O. Pyatnychko, V. Kushnir

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine
ipater2@gmail.com

To date, special attention should be paid to drugs that have antimicrobial, anti-inflammatory and wound-healing effects, one of which is sodium-containing drugs.

The article presents the results of experimental studies to study the acute toxicity of sodium-containing drugs: glycerinate 2 %, its analogues – ovocid 2 %, ovocid 3 %, potassium-sodium 1.5% (Na/K 1.5 %). The study of acute toxicity of drugs was carried out by applying drugs to the skin of animals. The experiment used white rats weighing 250-270 g. 4 groups of rats with 3 animals in each were formed: rats of group I on the skin was applied ovocid 3 %, group 2 - Na/K 1,5 %, 3rd group - ovocid 2 %, and the 4th group of rats (control) was applied glycerinate 2 %. The animals were subjected to clinical observations, assessing their general condition and skin reaction. The effect of drugs on morphological and biochemical parameters of blood of rats was studied.

The studied drugs did not cause visible disorders of physiological functions, the appearance of clinical signs of intoxication. There were no significant clinical signs of inflammation or irritation (erythema, edema and cracks) on the skin of the animals, but there was a slight redness at the application site, which later disappeared.

The studied sodium-containing preparations (ovocid 3 %, Na/K 1,5 %, ovocid 2 %, glycerinate 2 %) under the conditions of a single application of the preparation to the skin of animals did not cause the death of animals, which allows us to classify these preparations as low-toxic substances.

Keywords: SODIUM-CONTAINING AND POTASSIUM-SODIUM CONTAINING PREPARATIONS, RATS, ACUTE TOXICITY, HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD.

На особливу увагу заслуговують препарати, які володіють протимікробною, протизапальною та ранозагоювальною дією, одними з таких є натрієві препарати, що спричинює їх застосування у ветеринарії. У раніше проведених дослідженнях вивчено вплив гліцеринату 1 % та 2 % на організм тварин – його токсичність (викликає помірну подразливу дію на організм тварин), подразливу дію, вплив на процеси загоєння хірургічних та запальних ран та вивчено його вплив на клініко-біохімічні показники крові лабораторних та сільськогосподарських тварин. У подальших дослідженнях вивчено подразливу дію аналогів гліцеринату 2 % на шкіру тварин (овоцид 3 %, Na/K 1,5 %, овоцид 2 %).

Метою досліджень було вивчення гострої токсичності натрій- і натрійкалієвісних препаратів (овоцид 3 %, Na/K 1,5 %, овоцид 2 %) на щурах у порівнянні з гліцеринатом 2 %.

Матеріали і методи. Вивчення гострої токсичності препаратів здійснювали шляхом нанесення препаратів на шкіру білих щурів у дозах 2500 мг/кг та 5000 мг/кг (Kotsyumbas et al., 2006; 2018). У досліді використовували білих щурів масою тіла 250–270 г. Було сформовано чотири групи тварин по 3 тварини у кожній, яким застосовували вищевказані дози препаратів. Щурам I групи на шкіру наносили овоцид 3 %, II-ї - Na/K 1,5 %, III-ї - овоцид 2 %, а IV-ї гліцеринат 2 % (контроль).

За день до нанесення досліджуваних засобів проводили видалення шерсті з дорзальної поверхні тіла (щонайменше, 10 % від загальної площі поверхні тіла). Досліджуваний засіб наносили як можна рівніше, наскільки це можливо, на дорзальну поверхню шкіри та тримали в контакт з шкірою за допомогою пористої марлевої пов'язки та неподразливої стрічки впродовж 24 годин. Після закінчення експерименту залишки препаратів змивали зі шкіри теплою водою та спостерігали за тваринами впродовж 14 діб.

За тваринами здійснювали клінічні спостереження, оцінюючи їх загальний стан та реакцію шкіри. На 15-ту добу дослід у щурів декапітували за ефірного наркозу і відбирали зразки крові для подальших досліджень у лабораторії клініко-біологічних досліджень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Вивчали вплив препаратів на морфологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, показник гематокриту, індекси червоної крові) за загальноприйнятими методиками (Kotsyumbas et al., 2014; 2016) та біохімічні (концентрація загального білка, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), ЛФ (лужної фосфатази), загального холестеролу, триацилгліцеролів (ТАГ) показники крові щурів за допомогою біохімічного аналізатора

Humalyzer 3000 із використанням наборів реактивів і стандартів фірми Human. Для морфологічних досліджень використовували стабілізовану гепарином кров, а для біохімічних – сироватку крові щурів (Shkodyak et al., 2003; Tesarivska, 2005; Shkodyak, 2010).

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність показників ($p < 0,05$) за критерієм Стьюдента (Mazur, 1998).

Результати й обговорення. Оцінюючи загальний стан, поведінку, місцеву реакцію шкіри щурів за вивчення гострої токсичності, місцево-подразнювальної дії усіх препаратів, відзначено, що вони не викликали видимих порушень фізіологічних функцій, появи клінічних ознак інтоксикацій. На шкірі тварин не зафіксовано значних клінічних ознак запалення або подразнення (еритем, набряків та тріщин). При цьому, слід відзначити, що у тварин усіх дослідних груп відзначали незначне почервоніння у місці нанесення препаратів, яке у згодом зникало.

У подальшому вивчали вплив досліджуваних натрієвмісних препаратів на організм тварин після їх одноразового застосування. Зокрема було встановлено, що застосування досліджуваних засобів не виклало вірогідних змін вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів (табл. 1)

Таблиця 1

Ваговий коефіцієнт внутрішніх органів щурів після введення натрієвмісних препаратів у дозі 2500 мг/кг

Групи тварин	Вага тварин, г	Печінка, г	Легені, г	Серце, г	Селезінка, г	Нирки	
						Права	ліва
I	310±5,8	27,1±2,0	5,97±0,5	3,01±0,3	2,13±0,2	3,0±0,2	3,1±0,1
II	313,3±9,3	26,5±1,3	6,8±1,4	3,07±0,1	2,37±0,3	3,0±0,1	3,0±0,1
III	307,5±7,5	27,6±3,3	8,4±2,9	3,3±0,1	2,2±0,1	3,1±0,1	3,0±0,2
IV	301,7±8,3	29,07±0,5	7,7±1,5	3,3±0,2	2,33±0,02	3,9±0,1	3,4±0,1

Поряд з цим було встановлено, що застосування досліджуваних препаратів у дозі 2500 мг/кг маси тіла у тварин I та II дослідних груп тіла не викликало суттєвих змін у кількості лейкоцитів, тромбоцитів, середнього об'єму еритроцита (MCV), середньому вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середній концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) (табл. 2).

Одночасно у тварин цих же груп відзначали зростання кількості еритроцитів, відповідно, на 11,4 та 11,3 %, величини гематокриту, відповідно, – на 11,0 та 11,4 %, концентрації гемоглобіну, відповідно, – на 11,4 та 11,3 %. Крім того, застосування досліджуваного засобу у тварин III дослідної групи викликало зростання кількості лейкоцитів та еритроцитів, відповідно, на 15 та 10,8 %.

Таблиця 2

Гематологічні показники крові щурів за умов застосування натрієвмісних препаратів у дозі 2500 мг/кг, (M±m, n=3)

Показники	Групи тварин				Фізіологічні межі
	I	II	III	IV	
Лейкоцити, Г/л	8,07±0,5	7,03±0,7	12,13±0,9	8,07 ± 0,5	4,0–16,0
Гемоглобін, г/л	175,75±16,2	177,7±21,8	155,3±12,3	157,4 ± 14,4	117,0–160,0
Еритроцити Т/л	8,8±0,95	8,7±1,1	8,3±0,6	7,7±0,2	4,0–7,8
Гематокрит, %	47,6±4,2	49,6±4,5	43,7±0,5	43,4±1,1	36,0–59,0
MCH, пг	20,9±0,7	20,07±0,3	20,4±0,2	20,4±0,3	20,0–25,0
MCHC, г/дл	36,4±0,3	36,5±0,4	35,9±0,6	36,3±1,2	36,0–39,0
MCV, мкм	55,1±1,4	55,9±1,4	54,7±0,7	56,1±0,9	57,0–70,0
Тромбоцити, г/л	810,7±141,1	741,3±171,9	861,3±52,6	784,0±25,14	300,0–730,0

Аналізуючи дані таблиці 2, можна зробити висновок, що гематологічні параметри щурів усіх груп знаходилися у фізіологічних межах і відповідали статусу умовно-здорового

організму без ознак патофізіологічних відхилень.

При визначенні впливу досліджуваних засобів на біохімічні показники крові отримали дані, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Біохімічні показники крові щурів за умов застосування натрієвмісних препаратів у дозі 2500 мг/кг, (M±m, n=3)

Показники	Групи тварин				Фізіологічні межі
	I	II	III	IV	
Загальний білок, г/л	77,5±2,1	79,4±2,6	72,96±3,2	80,4±3,6	66,0–74,0
Креатинін, мкмоль/л	65,3±0,8	65,3±2,6	74,6±0,3	72,9±5,2	60,0–132,0
АлАт, Од/л	73,3±3,07	77,8±5,5	75,64±5,6	74,5±4,1	42,0–78,0
АсАт, Од/л	196,7± 21,9	208,9±12,4	183,4±10,9	274,3±11,4	175,0–225,0
ЛФ, Од/л	272,3±37,5	400,3±59,9	331,8±21,8	387,7±18,5	200,0–365,0

Біохімічні показники, викладені в таблиці 3, вказують, що застосування досліджуваних натрієвмісних препаратів у дозі 2500 мг/кг не викликало суттєвих змін у вмісті загального білка, креатиніну, активності АсАТ, АлАТ, проте виявлено зростання активності ензиму лужної фосфатази (ЛФ) у тварин, які отримували Na/K 1,5 %.

У другій серії дослідів визначали вплив досліджуваних натрієвмісних препаратів на організм тварин після його застосування у дозі 5000 мг/кг маси тіла. При визначенні вагових коефіцієнтів маси тіла тварин (табл. 4) не було виявлено достовірних змін маси печінки, селезінки, серця, нирок, легень тварин дослідних груп, стосовно контрольної групи, білі щури якої отримували гліцетинат 2 %.

Таблиця 4

Ваговий коефіцієнт внутрішніх органів щурів після введення натрієвмісних препаратів у дозі 5000 мг/кг

Групи тварин	Вага тварин, г	Печінка, г	Легені, г	Серце, г	Селезінка, г	Нирки	
						права	ліва
1	306,7±11,7	28,0±0,4	7,4±0,3	3,3±0,2	2,1±0,2	3,4±0,2	3,4±0,2
2	321,7±16,9	26,41±0,7	7,4±0,9	2,97±0,1	2,1±0,1	3,3±0,3	3,1±0,2
3	326,7±7,3	29,03±0,8	6,8±0,9	3,2±0,4	2,2±0,1	3,1±0,06	3,0±0,1
4	310,0±10,4	28,17±0,8	7,2±0,03	2,8±0,2	1,97±0,1	2,9±0,09	3,0±0,2

При визначенні впливу даних препаратів на гематологічні показники отримали дані наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Гематологічні показники крові щурів за умов застосування натрієвмісних препаратів у дозі 5000 мг/кг, (M±m, n=3)

Показники	Групи тварин				Фізіологічні межі
	I	II	III	IV	
Лейкоцити, Г/л	9,8±1,4	11,3±1,7	7,2±0,2	7,6±0,03	4,0–16,0
Гемоглобін, г/л	163,3±1,9	164±1,5	153,7±4,3	155,7±0,9	117,0–160,0
Еритроцити Т/л	7,8±0,4	8,5±0,02	7,8±0,4	7,9±0,2	4,0–7,8
Гематокрит, %	44,3±0,9	44,07±1,3	42,6±1,3	43,4±0,9	36,0–59,0
МСН, пг	19,9±0,06	19,4±0,2	20,2±0,2	19,8±0,4	20,0–25,0
МСНС, г/дл	36,5±0,3	36,2±0,1	36,1±0,2	35,9±0,5	36,0–39,0
МСV, мкм	55,3±0,3	53,5±0,6	56,1±0,3	55,03±0,8	57,0–70,0
Тромбоцити, г/л	933,3±70,3	1016,3±81,8	836±67,6	837±53,5	300,0–730,0

Застосування досліджуваних препаратів (табл. 5) у тварин I та II дослідних груп викликало зростання кількості еритроцитів, відповідно, на 9,9 та 10,8 %, кількості лейкоцитів, відповідно, – на 12,9 та 14,9 %, величини гематокриту, відповідно, – на 10,2 та 10,2 %, концентрації гемоглобіну, відповідно, – на 10,5 та 10,5 % та кількості тромбоцитів, відповідно, – на 11,5 та 12,3 %. Поряд з тим, не було виявлено суттєвих змін у середнього об'єму

еритроцита (MCV), середньому вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середній концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC).

У тварин III дослідної групи не виявляли суттєвих змін у кількості лейкоцитів, еритроцитів, концентрації гемоглобіну, величині гематокриту, середнього об'єму еритроцита (MCV), середньому вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середній концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC).

При визначенні біохімічних показників отримали дані, наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

Біохімічні показники крові щурів за умов застосування натрієвмісних препаратів у дозі 5000 мг/кг, (M±m, n=3)

Показники	Групи тварин				Фізіологічні межі
	I	II	III	IV	
Загальний білок, г/л	69,1±1,8	77,5±1,4	74,9±1,3	69,1±1,8	66,0–74,0
Креатинін, мкмоль/л	67,1±1,7	65,4±2,2	65,0±2,6	65,0±0,6	60,0–132,0
АлАт, Од/л	77,3±3,1	64,7±6,2	61,7±2,2	75,7±2,2	42,0–78,0
АсАт, Од/л	216,3±10,1	194,2±30,9	208,9±10,8	200,9±10,5	175,0–225,0
ЛФ, Од/л	431,1±36,5	295,3±16,6	344,9±13,9	386,3±25,9	200,0–365,0

Біохімічні показники, викладені в таблиці 6, вказують, що застосування досліджуваних препаратів не викликало суттєвих змін у вмісті загального білка, креатиніну, активності АсАТ, АлАТ. Поряд з тим у тварин I дослідної груп застосування натрієвмісних препаратів викликало зростання активності ЛФ на 11,2 %.

ВИСНОВКИ

Досліджувані натрієвмісні препарати (овоцид 3 %, Na/K 1,5 %, овоцид 2 %, гліцетинат 2 %), за умов одноразового нанесення препарату на шкіру тварин, не спричинили загибелі тварин, що дозволяє віднести дані препарати до малотоксичних речовин.

Перспективи досліджень. Будуть проведені подальші дослідження з вивчення токсичності препаратів-аналогів гліцетинату 2 % на організм лабораторних тварин.

Подяка. Автори висловлюють подяку науковим співробітникам лабораторії клініко-біологічних досліджень Н. Е. Лісовій, О. Й. Сободош, Н. В. Шкодьяк, О. А. Максимович, О. В. Михайлюк за визначення окремих біохімічних і морфологічних показників крові білих щурів.

References

Kotsyumbas, I.Ya., Malyk, O.G., Paterega, I.P. et al. (2006). Doklinichni doslidzhennya veterynarnykh likarskykh zasobiv. Za red. I. Ya. Kotsyumbasa. Lviv: Triada plyus. 360. [in Ukrainian].

Kotsyumbas, I.Ya., Zhyla, M.I., Pyatnychko, O.M. et al. (2014). Imunotoksikologichnyj kontrol' veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok: Metodychni rekomendaciyi. Za red. I. Ya. Kotsyumbasa. Lviv, 116. [in Ukrainian].

Kotsyumbas, I.Ya., Zhyla, M. I., Shkodyak, N.V., Pyatnychko, O.M., Paterega, I.P. et al. (2016). Morfologichni ta biokhimichni pokaznyky krovi laboratornykh tvaryn. Metodychni rekomendaciyi .Lviv, 2016. 53. [in Ukrainian].

Kotsyumbas, I.Ya., Paterega, I.P., Malyk, O.G., Protsyk. Ya.M., Zhyla, M.I. et al. (2018). Doslidzhennya nashkirnoyi toksychnosti khimichnykh rehovyn (veterynarnykh preparativ) za umov tryvaloho zastosuvannya. Lviv: DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok 22. [in Ukrainian].

Mazur T. (1998). Konstantni metody matematychnoyi obrobky kil'kisnykh pokaznykiv.

Veterynarna medytsyna Ukrayiny. 11. 35–37. [in Ukrainian].

Shkodyak, N.V. (2010). Biokhimichnyj profil krovi laboratornykh tvaryn za rozvytku zovnishnikh modelovanykh zapal`nykh procesiv ta zastosuvannya glicetynatu. Avtoreferat dys.-ciyi na zdob.nauk. stupenya kand. vet. nauk za specz. 03.00.04 – biochimiya. Lviv. 18. [in Ukrainian].

Shkodyak, N.V., Tesarivska, U.I., Malyk, O.G. (2003). Dynamika biokhimichnykh pokaznykiv krovi shcuriv za nashkirnogo nanesennya natriyevmisnykh preparativ. Visnyk Bilotserkivs`kogo derzh. agrarn. un-t, Vypusk 25, 3. 167–173. [in Ukrainian].

Tesarivska, U.I. (2005). Fiziolohe-morfolohichna otsinka dii natriyevmisnykh preparativ. Avtoreferat dys.-ciyi na zdob. nauk. stupenya kand. vet. nauk za specz. 03.00.13 – fizioloheia liudyny i tvaryn, Lviv, – 20. [in Ukrainian].