Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ЛЬВІВСЬКА ДЕРЖАВНА АКАДЕМІЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ**

**МЕДИЦИНИ ІМЕНІ С.З. ҐЖИЦЬКОГО**

**ТІШИН**

**ОЛЕКСАНДР ЛЕОНІДОВИЧ**

УДК: 619: 615. 5 + 615. 9 (043. 3/5)

**ТОКСИКОДИНАМІКА БОРОЦИНУ**

**16. 00. 04** – ветеринарна фармакологія та токсикологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата ветеринарних наук

# ЛЬВІВ – 2002

## Десертацією є рукопис

Робота виконана у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних

препаратів та кормових добавок (ДНДКІ ветпрепаратів) Міністерства аграрної політики України

**Науковий керівник:** доктор ветеринарних наук **Коцюмбас Ігор Ярославович,**

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних

 препаратів та кормових добавок, заступник директора з наукової роботи,

 завідувач лабораторії імунології

**Офіційні опоненти:** доктор ветеринарних наук, професор **Канюка Олександр Іванович,**

 Львівська державна академія ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького,

 професор кафедри фармакології та токсикології

 кандидат ветеринарних наук, с.н.с. **Котляров Анатолій Іванович,**

 Інститут біології тварин УААН, завідувач відділу координації, маркетингу

 та освоєння наукових розробок

**Провідна установа:** Сумський національний аграрний університет,

 кафедра терапії, фармакології та клінічної діагностики,

 Міністерства аграрної політики України, м. Суми

Захист відбудеться 12 грудня 2002 року о 1100 годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 35.826.03 у Львівській державній академії

ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького за адресою: 79010,

м. Львів, Пекарська 50, аудиторія №1

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівської державної

академії ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького за адресою: 79010,

м. Львів, Пекарська, 50

Автореферат розісланий 11 листопада 2002 р.

Вчений секретар спеціалізованої

# вченої ради, кандидат ветеринарних наук,

доцент Салата В.З.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

 **Актуальність теми.** Гострою проблемою промислового птахівництва є шлунково-кишкові захворювання птиці. Серед хвороб бактеріальної етіології найбільші економічні втрати господарства зазнають від колібактеріозу, сальмонельозу та змішаних інфекцій (Roberts T., 1988). Для їх профілактики та лікування використовують різні хіміотерапевтичні препарати. Серед них найбільш ефективні - антибіотики. Однак, в останні роки застосування антибіотиків різко знизилось внаслідок утворення та широкого розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів (Байдевлятов А.Б., Прокудин А., 1983). Резистентність до антибіотиків швидко настає у стафілококів, ешерихій, сальмонел, мікоплазм, протея (Канюка О.І. з співавт., 1993; Хмельницький Г.О. з співавт., 1995).

 Одним із перспективних способів запобігання розвитку антибіотикорезистентності мікрофлори є використання нового покоління протимікробних препаратів. Серед них на особливу увагу заслуговує офлоксацин - новий синтетичний засіб фторхінолонового ряду для лікування інфекційних захворювань, який широко використовується в медицині (Падейская Е.Н., Яковлев В.П., 1995). На початку 90-х років препарати даної групи почали застосовувати також у ветеринарній медицині (Марченков Ф.С., 1996; Березовський А.В., 1997). Вони не тільки ефективніші, але й економічно вигідніші, порівняно з відомими антибіотиками (Гюров Б. и др., 1990; Панікар І.І. з співавт., 1997).

 Враховуючи високу ефективність фторхінолонів та з метою розширення асортименту антимікробних засобів і зниження їх вартості, cпівробітниками Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (ДНДКІ ветпрепаратів) у співпраці з науково-дослідним інститутом виробничого акціонерного товариства (НДІ ВАТ) “Синтез” (м. Борислав, Львівської області) розроблено, запатентовано та впроваджено у практику ветеринарної медицини препарат фторхінолонового ряду бороцин (4 % розчин офлоксацину) для лікування ешерихіозів, сальмонельозів, мікоплазмозів і пастерельозів птиці. До складу бороцину входять: офлоксацин, хлоридна кислота, гліцерин і вода.

Одним із основних етапів при розробці будь-якого нового препарату чи добавки є всебічне вивчення їх токсичності з врахуванням біохімічних та морфологічних змін в організмі тварин, кумуляції, побічної дії та віддалених наслідків (Котляров А.І. з співавт., 2000; Кравців Р.Й. з співавт., 2001; Малик О.Г. з співавт., 2001). При цьому оцінка загальнотоксичної дії є обов’язковою як для окремих інгредієнтів, так і для готової лікарської форми (Косенко М.В. з співавт., 1997; Коцюмбас І.Я., 2001).

Питання про можливість застосування у ветеринарній медицині препаратів на основі офлоксацину для профілактики та лікування інфекційних захворювань, за даними зарубіжної літератури, є маловивченим, а в Україні - розробляється вперше, що і зумовлює теоретичну та науково-практичну актуальність досліджень такого плану.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є окремим самостійним фрагментом наукових програм ДНДКІ ветпрепаратів

за період 1996-2000 років: “Розробити (вдосконалити) і впровадити у виробництво методи контролю, провести порівняльну оцінку ефективності препаратів для профілактики і лікування акушерських, гінекологічних, шлунково-кишкових та респіраторних захворювань сільськогосподарських тварин” (номер держреєстрації А. 0196U003865) та “Удосконалити і впровадити науково-технічну систему токсикологічного контролю згідно міжнародних вимог” (номер держреєстрації 0198U007874).

 **Мета і задачі дослідження.** Вивчити токсикодинаміку бороцину та визначити параметри токсичності в гострих і хронічних дослідах на інфузоріях, мишах, щурах і птиці. Установити його кумуляцію, ступінь мутагенної дії та фармакокінетичні властивості діючої речовини препарату. На основі вивчення фізіологічного стану організму, токсикологічних, гематологічних, біохімічних і гістологічних досліджень визначити переносимі дози бороцину.

Для досягнення мети поставлено такі завдання:

 - визначити орієнтовну токсичність бороцину на інфузоріях Paramecium caudatum;

 - установити параметри гострої токсичності бороцину та вивчити його кумулятивні властивості в дослідах на лабораторних тваринах і птиці;

- вивчити вплив бороцину в хронічному досліді на окремі показники обміну у крові білих щурів і птиці;

 - провести гістологічні дослідження печінки та нирок щурів після застосування бороцину в різних дозах у гострому та хронічному дослідах;

 - визначити динаміку всмоктування офлоксацину та виведення його з організму щурів за умов одноразового внутрішньошлункового введення бороцину в терапевтичній дозі;

 - вивчити ступінь мутагенної дії бороцину в цитогенетичних дослідах на кістковому мозку та еритроцитах крові білих щурів.

*Об’єкт дослідження:* встановлення параметрів токсикодинаміки та віддалених наслідків на інфузоріях, лабораторних тваринах і птиці.

*Предмет дослідження:* гостра, хронічна токсичність, токсикодинаміка, фармакокінетика, кумуляція, віддалені наслідки (мутагенність) бороцину.

*Методи дослідження:* фармакотоксикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція, фармакокінетика, мутагенність); гематологічні (кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, рівень гематокриту); біохімічні (вміст загального білка та білкових фракцій, холестерину, активність АсАТ, АлАТ і ЛФ, рівень креатиніну, фосфору та кальцію, загальних ліпідів, тригліцеридів); гістологічні та гістохімічні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше вивчено токсикодинаміку бороцину - нового антибіотика з групи фторхінолонів, установлено його токсичні параметри в гострих і хронічних дослідах на лабораторних тваринах та птиці. Визначено мутагенну дію бороцину та його здатність до кумуляції в організмі шурів і птиці. Встановлено динаміку змін коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у щурів та молодняка птиці за умов хронічних токсикологічних досліджень препарату. Вивчено гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації в щурів за його тривалого застосування. Встановлені кінетичні характеристики діючої речовини препарату.

**Практичне значення одержаних результатів**. На основі результатів токсикологічних досліджень розроблені технічні умови ТУ У 46.15.577 – 2001 на препарат “Бороцин – 4 % розчин для ветеринарної медицини”, які затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України 05. 03. 2001 р. Розроблена та затверджена “Настанова щодо застосування препарату бороцину 4 % для ветеринарної медицини”.

 **Особистий внесок здобувача** при виконанні дисертаційної роботи полягав у тому, що автор самостійно проводив пошук і аналіз даних літератури, підбір груп тварин і птиці, експериментальні та лабораторні дослідження, статистичну обробку та обгрунтування одержаних результатів. Вивчення мутагенних властивостей препарату проводили спільно з науковими співробітниками лабораторії фармакології і токсикології ДНДКІ ветпрепаратів. Патоморфологічні і гістологічні дослідження та визначення мутагенної дії проводили разом із співробітниками кафедр патологічної анатомії і гістології та паразитології і рибництва Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Ґжицького, які є співавторами окремих спільних публікацій.

 **Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і отримали схвалення на вчених радах ДНДКІ ветпрепаратів, науково-технічних радах Державного департаменту ветеринарної медицини України з 1998 по 2002 роки; на Міжнародній науковій конференції “С.З. Ґжицький і сучасна аграрна наука”, присвяченій 100-річчю від дня народження С.З. Ґжицького (м. Львів, 4-6 травня 2000 р.); на ІІІ Міжнародному симпозіумі Україна-Австрія “Сільське господарство: Наука і практика” (м. Чернівці, 14-16 вересня 2000 р.); на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 3-4 листопада 2000 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції “Ветеринарна наука на порозі ХХІ віку”, присвяченій 85-річчю від дня народження академіка І.М. Гладенка (м. Харків, 14-15 листопада 2000 р.); на Всеросійській науковій конференції “Удосконалення методів контролю, стандартизації та сертифікації ветеринарних препаратів” (м. Москва, 14-15 лютого 2001 р.); на ІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції ветеринарних патологів (м. Київ, 21-24 листопада 2001 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції “Молоді вчені у вирішенні проблем аграрної науки і практики” (м. Львів, 26-27 червня 2002 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 8 у фахових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України.

 **Обсяг і структура роботи.** Дисертація викладена на 144 сторінках машинописного тексту та складається: зі змісту, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Список літератури включає 244 джерела, з них 90 іноземних. У дисертації міститься 28 таблиць, 23 рисунки та 4 додатки.

# ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

 У дисертаційній роботі представлені результати серії дослідів на інфузоріях, нелінійних білих мишах і щурах та курчатах яєчного кросу “Тетра SL”. Лабораторні тварини і птиця були клінічно здоровими, підбирались у групи за принципом аналогів та утримувалися в однакових умовах. У дослідах використовували бороцин виробництва НДІ ВАТ “Синтез”, м. Борислав, Львівської області. Схема проведення досліджень подана на рис. 1.

### Вивчення фармакотоксикологічних властивостей бороцину

### Гостра токсичність

Фармакокінетика діючої речовини

### Хронічна токсичність

### Кумуляція

1. На інфузоріях, лабораторних

тваринах і птиці

2. Визначення показників DLn

3. Дослідження:

 - клінічні

 - патоморфологічні

 - гістологічні та гістохімічні

1. Визначення коефіцієнтів:

а) кумуляції

б) маси органів

2. Дослідження:

а) гематологічні

б) біохімічні

На лабораторних тваринах і птиці:

 - визначення маси тварин

 - клінічні дослідження

 - тіопенталова проба

 - визначення коефіцієнтів маси органів

 - гематологічні дослідження

 - біохімічні дослідження

 - патоморфологічні дослідження

 - гістологічні та гістохімічні дослідження

Мутагенність з прогнозом

канцерогенності

На кістковому

мозку

На еритроцитах

Рис. 1. **Схема проведення досліджень**

Для отримання експрес-інформації про токсичність бороцину дослід проведено на інфузоріях Paramecium caudatum Ehrenberg (Голубкова Е.Г., 1978), яку оцінювали за тест-критерієм ЛК100 (Коцюмбас І.Я. з співавт., 1999).

 Встановлення параметрів гострої токсичності проведено на 100 білих мишах і щурах та на 70 курчатах, згідно з методичними рекомендаціями “Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (Косенко М.В. з співавт., 1997). Середньосмертельні дози (DL50) даної лікарської форми вираховували за методами Г. Кербера (1931), Ж.Т. Літчфільда та І. Уілкоксона (1949), В.Б. Прозоровського (1962), Б.М. Штабського (1980).

 Хронічну токсичність вивчали на 48 білих щурах, на 40 курчатах 10-добового та на 24 курчатах 4-місячного віку. Для кожного виду дослідних тварин і птиці було сформовано по 4 однакові за кількістю та масою групи. Перші групи тварин були контрольними, яким уводили дистильовану воду. Щурам і курчатам інших трьох груп уводили бороцин у дозах: ІІ групи - терапевтичну – 253 мг/кг (0,25 мл/кг), ІІІ групи - середню між терапевтичною та 1/10 DL50  – 1478 мг/кг (1,46 мл/кг), тобто 1/60 DL50 - для щурів і 1012 мг/кг (1,0 мл/кг) - 1/40 DL50 – для курчат та ІV групи - 1/10 DL50 - 8703 мг/кг (8,6 мл/кг) для лабораторних тварин та 4048 мг/кг (4,0 мл/кг) - для птиці. Масу тіла тварин визначали зважуванням перед початком досліду, через кожні 7 діб і на 30-ту добу введення.

 Властивості препарату щодо кумуляції вивчали на щурах і курчатах 3-місячного віку (Lim K.S. et al., 1961). Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою, запропанованою Ю.С. Каганом і В.В. Станкевичем (1964). Сумарно введену середню дозу бороцину на одну тварину визначали за К.К. Сидоровим (1967).

Бороцин у гострому і хронічному (30 діб) дослідах та в дослідах щодо кумуляції (24 доби), вводили лабораторним тваринам і курчатам натще, внутрішньошлунково за допомогою зондів. Упродовж усіх дослідів проводили спостереження за клінічним станом тварин і птиці.

В кінці тривалих дослідів тварин і курчат зважували, декапітували за легкого ефірного наркозу та одержували від них зразки крові для проведення гематологічних і біохімічних досліджень. Після розтину від тварин відбирали органи, зважували та вираховували коефіцієнти їх маси.

З гематологічних показників визначали: кількість еритроцитів і лейкоцитів у камері Горяєва; диференційний підрахунок лейкоцитів - мікроскопічним дослідженням мазків крові; концентрацію гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом (з ацетонціангідридом); гематокрит – за допомогою мікроцентрифуги (Кондрахин И.П. и др., 1985). У курчат кількість еритроцитів підраховували за допомогою розчинів А та Б (Седых Н.А., 1974). На основі гематологічних показників крові вираховували еритроцитарні індекси (Козинець Г.И., Макаров В.А., 1997). Кількість Т-лімфоцитів визначали методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (Меньшиков В.В. и др., 1987). Кількість глюкози в крові визначали ферментативним методом за допомогою приладу Екзан-Д. Вміст загального білка сироватки крові визначали рефрактометричним методом (рефрактометром RL3); білкові фракції сироватки крові методом електрофорезу на плівках із ацетату целюлози; загального та вільного холестерину - за методом М.А. Станкевіченє (1969). У сироватці крові досліджували за допомогою відповідних наборів науково-виробничих фірм “SIMKO Ltd” (м. Львів) та “Lachema” (Чехія): активність аспартатамінотрансферази, К.Ф. 2.6.1.1 (АсАТ) та аланінамінотрансферази, К.Ф. 2.6.1.2 (АлАТ) – уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля; лужної фосфатази, К.Ф. 3.1.3.1 (ЛФ) - методом гідролізу динатрійфенолфосфату; рівень креатиніну – методом Поппера; вміст неорганічного фосфору – за реакцією з молібдатом амонію; кальцію – за реакцією з барвником; загальних ліпідів – за реакцією з фосфованіліновим реактивом; тригліцеридів – омиленням гідроксидом калію.

У щурів кожної групи у хронічному досліді на наступну добу після закінчення введення бороцину, визначали антитоксичну функцію печінки. Для цього їм внутрішньочеревно вводили 1 % розчин тіопенталу натрію у дозі 40 мг/кг маси тіла і визначали тривалість сну тварин (Елизарова О.Н. и др., 1974).

 У гострому досліді у щурів, що загинули, та в хронічному - на наступну добу після останнього введення бороцину і на 12-ту добу у періоді відновлення, після забою, здійснювали макроскопічні, гістологічні та гістохімічні дослідження внутрішніх органів за загальноприйнятими методиками з використанням гематоксилін-еозину та шарлах-роту (Меркулов Г.А., 1969). Мікрофотографування проводили з використанням приладів МФУ та МФН-10.

Дослідження фармакокiнетики діючої речовини бороцину проведено на 33 білих щурах. Препарат уводили внутрiшньошлунково в терапевтичнiй дозi з розрахунку 253 мг/кг (0,25 мл/кг) маси щура, тобто 10 мг/кг за діючою речовиною. Після введення бороцину щурів почергово декапітували за слабкого ефірного наркозу через 7, 15, 30 хв., 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 год. (Холодов Л.Е., Яковлев В.П., 1985). У кожний термін дослiджували зразки біологічного матеріалу вiд 3-х щурів. Вмiст офлоксацину в крові визначали методом високоефективної рiдинної хроматографiї (Mocek J., Ptáček P., 1995) із використанням хроматографа з флюориметричним детектором. Експериментальні дані щодо вмісту офлоксацину в крові були апроксимовані математично з побудовою одночастинної фармакокінетичної моделі зі всмоктуванням (Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., 1981).

Вивчення частоти та спектру хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку здійснювали цитогенетичним методом на 54 щурах, поділених на 9 груп (три контрольних та шість дослідних), по 6 тварин у кожній, яким уводили бороцин внутрішньошлунково в дозах 1/2 DL50 – 43516 мг/кг (43 мл/кг)і 1/5 DL50 – 17406 мг/кг (17,2 мл/кг) за умов експозиції через 24, 48 та 72 год. За 2-2,5 год. до декапітації щурам уводили колхіцин (0,04 % розчин) по 0,01 мл на 1 г маси тіла. Оцінку мутагенної дії препарату проводили шляхом порівняння частоти клітин зі структурними порушеннями хромосом у дослідах і контролі (Маланин Л.П. и др., 1988; Косенко М.В. з співавт., 1997). Вивчення хромосом здійснювали за допомогою мікроскопа “Jenamed 2” із збільшенням х1000. Облік аберацій хромосом проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (Бактон К., Эванс Г., 1975).

Для оцінки мутагенної активності на еритроцитах було використано по 24 білих щурів для гострого та хронічного дослідів. Мікроядерний тест здійснювали за цитогенетичною методикою W. Schmid (1973).

 Статистичну обробку отриманих даних та оцінку вірогідності різниць у порівнювальних показниках проводили за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента з використанням ІВМ-сумісного комп’ютера. Статистично вірогідними вважали різниці в показниках за P<0,05-\*; P<0,01-\*\*; P<0,001-\*\*\*.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Установлення токсичності бороцину в дослідах на інфузоріях

Випробування бороцину, розведенного у 10 разів показало, що після його додавання настає знерухомлення до 1/3 особин, у решти - сповільнюється рух. Загибель 50 % інфузорій за даної концентрації препарату відзначали через 10 хвилин, а 100 % летальність - через 1 годину від початку досліду.

За умов 100-разового розведення бороцину відразу після його внесення виявляли хаотичний рух у більшості інфузорій, однак, вже через 15 хвилин рух у всіх особин нормалізувався та залишався таким до кінця гострого досліду. Загибелі інфузорій за цих умов не спостерігали.

 Отже, за показником ЛК100, згідно з результатами досліджень на інфузоріях, бороцин віднесено до помірно токсичних лікарських засобів.

**Визначення гострої токсичності бороцину**

За умов визначення гострої токсичності встановлені величини смертельної та максимально переносимої доз бороцину за перорального введення (табл. 1).

Таблиця 1 **- Величини смертельної (DL100) та максимально переносимої (DL0) доз бороцину**

**для лабораторних тварин і курчат**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дослідні**  | У перерахунку на діючу речовину, мг/кг | Бороцин, мг/кг |
| тварини | DL100 | DL0 | DL100 | DL0 |
| Щурі білі (n=100) | 6000 | 2000 | 151800 | 50600 |
| Миші білі (n=100) | 5000 | 2000 | 126500 | 50600 |
| Курчата (n=70) | 3000 | 1000 | 75900 | 25300 |

 За проведення гострого досліду встановлено, що бороцин відноситься до 4-го класу (малотоксичні речовини) та до 3-го – за діючою речовиною (табл. 2).

Таблиця 2 – Величини середньосмертельних доз бороцину для лабораторних тварин і курчат

за внутрішньошлункового введення

|  |  |
| --- | --- |
| Методи підрахунків за: | Середньосмертельна доза (DL50) в мг/кг |
|  | На діючу речовину | на препарат |
|  | миші білі (n=100) |
| Кербером | 3250 | 82225 (81,25 мл/кг) |
| Штабським | 3345 (2258÷4412) | 84370 (57127÷111613) |
| Літчфільдом і Уілкоксоном | 3200 (2480÷4128) | 80960 (62764÷104438) |
| Прозоровським | 3252 (2927÷3577) | 82276 (74048÷90503) |
|  | щурі білі (n=100) |
| Кербером | 3600 | 91080 (90 мл/кг) |
| Штабським | 3434 (2716÷4152) | 86880 (68715÷105046) |
| Літчфільдом і Уілкоксоном | 3440 (2991÷3956) | 87032 (75680÷100087) |
| Прозоровським | 3600 (3164÷4036) | 91080 (80039÷102121) |
|  | курчата (n=70) |
| Кербером | 1740 | 44022 (43,50 мл/кг) |
| Штабським | 1788 (1346÷2231) | 45257 (34064÷56449) |
| Літчфільдом і Уілкоксоном | 1720 (1549÷1909) | 43516 (39204÷48303) |
| Прозоровським | 1745 (1475÷2014) | 44143 (37323÷50964) |

Патоморфологічними та гістологічними дослідженнями встановлено, що після введення бороцину в дозах за визначення величини DL50, у білих щурів препарат викликає гострий серозно-катаральний гастрит і дуоденіт, судинні розлади у внутрішніх органах та в мозку, виражену білково-жирову дистрофію печінки і білково-некротичний тубулонефроз.

Отже, за отриманими показниками, при проведенні гострого досліду встановлено, що бороцин відноситься до малотоксичних речовин.

Вивчення хронічної токсичності бороцину

Після введення бороцину, за вивчення хронічної токсичності, загибелі лабораторних тварин і курчат не виявлено. Спостерігали незначне збільшення маси тіла тварин і птиці в усіх дослідних групах, а наприкінці введення вірогідне її збільшення, порівняно з контролем, у курчат ІІ групи, яким уводили бороцин у терапевтичній дозі 253 мг/кг (0,25 мл/кг).

У результаті ’’тіопеталової проби’’ встановлено, в порівнянні з контролем, тенденцію до збільшення тривалості сну у щурів за введення бороцину в дозі 8703 мг/кг (1/10 DL50), а у терапевтичній – навпаки, до зменшення тривалості сну, що зв’язуємо з посиленням метаболізму бороцину в печінці.

Після введення бороцину у терапевтичній дозі на 30-ту добу досліду в щурів і курчат (ІІ група) не встановлено вірогідних змін коефіцієнтів маси внутрішних органів та гематологічних показників, порівняно з контролем. У крові щурів виявлено вірогідне підвищення активності АлАТ (на 30 %), АсАТ (на 19 %), ЛФ (на 12 %), рівня загального білка (на 5 %) та зниження вмісту кальцію (на 14 %), вільного холестерину (на 17 %) і тригліцеридів (на 59 %). У 10-добових курчат установлено збільшення вмісту загального білка (на 17 %), альбумінів (на 12 %) та зменшення кількості γ-глобулінів (на 12 %), вільного холестерину (на 15 %), кальцію (на 13 %) і фосфору (на 20 %). У курчат 4-місячного віку виявлено вірогідне підвищення активності АсАТ (на 29 %) та вмісту α-глобулінів (на 13 %) за одночасного зниження вмісту загального холестерину на 27 %. У щурів зберігалася часточкова структура печінки з незначним порушенням балкової будови в центральній частині, внаслідок помірного набубнявіння гепатоцитів. Спостерігали також зростання кількості поліплоїдних клітин, що забезпечувало швидке відновлення їх структури, а в епітелії проксимальних канальців нирок відзначали лише незначну зернисту дистрофію (без порушення фільтраційної функції клубочків).

Після періоду відновлення у щурів і курчат, за введення бороцину в терапевтичній дозі, не виявлено різниці, порівняно до контролю, у гематологічних показниках та коефіцієнтах маси органів, а в курчат 10-добового та 4-місячного віку не відрізнялися від контрольних величин біохімічні показники крові. Аналіз біохімічних показників крові щурів показав відсутність різниць, порівняно до контролю, активності АсАТ, вмісту загального білка та кальцію, однак, була виявлена вірогідно вища активність АлАТ (на 22 %) та ЛФ (на 14 %), більший вміст γ-глобулінів (на 20 %) і менший - α2-глобулінів (на 11 %), тригліцеридів (на 45 %) і вільного холестерину (на 21 %). У дослідних тварин відновлювалась гістоструктура печінки та нирок - за рахунок внутрішньоклітинної регенерації.

На 30-ту добу після введення бороцину в дозах відповідно 1478 і 1017 мг/кг (1/60 та 1/40 DL50) для лабораторних тварин і птиці (ІІІ групи), у щурів виявлено вірогідне зниження коефіцієнтів маси селезінки (на 34 %) та грудної частини тимуса (на 35 %), а в 10-добових курчат незначне підвищення коефіцієнту маси нирок (на 9 %). При дослідженні крові у щурів установлено, порівняно до контролю, вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів (на 64 %), а у курчат - зменшення вмісту гемоглобіну в еритроциті (на 31 %) та кольорового показника (на 29 %). У сироватці крові щурів за цієї дози бороцину виявлено вірогідне підвищення активності АлАТ (на 26 %) і АсАТ (на 24 %), рівня γ-глобулінів (на 12 %), вільного холестерину (на 22 %), глюкози (на 63 %) та зниження кількості альбумінів (на 9 %), вмісту тригліцеридів (на 60 %) і кальцію (на 11 %). У сироватці крові 10-добових курчат установлено вірогідне збільшення рівня альбумінів (на 14 %), загальних ліпідів (на 59 %) та зменшення - α-глобулінів (на 12 %), γ-глобулінів (на 5 %), на 69 % креатиніну, на 13 % кальцію та на 17 % фосфору. У курчат 4-місячного віку виявлено зменшення вмісту загального білка (на 11 %) в основному за рахунок фракції альбумінів. У печінці щурів виявлено гостру застійну гіперемію, зернисту дистрофію різного ступеня вираженості та збільшення кількості поліплоїдних і купферівських клітин; у нирках - дистрофічно-некробіотичні зміни епітелію звивистих канальців та порушення фільтраційної функції ниркових тілець.

Після періоду відновлення в щурів, яким до того вводили бороцин у дозі 1/60 DL50, вирівнялися, порівняно з контролем, коефіцієнти маси досліджуваних внутрішніх органів, кількість лейкоцитів, однак виявлено, вірогідно більший (на 28 %) об’єм еритроцитів, вміст гемоглобіну в еритроциті (на 33 %) та кольоровий показник (на 36 %) при загальному зменшенні кількості еритроцитів на 18 %. У 10-добових курчат, яким уводили бороцин у дозі 1/40 DL50 у цей період виявлено майже повне відновлення коефіцієнтів маси органів і гематологічних показників крові. У крові щурів відновилися активність АсАТ та вміст кальцію, однак виявлено вірогідне підвищення активності АлАТ (на 22 %) та ЛФ (на 16 %), вмісту γ-глобулінів (на 17 %) при зменшенні вмісту вільного холестерину (на 13 %) та тригліцеридів (на 55 %). У крові курчат у кінці періоду відновлення не відрізнялись від контролю практично всі біохімічні показники крові за винятком вмісту фосфору і кальцію в сироватці крові 10-добових курчат та вільного холестерину - у курчат 4-місячного віку. У щурів, за цих умов, повністю не відновилась ультраструктура цитоплазми гепатоцитів, яка характеризувалась дрібнозернистою будовою, а в нирках - не завершені процеси регенерації та відновлення структури клітин і тканин.

**Після введення бороцину в дозах 8703 мг/кг щурам і 4048 мг/кг курчатам (1/10 DL50 - IV група) у перших виявлено вірогідне зниження коефіцієнтів маси печінки (на 12 %) і легень (на 21 %), а у 10-добових курчат - незначне підвищення коефіцієнту маси нирок (на 13 %). За цих умов, в лейкограмі крові щурів виявлено збільшення, порівняно до контролю, кількості лімфоцитів (на 32 %) і зменшення нейтрофілів (на 52 %) при підвищенні загальної кількості лейкоцитів (на 39 %) і гематокриту (на 13 %). У курчат вірогідної різниці, порівняно до контролю, у гематологічних показниках крові за цієї дози не виявлено. У сироватці крові щурів установлено вірогідно вищу активність АлАТ (на 30 %) і АсАТ (на 27 %) і більший вміст глюкози (на 59 %), α1-глобулінів (на 15 %) з одночасним зменшенням - альбумінів (на 7 %), фосфору (на 15 %) та кальцію (на 16 %). У крові 10-добових курчат виявлено вірогідно більший вміст глюкози (на 55 %) та менший рівень у сироватці крові α-глобулінів (на 6 %), вільного холестерину (на 9 %), кальцію (на 11 %) і фосфору (на 43 %). У курчат 4-місячного віку встановлено вірогідно вищу активність АсАТ (на 32 %) і меншу кількість альбумінів (на 5 %). У печінці щурів, за цих умов, виявилено зменшення вмісту крові, дистрофічно-некробіотичні та атрофічні зміни гепатоцитів і лімфоїдно-гістіоцитарну інфільтрацію навколо тріад, що, очевидно, є причиною зниження коефіцієнту маси органу; в нирках спостерігався тубуло-інтерстиціальний нефрит.**

**Після періоду відновлення в щурів, яким до того вводили бороцин у дозі 1/10 DL50, вірогідно меншими, порівняно до контролю, були коефіцієнти маси легень (на 18 %) і печінки (на 10 %). У 10-добових курчат не відрізнялися від контролю коефіцієнти маси всіх органів, що досліджувались і гематологічні показники крові. За цих умов у щурів виявлено майже повне відновлення кількості лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів, проте залишився вірогідно більшим рівень гематокриту (на 21 %), об’єм еритроцитів (на 27 %), вміст гемоглобіну в еритроциті (на 38 %), кольоровий показник (на 39 %) та вміст гемоглобіну в крові (на 30 %). У крові щурів не відрізнялись від контролю активність АсАТ, вміст альбумінів та α1-глобулінів, кальцію і фосфору, однак, була вірогідно вища активність ЛФ (на 21 %), більшим вміст загальних ліпідів (на 133 %), глюкози (на 20 %) та меншим вміст вільного холестерину (на 9 %). У крові 10-добових курчат виявлено відновлення до контролю рівня глюкози та α-глобулінів, однак установлено вірогідно більший вміст загального білка (на 19 %) та менший вміст вільного холестерину (на 21 %), кальцію (на 17 %) і фосфору (на 6 %). У крові курчат 4-місячного віку в кінці періоду відновлення не відрізнялися від контролю майже всі біохімічні показники, що вивчались. В той же час, у печінці і нирках щурів ще були виражені патоморфологічні зміни.**

 Протягом тривалого введення бороцину рівень Т-лімфоцитів у крові щурів дослідних груп вірогідно не відрізнявся від контролю, а в періоді відновлення в крові тварин виявлено вірогідне їх збільшення (на 19 %) за введення бороцину у дозі 1/10 DL50. В інших дослідних групах це збільшення було не суттєвим, що свідчить про посилення імунних процесів в організмі щурів.

На 30-ту добу після введення препарату та на 12-ту добу періоду відновлення не виявлено також зменшення у крові щурів і курчат відношення активності АсАТ до АлАТ нижче 1 (коефіцієнт Де Рітіса), що вказує на незначне ураження печінки.

Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у щурів знаходився в межах норми (від 0,57 до 0,63). У 10-добових курчат цей коефіцієнт наприкінці введення бороцину в дослідних групах був дещо більшим, ніж у контрольній групі (від 0,53 до 0,57 проти 0,48), а на 12-ту добу періоду відновлення в усіх групах він знаходився у межах 0,65-0,70.

Отже, бороцин у терапевтичних дозах, за тривалого введення щурам і птиці, практично не впливав від’ємно на кровотворні процеси та фізіологічну функцію внутрішніх органів. За 30-добового введення, бороцин, у цій дозі, в щурів і птиці змінював окремі показники обміну білків, ліпідів і рівень мінеральних речовин. За тривалого введення препарату лабораторним тваринам і курчатам у дозах, вищих за терапевтичну, бороцин впливав на кровотворні процеси, різні сторони обміну речовин і функціональний стан деяких внутрішніх органів. У періоді відновлення в організмі курчат, яким до того тривалий час уводили бороцин у терапевтичній дозі, біохімічні показники крові не відрізнялися від контролю. У щурів у періоді відновлення ще проявлялася післядія препарату. Ступінь патоморфологічних змін у дослідних тварин залежав від уведеної його дози. Бороцин у терапевтичній дозі, за тривалого введення, викликав незначні гістоструктурні зміни в цитоплазмі гепатоцитів, а в епітелії канальців нирок - слабко виражену зернисту дистрофію. За цих умов, у кінці періоду відновлення структура внутрішніх органів відновлювалась, а при введенні препарату в дозах, вищих за терапевтичну, патоморфологічні зміни в деяких органах ще проявлялись, але при цьому спостерігалася висока інтенсивність процесів репаративної регенерації.

**Визначення ступеня кумуляції бороцину в організмі щурів і курчат**

Установлено, що загибель курчат наставала з 17-ї доби від початку введення препарату, а на 23-тю добу - вся дослідна птиця загинула. Щурів за період досліду загинуло лише двоє. Бороцин викликав загибель молодняка курей у дозі 20493 мг/кг (20,25 мл/кг), яка становила 0,5 DL50, а в щурів відповідно - у дозі 66090 мг/кг (65,31 мл/кг) і становила 0,75 DL50. Уведений бороцин у сумарній середній дозі становив на одне курча 179377 мг/кг (177,25 мл/кг) та 717946 мг/кг (709,43 мл/кг) - на щура. Коефіцієнт кумуляції складав для птиці - 4,43, для щурів - 8,25 одиниць, що свідчить про незначну здатність бороцину до кумуляції.

 У щурів на 24-ту добу після введення бороцину, порівняно з контролем, виявлено вірогідне підвищення коефіцієнту маси нирок (на 15 %) та зменшення коефіцієнту маси легень (на 57 %). За цих умов, у крові щурів виявлено зменшення кількості лейкоцитів (на 32 %), у сироватці - підвищення вмісту загального білка (на 10 %), активності АсАТ (на 11 %) і зменшення рівня загального (на 15 %) та вільного (на 7 %) холестерину.

 Отже, бороцин проявляв слабко виражену здатність до кумуляції. Препарат у дозі на одного щура 717946 мг/кг (709,43 мл/кг), що у 2838 разів більше від терапевтичної, впливав на кровотворні процеси, деякі сторони обміну білків і ліпідів, коефіцієнт маси легень та проявляв нефротоксичну дію.

**Визначення фармакокінетики офлоксацину**

Встановлено, що офлоксацин швидко всмоктувався зі шлунково-кишкового тракту щурів і виявлявся в крові вже через 7 хвилин після введення бороцину у терапевтичній дозі, а його максимальна концентрація в крові щурів створювалася за 0,5 години після введення препарату. На рис. 2 подані криві динаміки концентрації офлоксацину в крові щурів, які отримані дослідним шляхом і розраховані на основі констант одночастинної моделі зі всмоктуванням за допомогою експоненційної функції:

С(Т) = 0,42(е –0,367Т – е –6,036Т)

Рис. 2. **Фактичний та розрахунковий рівні офлоксацину в крові щурів після одноразового введення бороцину у терапевтичній дозі**

На табл. 3 подані розраховані основні фармакокінетичні параметри офлоксацину та дані визначення його вмісту у крові щурів, які були апроксимовані математично в межах одночастинної фармакокінетичної моделі.

Таблиця 3 **- Фармакокінетичні параметри офлоксацину в крові щурів після одноразового**

**введення бороцину у терапевтичній дозі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Параметри | Показники | Параметри |
| Кел (год.-1) | 0,367 | Т1/2 (год.) | 1,888 |
| К01 (год.-1) | 6,036 | So→∞ (мг/л·год.) | 19,875 |
| V (л/кг) | 1,371 | So→Т (мг/л·год.) | 1,193 |
| ClТ (л/год.) | 0,503 | Тmax (год.) | 0,437 |
| Т’1/2 (год.) | 0,115 | Fe (%) | 16,67 |

Отже, встановлено, що максимальний рівень офлоксацину в крові щурів досягав за 0,5 години після одноразового введення бороцину у терапевтичній дозі.

Вивчення мутагенних властивостей бороцину

У досліді на клітинах кісткового мозку щурів нами були виявлені хромосомні та хроматидні аберації, що свідчить про вплив препарату на генетичний апарат клітин. На дослідних метафазних пластинках простежувалося збільшення кількості кільцевих хромосом та пробілів, порівняно з контролем, за введення бороцину в дозі 1/5 DL50 (17406 мг/кг) через 24 і 48 години (на 20 %) та через 72 години (на 40 %), а за введення препарату у дозі 1/2 DL50 (43516 мг/кг) відповідно - на 40, 30 і 90 %. Проте, такі різниці аберацій не були вірогідні (табл. 4).

Таблиця 4 **- Кількість хромосомних та хроматидних аберацій у клітинах кісткового мозку щурів за умов одноразового введення бороцину (n=6)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Експо-зиція (год.) | Доза | Кількість | Типи аберацій |
| метафазних пластинок | клітин зперебудовою | аберацій (%) | хромосомні | хроматидні |
| 24 | 1/2 DL50  | 300 | 14 | 14 (4,67 %) | 6 | 8 |
|  | 1/5 DL50 | 300 | 12 | 12 (4,00 %) | 5 | 7 |
|  | Контроль | 300 | 10 | 10 (3,33 %) | 5 | 5 |
| 48 | 1/2 DL50 | 300 | 13 | 13 (4,33 %) | 6 | 7 |
|  | 1/5 DL50 | 300 | 12 | 12 (4,00 %) | 6 | 6 |
|  | Контроль | 300 | 10 | 10 (3,33 %) | 5 | 5 |
| 72 | 1/2 DL50 | 300 | 19 | 19 (6,33 %) | 8 | 11 |
|  | 1/5 DL50 | 300 | 14 | 14 (4,67 %) | 6 | 8 |
|  | Контроль | 300 | 10 | 10 (3,33 %) | 5 | 5 |

У гострому досліді за дослідження еритроцитів щурів установлено, що кількість тілець Жолі в них була більша, порівняно з контролем, після введення бороцину у дозі 1/20 DL50 (4048 мг/кг) через 48 годин - на 34 %, через 72 години - на 23 %, а після введення препарату в дозі DL16 (64768 мг/кг) відповідно - на 66 і 49 %.

У хронічному досліді після введення бороцину в дозі 1/60 DL50 (1478 мг/кг) кількість тілець Жолі в еритроцитах щурів на 20-ту добу була більша, ніж у контролі, на 103 %, на 30-ту добу – на 34 %. При застосуванні препарату в дозі 1/10 DL50 (8703 мг/кг) їх кількість підвищилася відповідно - на 152 і 100 %. Однак, вірогідної різниці між показниками контрольної та дослідних груп не виявлено.

Дані цитогенетичних досліджень, особливо мікроядерного тесту, свідчать про можливість мутагенної дії препарату при одноразовому введенні його тваринам у дозах 1/2 DL50 і DL16 та за тривалого застосування - в дозі 1/10 DL50. При тривалому введенні щурам препарату в терапевтичній дозі мутагенного впливу не виявлено.

Отже, встановлено, що бороцин у терапевтичній дозі не проявляв мутагенної дії.

Аналіз одержаних результатів досліджень дає право підсумувати, що бороцин є малотоксичним препаратом з незначною здатністю до кумуляції. В терапевтичних дозах, за тривалого введення, бороцин у білих щурів і молодняка птиці не впливав на кровотворну систему, обмін вуглеводів в їх організмі та коефіцієнти маси внутрішніх органів. За такої дози препарат швидко всмоктувався зі шлунково-кишкового тракту і не проявляв мутагенної дії.

ВИСНОВКИ

 **1. Вивчено токсикодинаміку бороцину - нового антибіотика з групи фторхінолонів, встановлено його токсичні параметри, визначено мутагенну дію, здатність до кумуляції та кінетичні властивості діючої речовини. Крім цього, вивче-**

**но гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації в щурів у хронічному досліді при дослідженні токсичних властивостей препарату.**

2. За токсичністю бороцин належить до 4-го класу (малотоксичні речовини), а його діюча речовина офлоксацин - до 3-го класу токсичності (помірно токсичні речовини) для лабораторних тварин і курчат.

3. У результаті токсикологічних досліджень установлено, що середньосмертельна доза бороцину становить для білих мишей – 80960 мг/кг, білих щурів - 86880 і курчат - 43516 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції препарату для білих щурів складає - 8,25, а для молодняка курей - 4,43 одиниці, що свідчить про низький рівень його кумуляції.

4. За 30-добового введення бороцину в терапевтичній дозі (253 мг/кг) мутагенна дія препарату відсутня, а при одноразовому його застосуванні у дозах 1/2 DL50 (43516 мг/кг) і DL16 (64768 мг/кг) та за тривалого введення в дозі 1/10 DL50 (8703 мг/кг) - можливий мутагенний ефект.

5. Офлоксацин швидко всмоктувався зі шлунково-кишкового тракту і через 30 хвилин його концентрація досягала максимального рівня в крові щурів після одноразового внутрішньошлункового введення бороцину у терапевтичній дозі.

6. За тривалого введення бороцину білим щурам і курчатам у терапевтичній дозі (253 мг/кг) препарат не впливав на кровотворні процеси та функціональну здатність органів, однак, в їх крові виявлені зміни вмісту деяких фракцій білків і окремих класів ліпідів.

7. Препарат у терапевтичній дозі (253 мг/кг) в умовах хронічного досліду на білих щурах викликав у гепатоцитах та епітелію проксимальних канальців нирок зернисту дистрофію, яка зникала на 12-ту добу після припинення введення їм бороцину.

8. За період відновлення (10-12 діб) в організмі курчат, яким до того тривалий час уводили бороцин у терапевтичній дозі, біохімічні показники крові поверталися до нормальних величин, однак, у щурів, за цих умов, ще виявлялися в крові зміни деяких показників обміну білків і ліпідів.

9. Бороцин у дозах, вищих за терапевтичну (від 1478 до 8703 мг/кг у щурів і від 1017 до 4048 мг/кг у курчат), за умов його тривалого введення, впливав на обмін білків, ліпідів і мінеральних речовин, а в щурів, крім цього, на кровотворні процеси та функціональний стан печінки і легень, а у курчат 10-добового віку – на функціональну здатність нирок.

10. Тривале введення білим щурам бороцину у дозі 1478 мг/кг викликало в печінці розвиток зернистої дистрофії різного ступеня вираженості, а в нирках - дистрофічно-некробіотичні зміни епітелію звивистих канальців, які ще більш були виражені після введення препарату у дозі 8703 мг/кг.

11. За 30-добового введення препарату в дозах, вищих за терапевтичну (від 1478 до 8703 мг/кг у щурів і від 1017 до 4048 мг/кг у курчат), вказаний період відновлення (10-12 діб) недостатній для нормалізації біохімічних показників крові та гістоструктури окремих органів.

12. За введення білим щурам бороцину в зростаючих дозах, які сумарно складали на одного щура 717946 мг/кг, установлено вплив препарату на кровотворні процеси та деякі сторони обміну білків і ліпідів в їх організмі, функціональну здатність легень, а також виявлено його нефротоксичну дію.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На препарат бороцин розроблено та затверджено технічні умови України 46.15.577 – 2001 і настанову по його застосуванню. Рекомендуємо використовувати бороцин для лікування птиці при колібактеріальних інфекціях, сальмонельозі, мікоплазмозі та пастерельозі (перорально у дозі 8-10 мг/кг маси тіла за діючою речовиною).

 2. Для визначення нешкідливості за показником “токсичність” бороцин потрібно вводити лабораторним тваринам внутрішньошлунково дворазово з інтервалом 3-4 години у наступних дозах:

мишам (маса 19-21 г) – 1 мл (2 рази по 0,5 мл);

щурам (маса 180-210 г) – 10 мл (2 рази по 5,0 мл).

 3. Отримані дані про токсичну дію бороцину рекомендуємо використати в курсах клінічної біохімії, фармакології та токсикології для студентів вищих навчальних закладів ветеринарного і біологічного профілів III та IV рівнів акредитації.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Тішин О.Л. Встановлення коефіцієнтів кумуляції бороцину в щурів і птиці та можливість його побічних впливів у лабораторних тварин // Ветеринарна медицина. – Харків: Саммит-Харьков. – 2000. – Т. 2, №78. - С. 216-219.

 2. Тішин О.Л. Показники крові щурів при дослідженні здатності бороцину до кумуляції // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. - Біла Церква. - 2000. - Вип. 13, ч. 2. - С. 174-178.

3. Токсичність бороцину для лабораторних тварин, птиці та найпростіших / О.Л. Тішин, О.Р. Дітчук, І.П. Патерега, О.Г. Малик // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. – 2000. - Т. 2 (№2), ч. 1. - С. 185-188. (*Дисертант провів планування дослідів, виконав експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів та їх аналіз і оформлення статті*).

 4. Вивчення мутагенної дії бороцину на клітинах кісткового мозку та еритроцитах щурів / Тішин О.Л., Кісців О.С., Патерега І.П., Малик О.Г., Філіппова О.Б., Стибель В.В. // Ветеринарна медицина України. - 2001. - №2. - С. 32-33. (*Дисертант виконав експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів та їх аналіз і оформлення статті*).

 5. Коцюмбас Г.І., Коцюмбас І.Я., Тішин О.Л. Патоморфологічна характеристика печінки та нирок щурів при тривалому введенні бороцину // Науковий вісник Національного аграрного університету. – К. – 2001. - №46. – С. 37-41. (*Дисертант брав участь у плануванні дослідів, відборі матеріалу, аналізі та описанні отриманих результатів і оформленні статті*).

 6. Показники крові у щурів при тривалому введенні бороцину / Тішин О.Л., Малик О.Г., Патерега І.П., Шкодяк Н.В., Тесарівська У.І., Сободош О.Й., Мартиник С.Я., Висоцька Т.М., Бахтінова О.І. // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. - Біла Церква. - 2001. - Вип. 16. - С. 197-204. (*Дисертантом проведено планування дослідів, частину експериментальних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів і оформлення статті*).

 7. Тішин О.Л. Деякі параметри токсичної дії бороцину на організм молодняку птиці при тривалому введенні препарату // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. – 2001. - Т. 3 (№1). - С. 129-132.

 8. Тішин О.Л. Визначення токсикодинаміки бороцину – нового вітчизняного антибіотика // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. – 2002. - Т. 4 (№1). - С. 104-108.

 9. Фармакокінетика діючої речовини бороцину / Патерега І.П., Тішин О.Л., Ткаченко В.І., Самарська Л.К., Музика В.П. // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. - 2002. – Т. 4 (№1). – С. 95-97. (*Дисертант провів планування роботи, виконав частину експериментальних досліджень, статистичну обробку результатів та їх аналіз і оформлення статті*).

 10. Тишин А.Л. Некоторые аспекты токсичности и кумуляции препарата бороцин // Тезисы докл. Всероссийской науч. конф. “Совершенствование методов контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов”. – М.: Всероссийский государственный научно-контрольный институт. - 2001. - С. 180-181.

 11. Kosenko M.V., Muzyka V.P., Tishyn A.L. Some aspects of fluoroquinolone preparations use in Ukraine // Ukraine-Österreich Symposium “Landwirtschaft: Wissenschaft und Praxis”. – Tschernivci. - 2000. - P. 87. (*Дисертант виконав за темою експериментальні дослідження, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів і брав участь у оформленні статті*).

**Анотація**

 **Тішин О.Л. Токсикодинаміка бороцину. – Рукопис.**

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16. 00. 04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія. – Львівська державна академія ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького, Львів, 2002.

 Дисертація присвячена вивченню токсикодинаміки бороцину з визначенням параметрів токсичності в гострих і хронічних дослідах на інфузоріях, мишах, щурах та птиці, встановленню його мутагенної дії, кумулятивних і фармакокінетичних властивостей.

Вперше встановлено, що препарат відноситься до 4-го класу токсичності для лабораторних тварин і курчат. Визначено, що бороцин у терапевтичних дозах за тривалого введення не проявляв мутагенної дії. Він відноситься до препаратів з незначною здатністю до кумуляції. Встановлено динаміку змін коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гістологічної структури, гематологічних і біохімічних показників крові у щурів та птиці при хронічних токсикологічних дослідженнях препарату. Виявлено, що його діюча речовина швидко всмоктувалася зі шлунково-кишкового тракту. Параметри токсичності бороцину та методи їх контролю, встановлені нами, ввійшли в технічні умови на препарат.

 **Ключові слова:** бороцин, миші, щурі, курчата, токсикодинаміка, токсичність, кумуляція, фармакокінетика, мутагенність.

**Аннотация**

**Тишин А.Л. Токсикодинамика бороцина. – Рукопись.**

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16. 00. 04 – ветеринарная фармакология и токсикология. – Львовская государственная академия ветеринарной медицины имени С.З. Гжицкого, Львов, 2002.

 Диссертация посвящена изучению токсикодинамики бороцина с определением параметров его токсичности в острых и хронических опытах на инфузориях, мышах, крысах и птице, установлению мутагенного действия препарата, кумулятивных и фармакокинетических его свойств.

Впервые изучена токсикодинамика бороцина – нового антибиотика из группы фторхинолонов разработанного специалистами Государственного научно-исследовательского контрольного института ветпрепаратов и кормовых добавок в сотрудничестве с научно-исследовательским институтом открытого акционерного общества “Синтез” (г. Борислав, Львовской области). Определены его токсические параметры в острых и хронических опытах на лабораторных животных и молодняке птицы. Установлено, что бороцин относится к 4-му классу токсичности (малоопасные вещества), а по действующему веществу офлоксацину - к 3-му классу токсичности (умеренно опасные вещества) как для лабораторных животных, так и для птицы. Среднесмертельная доза бороцина составляет для белых мышей - 80960 мг/кг, белых крыс - 86880 и молодняка кур - 43516 мг/кг массы тела. Препарат характеризуется слабо выраженной способностью к кумуляции. Коэффициент кумуляции составляет для белых крыс - 8,25, для молодняка птицы - 4,43 единицы. При 30-дневном введении бороцина лабораторным животным в терапевтической дозе (253 мг/кг) он не проявлял мутагенного действия, а при дозах 1/2 DL50 (43516 мг/кг) и DL16 (64768 мг/кг) как при однократном применении, так и при длительном введении препарата в дозе 1/10 DL50 (8703 мг/кг) возможен мутагенный эффект.

 Экспериментально установлено, что бороцин в терапевтической дозе, при 30-дневном введении белым крысам, вызывал незначительные гистоструктурные изменения в цитоплазме гепатоцитов, а в эпителии канальцев почек - слабо выраженную зернистую дистрофию без нарушения фильтрационной функции клубочков. На 12-й день после последнего введения препарата структура внутренних органов животных восстанавливалась, что указывает на его незначительную токсичность.

 Установлено, что офлоксацин быстро всасывался из желудочно-кишечного тракта и его максимальная концентрация в крови белых крыс была выявлена через 30 минут после однократного введения им бороцина в терапевтической дозе.

 Отмечено, что 30-дневное введение бороцина в терапевтической дозе (253 мг/кг) не влияло на кроветворную способность и не нарушало функционального соc-

тояния внутренних органов. Длительное введение лабораторным животным и молодняку птицы бороцина в этой же дозе приводило к изменению содержания некоторых фракций белков и липидов, кальция и фосфора в их крови. При длительном введении препарата указанным животным в дозах, превышающих терапевтическую, бороцин проявлял выраженное действие на изучаемые показатели.

В период восстановления в организме молодняка кур, которому вводили бороцин в терапевтической дозе, нормализовались обменные процессы, однако у крыс ещё проявлялось последействие препарата, а именно, на липидный обмен - уменьшение на 45 % количества триглицеридов и на 21 % свободного холестерина; на белковый обмен - увеличение содержания на 20 % γ-глобулинов и уменьшение на 11 % количества α2-глобулинов.

 Установлено, что при 30-дневном введении бороцина в дозах, высших от терапевтических [от 1478 (1/60 DL50) до 8703 (1/10 DL50) мг/кг - у крыс и от 1017 (1/40 DL50) до 4048 (1/10 DL50) мг/кг – у молодняка птицы], период восстановления недостаточный для нормализации обмена веществ и физиологических функций в их организме: у крыс - кроветворных процессов (уменьшение на 18 % количества эритроцитов при 1/60 DL50 и увеличение уровня гемоглобина на 30 % при 1/10 DL50), функции легких и печени (уменьшение соответственно на 18 и 10 % коэффициетов массы при 1/10 DL50), белкового обмена (увеличение на 17 % уровня γ-глобулинов при 1/60 DL50), липидного обмена (увеличение на 133 % количества общих липидов при 1/10 DL50 и уменьшение на 55 % уровня триглицеридов при 1/60 DL50), углеводного обмена (увеличение на 20 % содержания глюкозы при 1/10 DL50); у цыплят 10-дневного возраста - белкового (увеличение на 19 % содержания общего белка при 1/10 DL50), липидного (уменьшение на 21 % уровня свободного холестерина при 1/10 DL50) и минерального (уменьшение количества фосфора на 19 и 6 % соответственно при 1/40 и 1/10 DL50 и кальция на 17 % при 1/10 DL50) обменов; у цыплят 4-месячного возраста - липидного и минерального обменов (уменьшение на 27 % уровня свободного холестерина и кальция при 1/40 DL50).

 Параметры токсичности бороцина и методы их контроля, установленные нами, вошли в технические условия на препарат (ТУ У 46.15.577 – 2001).

 **Ключевые слова:** бороцин, мыши, крысы, молодняк птицы, токсикодинамика, токсичность, кумуляция, фармакокинетика, мутагенность.

Annotation

 **Tishyn O.L. Toxicodynamics of borocin. – Manuscript.**

This dissertation is for defending ascientific degree of a candidate of veterinary sciences for speciality 16.00.04 – veterinary pharmacology and toxicology. Lviv State Academy of Veterinary Medicine named after S.Z. Gzhytskyj, Lviv, 2002.

The dissertation is dedicated to study toxicodynamics of borocin with defining parameters of toxicity during acute and chronic tests on infusoria, mice, rats and birds, determination of its mutagenous action, cumulative and pharmacokinetic peculiarities.

First of all it was determined that the preparation belongs to the 4-th class of toxicity for laboratory animals and chickens. It was also determined that borocin in therapeutic doses during prolonged injections didn’t show any mutagenous action. It belongs to the preparations with slight ability to cumulation. It was examined the dynamics of changes of coefficients of inner organs masses, histological structure, hematological and biochemical indices of blood in rats and birds during chronic and toxicological examination of the drug. It was determined that its active substance quickly absorbed from digestive tract. The examined parameters of borocin toxicity and methods of their control were entered into Technical Conditions for the preparation.

**Key words:** borocin, mice, rats, chickens, toxicodynamics, toxicity, cumulation, pharmacokinetics, mutagenity.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>