

УДК: 619:615.33/.9

## ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНІСТІ ДАНОФЛОКСАЦИНУ

К. Ю. Палишнюк, аспірантка\*

С. А. Ткачук, доктор ветеринарних наук, професор

*Досліджено новий препарат Данофлоркс-25 і визначено його гостра токсичність на лабораторних тваринах. З'ясовано, що він є малотоксичною сполукою, середня летальна доза якої для білих мишей становить  $750 \pm 168,05$  мг/кг.*

**Ключові слова:** токсичність, миші, фторхінолон

У практиці лікарів ветеринарної медицини спостерігається тенденція до звикання патогенних мікроорганізмів до існуючих антибактеріальних препаратів [1,2]. Данофлорксацин – належить до антибіотиків фторхінолонового ряду. Антибіотик не має природних аналогів, оскільки виготовлений шляхом штучного синтезу, а отже не призводить до звикання патогенних мікроорганізмів. Антибіотик використовується у ветеринарній медицині для лікування респіраторних захворювань великої рогатої худоби, свиней та курей. Визначення токсичності, залишкових кількостей препарату та установлення віддалених ефектів дії нових ветеринарних лікарських засобів є першочерговим завданням науковців, лікарів та виробників.

**Метою** нашого дослідження було вивчення гострої токсичності препарату Данофлоркс-25.

**Матеріали і методи дослідження.** Визначення гострої токсичності нового антибіотика фторхінолонового ряду – Данофлоркс-25 проводили на базі Науково-дослідного Департаменту ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» за загальноприйнятою методикою [2,3,5]. Для визначення ЛД<sub>50</sub> піддослідних тварин розподілили на

---

\* Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор С. А.Ткачук

групи по 10 тварин у кожній, яким підшкірно вводили відповідно 0, 250, 500, 750 та 1000 мг/кг данофлоксацину. За тваринами спостерігали впродовж 15 діб.

На підставі загибелі тварин від використання різних доз досліджуваного препарату визначали абсолютну летальну дозу (ЛД<sub>100</sub>) та максимальну дозу, при якій спостерігається життєздатність всіх лабораторних тварин (ЛД<sub>0</sub>). Дозу, що спричиняє загибель половини лабораторних тварин – ЛД<sub>50</sub> та середню похибку розраховували за формулою Спірмена-Кербера [3,2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Параметри гострої токсичності препарату фторхінолонового ряду визначали на білих безпородних мишах з живою масою від 19,0 до 21,0 г за підшкірного введення. Протокол результатів гострого дослідження за введення мишам препарату Данофлекс-25 наведено у табл. 1.

### 1. Протокол результатів гострого дослідження за введення мишам препарату данофлекс-25 підшкірно

Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин									
		Діб						Всього	Відно шення *, ..., %	Середній термін загибелі, год.	
		1	2	3	4	5	15				
250	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	-
500	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	-
750	10	5	5	5	5	5	5	5	5	50%	24
1000	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100%	4
Контроль	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

\*– Відношення загиблих тварин до кількості тварин у групі

При введенні дози препарату 250 мг/кг у мишей відзначали незначне збільшення активності, вони хаотично пересувались по клітці. Через 1-2 години після введення данофлексу-25 тварини повертались до фізіологічного стану.

Через 10 хв після введення препарату у дозі 500 мг/кг у мишей збільшувалась активність – вони хаотично пересувались по клітці. У подальшому через 20-30 хв період активності змінювався пасивністю, апатією,

тварини ставали малорухливими та розподілились на групи по 3-4 миші, які розташовувалися вздовж стін клітки. Через 2-3 год після введення данофлорексу-25 у дозі 500 мг/кг тварини приходили до фізіологічного стану, а після введення 750 мг/кг препарату спостерігали збільшення активності, рефлекторну збуджуваність, миші хаотично пересувались по клітці. В подальшому, через 20-30 хвилин, період активності змінювався пасивністю, апатією, тварини ставали малорухливими та розділялися на групи по 3-4 миші, що розташовувалися вздовж стін клітки. Ті тварини, що перенесли судоми, виживали та в подальшому не гинули.

Тварини, що отримали препарат у дозі 1000 мг/кг маси тіла втрачали рухову активність, а згодом, через 20-60 хв, у них починалися судоми. В подальшому вони гинули від зупинки дихання.

Для обробки отриманих результатів та визначення середньолетальної дози (ЛД<sub>50</sub>) використовували метод Г. Кербера (табл. 2,3). Визначення ЛД<sub>50</sub> ( $DL_{50}$ ) проводили за формулою [3,2]:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum zd}{m},$$

де  $DL_{50}$  – доза препарату, який призводить до загибелі всієї групи тварин;

$d$  – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

$z$  – середнє арифметичне з числа тварин, які загинули;

$m$  – число тварин у кожній групі.

## 2. Обробка матеріалу за методом Г.Кербера

Показник дози, мг/кг за ДР	250	500	750	1000
Вижило	10	10	5	0
Загинуло	0	0	5	10
Z	0	2,5	7,5	
D	250	250	250	
Zd	0	625	1875	

$$m = 10; \quad DL_{100} = 1000 \text{ мг/кг}; \quad \sum zd = 0+625+1875=2500$$

$$\sum zd = 0 + 12,5 + 37,5 = 50.$$

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum zd}{m} = (1000 - 2500/10) = 750 \text{ мг/кг}$$

Для визначення середнього відхилення  $S_m$  використовували формулу:

$$S_m = d\sqrt{2S_2 - S_1 - S_1^2 - 1/12},$$

де  $d$  – інтервал між дозами = 250;

$S_2$  – накопичена частка мишей, що загинули;

$S_1$  – сумарна частка мишей, що загинули (табл. 3).

### 3. Обробка матеріалу за методом Г.Кербера

Доза, мг/кг за ДР	Число	Частка	Накопичена частка мишей, що загинули
	мишей, що загинули		
250	0	0	0
500	0	0	0
750	5	0,5	0,5
1000	10	1	1,5
$d$ – інтервал між дозами = 250;		$S_1 = 1,5$	$S_2 = 2,0$

Таким чином відхилення становить:

$$S_m = 250\sqrt{2 * 2,0 - 1,5 - 1,5^2 - 0,083} = 250\sqrt{2 * 2,0 - 1,5 - 1,5^2 - 0,083}$$

$$= 250\sqrt{0,167} = 102,16.$$

Далі можна встановити 90% довірчого інтервалу для істинного значення:

$$m \pm 1,645 * S_m = 750 \pm 1,645 * 102,16 = 750 \pm 168,05.$$

$$\begin{bmatrix} m_{\text{верх}} \\ m_{\text{нижн}} \end{bmatrix} = 750 \pm 168,05 = \begin{bmatrix} 918,05 \text{ мг/кг} \\ 581,95 \text{ мг/кг} \end{bmatrix}$$

### Висновки

1. Дослідження на білих мишах показали, що данофлоркс-25 є малотоксичною сполукою.

2. Середня летальна доза препарату для білих мишей становить  $750 \pm 168,05$  мг/кг.

## Список літератури

1. Анализ современного состояния проблемы использования антибиотиков в качестве кормовой добавки / Н. В. Черкашина, Л. И. Дроздова, В. Л. Махортов и др. // Аграрный вестник Урала. – 2011. – Вып. 3. – 39–42 с.
2. Костюкова Н. И., Кудинов А. Е. Статистические методы в медицине // Альманах современной науки и образования – 2011. [Электронный ресурс]. URL: [http://scjournal.ru/articles/issn\\_1993-5552\\_2011\\_4\\_24.pdf](http://scjournal.ru/articles/issn_1993-5552_2011_4_24.pdf) (дата обращения 17.09.2014)
3. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас. – Львів.: Тріада плюс, 2006. – 360с.
4. Мелихов С. В. Применение комплексных антибактериальных препаратов в птицеводстве и животноводстве / С. В. Мелихов, В. Н. Радионов // Ветеринария Кубани. – 2012. – Вып. 6. – 6–8 с.
5. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1970. – 245 с.
6. Heitzman J. 1998. Residues of some veterinary drugs in animal and foods/Dr.RaymondJ.Heitzman//AvailableOnline:<http://www.fao.org/docrep/W8338E/W8338E00.htm>.
7. Sarasola P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Danofloxacin Administered by Two Dosing Regimens in Calves Infected with Mannheimia (Pasteurella) haemolytica / Patxi Sarasola, Peter Lees, Fariborz Shojaee AliAbadi, Quintin A. McKellar, William Donachie, Kate A. Marr, Simon J. Sunderland, and Tim G. Rowan // Available Online: <http://aac.asm.org/content/46/9/2013>
8. The forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 1997. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food / The forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) // Available Online: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v39je04.htm>

## **ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНІСТІ ДАНОФЛОКСАЦИНУ**

**Палышнюк Е. Ю., Ткачук С. А.**

*Исследован новый препарат Данофлокс-25 и определена его острая токсичность на лабораторных животных. Установлено, что он является малотоксичным соединением, среднесмертельная доза которого для белых мышей составляет  $750 \pm 168,05$  мг/кг.*

**Ключевые слова:** токсичность, мыши, фторхинолон

## **DETERMINATION OF ACUTE TOXICITY OF DANOFLOXACIN**

**Palyshniuk K., Tkachuk S. A.**

*New study medication Danoflox-25 and determination of its acute toxicity in laboratory animals have found that the drug is a low toxic compound, which are median dose for white mice of  $750 \pm 168,05$  mg / kg.*

**Keywords:** toxicity, mouses, fluoroquinolone