

Summary. The paper examines the influence of ecological conditions in dogs' habitat upon the relationship between the number of periphery blood leukocytic cells and tumor stage in mammary gland new formations. It is established that there is leucocytopenia in the dogs with mammary gland tumor (MGT) at stage I, leukocytosis at stage III and leukocytes level varies within the norm at stage IV. MGT progress stage influenced the percentage portion of cells in leukogram. At MGT progress stage III, leukoformula readings varied within the norm except for eosinophils level exceeding the high value by 49.3%; MGT stage III was characterized by leukocytic cells rearranged within the norm in the leukogram and it was at MGT progress stage IV that neutrophil leucocytosis with «leftward» degenerative shift, eosinophilia and lymphocytopenia were marked. Sensibilizing action of tumor and tumor antigens onto the bitch body reflected the value of eosinophil and allergization indexes (EI and AI). The progress of tumor growth was concomitant with growing EI and declining AI values.

УДК 619:615

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА НЕКРОФАРМ 20

¹Ю. Г. Попов, доктор ветеринарных наук

¹Н. Н. Горб, старший преподаватель

²Н. Б. Емельянова, научный сотрудник

¹Новосибирский государственный аграрный университет

²ООО МНИЦ «ОЗОС»

E-mail: akusherstvo_btr@mail.ru

Ключевые слова: некрофарм 20, токсичность, мыши

Реферат. Проведен опыт по определению острой токсичности препарата-дженерика некрофарм 20, действующим веществом которого является окситетрациклина дигидрат. Исследование проводили на лабораторных животных, использовано 50 белых беспородных мышей, из которых методом случайных чисел сформировали 4 опытные и контрольную группы. Препарат вводили мышам однократно с помощью желудочного зонда в дозах 3600, 3000, 1800, 1200 мг/кг, что соответствует 0,3; 0,25; 0,15 и 0,1 мл на 10 г массы тела животного. Токсическое действие препарата на лабораторных животных при введении в высоких дозах сопровождалось развитием характерной картины отравления и гибелью части подопытных животных. Исследования препарата некрофарм 20 показали, что МПД составляет 1200 мг/кг, LD_{100} —3600, LD_{50} при расчете методом Кербера — 2190 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат умеренно токсичен для лабораторных животных — относится к веществам III класса опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.

Некрофарм 20 — препарат-дженерик, предназначенный для лечения бактериальных инфекций у молодняка. Действующим веществом препарата является окситетрациклина дигидрат. Он проникает в микроорганизмы путем пассивной диффузии и активного транспорта, требующего энергетического обеспечения. В результате этого внутриклеточная концентрация препарата становится значительно выше, чем внеклеточная. Внутри клетки окситетрациклина дигидрат обратимо связывается с рецепторами 30S-субъединицы бактериальной рибосомы, блокируя связь аминокил-тРНК с акцепторным участком рибосомально-матричного комплекса. Это предотвращает включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь и нарушает синтез белка. Вспомогательные

вещества (формообразующие, стабилизаторы и др.), введенные в препарат, могут значительно изменять его токсикологические характеристики в сравнении с оригиналом [1, 2].

Целью настоящих исследований является оценка параметров острой токсичности некрофарма 20 при пероральном введении белым мышам.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили в соответствии с методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета [3].

Опыт проводили в 2013 г. в виварии ООО МНИЦ «ОЗОС». Для установления параметров

острой токсичности препарата использовали белых беспородных мышей. Животные были разведены специально и ранее не участвовали в опытах. Взятые для опыта мыши находились на карантинировании в течение 14 суток. Во время карантинного периода у них контролировали клинические показатели здоровья.

Мышей содержали в поликарбонатных клетках по 10 голов, в качестве подстилки использовали древесные опилки.

Кормление животных осуществляли комбикормом полнорационным экструдированным для лабораторных животных (крыс, мышей, хомяков) ГОСТ Р 51849–2011 Р.5, изготовитель ООО «Лабораторкорм». Поили животных из стандартных поилок водопроводной водой, соответствующей ГОСТу «Вода питьевая».

Мышей содержали в помещениях с естественно-искусственным освещением и контролируемым микроклиматом (температура воздуха 20–22°C, относительная влажность 60–70%).

Подготовку к опыту мышей проводили в соответствии с указаниями ОФС «Испытание на токсичность» ГФ XI [4]. Перед опытом у животных забирали корм и воду. Через 2 ч животных взвешивали и распределяли по группам.

Подбор животных в группы проводили произвольно, методом случайных чисел, используя в качестве критерия массу тела. Индивидуальные значения массы тела не отклонялись от среднего значения в группе более чем на 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Каждая группа мышей массой 18–20 г состояла из 10 животных – всего 4 опытные и контрольная. Массу животных определяли на время введения препарата.

Некрофарм 20 вводили мышам опытных групп без разведения однократно с помощью желудочного зонда в дозах 3600, 3000, 1800, 1200 мг/кг соответственно, что соответствует 0,3; 0,25; 0,15 и 0,1 мл на 10 г массы тела животного. Мышам контрольной группы вводили физиологический раствор хлорида натрия в дозе 0,5 мл.

В течение 10 суток проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды и др.

Результаты перорального введения препарата некрофарм 20 белым беспородным мышам приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты перорального введения некрофарма 20 мышам

Доза препарата, мг/кг	Количество животных	
	павших	выживших
3600	10	0
3000	9	1
1800	4	6
1200	0	10
Контроль	0	10

Введение некрофарма 20 в наивысшей дозе, т.е. 3600 мг/кг, осуществляли дробно в два приема с интервалом 10 мин. Сразу после введения отмечали общее угнетение, отказ от корма и воды. Все мыши этой группы пали в течение суток. При дозе 3000 мг/кг 8 мышей пали в течение суток, еще одна – на вторые сутки. Доза 1800 вызвала падеж 4 мышей в течение суток. Доза 1200 мг/кг не вызвала гибели животных.

Все павшие животные были подвергнуты вскрытию. При макроскопическом исследовании органов павших мышей были зарегистрированы кровоизлияния в толстом кишечнике, неровное окрашивание печени с разводами серого цвета.

С использованием данных табл. 1 и статистического метода Кербера [5] были рассчитаны значения среднесмертельной дозы (табл. 2).

Таблица 2

Среднесмертельная доза препарата некрофарм 20, рассчитанная методом Кербера

Показатель	Доза, мг/кг			
	3600	3000	1800	1200
Выжило	0	1	6	10
Погибло	10	9	4	0
z	8,5	6,5	2	
d	600	1200	600	
z _x d	5100	7800	1200	

Расчет LD₅₀ проводили по формуле

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(z \cdot d)}{n},$$

где LD₁₀₀ – доза, вызвавшая гибель всех животных;

z – среднее арифметическое из числа животных, у которых наблюдалась гибель под влиянием двух смежных доз;

d – интервал между двумя смежными дозами;

n – число животных в группе.

Среднесмертельная доза, рассчитанная по данной формуле, составила 2190 мг/кг.

С учетом установленных значений LD_{50} согласно общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007–76, некрофарм 20 относится к III классу опасности, т.е. умеренно опасным соединениям.

ВЫВОДЫ

1. При введении препарата некрофарм 20 в желудок белым беспородным мышам МПД составила 1200 мг/кг, LD_{100} – 3600, расчетная LD_{50} – 2190 мг/кг.
2. Согласно общепринятой гигиенической классификации, в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76, некрофарм 20 относится к III классу опасности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гуськова Т.А. Оценка безопасности применения генериков в странах СНГ: проблемы и перспективы // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 74–76.
2. Березовская И.В., Иванова В.М. Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – № 3–4. – С. 16–24.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под. общ. ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.
4. Государственная фармакопея XI. – 1987. – Вып. 2. – С. 182.
5. Методы экспериментальной химиотерапии / под ред. Г.Н. Першина. – М.: Медицина, 1971. – С. 524–537.

ESTIMATION OF NEKROFARM 20 PREPARATION ACUTE TOXICITY

Yu. G. Popov, N. N. Gorb, N. B. Emelyanova

Key words: Nekrofarm 20, toxicity, mice

Summary. The experiment was conducted to determine acute toxicity of the generic preparation Nekrofarm 20, which active substance is oxytetracycline dehydrate. The test was carried out on laboratory animals, 50 pedigreeless white mice were used, which were grouped into 4 experimental and 1 control with the method of random numbers. Gastric tube was used for one-time introduction of the preparation into mice at the doses 3600, 3000, 1800, 1200 mg/kg, which corresponds to 0.3; 0.25; 0.15 and 0.1 ml per 10 g of animal body weight. The toxic effect of the high dosed preparation on the laboratory animals was followed by typical intoxication and death of some of the experimental animals. The testing of the preparation Nekrofarm 20 showed that MPD made up 1200 mg/kg, LD_{100} – 3600, LD_{50} – 2190 mg/kg when calculated with Kreber method. Agreed to the standard hygiene classification the preparation is of moderate toxicity for laboratory animals and refers to the substances of class III danger according to GOST (State Standard) 12.1.007–76.