

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТИАЦИКЛИН® РАСТВОРА ДЛЯ ИНЬЕКЦИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

DETERMINATION OF ACUTE TOXICITY OF TIACYCLIN SOLUTION FOR INJECTION IN LABORATORY ANIMALS

Морозов Н.Ю.¹, Чукина С.И.², Ковешникова Е.И.²

¹ ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», rector@mgavm.ru

² ООО НБЦ «Фармбиомед», Россия; LLC SBC «Pharmbiomed»

В статье представлены результаты исследований по определению острой токсичности Тиациклин® раствора для инъекций на лабораторных животных. Значение LD₅₀ препарата Тиациклин® раствора для инъекций при оральном введении мышам-самцам составляет 2698 (2248±3464) мг/кг, а крысам-самцам превышает 10000 мг/кг, что в соответствии с гигиенической классификацией по ГОСТ 12.1.007-76 позволяет отнести препарат к 3-му классу опасности (основываясь на токсикологических параметрах для мышей, которые обладают более высокой чувствительностью к препарату, чем крысы). Значение LD₅₀ препарата Тиациклин® раствора для инъекций при подкожном введении крысам-самцам составляет 6147 (3933±8202) мг/кг, что позволяет отнести препарат согласно классификации Сидорова К.К. (1973) к 6-му классу опасности (относительно безвредные вещества).

Ключевые слова: Тиациклин раствор для инъекций, острыя токсичность, определение и значение LD₅₀.

Для цитирования: Виолин Б.В., Морозов Н.Ю. Определение острой токсичности Тиациклина раствора для инъекций на лабораторных животных. Аграрная наука. 2019; (7-8): 25–27.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-331-8-25-27>

Тиациклин® раствор для инъекций — двухкомпонентный препарат, в качестве действующих веществ в 1 мл содержит доксициклина гидрохлорид (из группы тетрациклических) 100 мг и тиамулина гидроген фумарата (из группы макролидов) 100 мг, а также вспомогательные вещества до 1 мл и рекомендован для лечения бактериальных и микоплазменных инфекций у сельскохозяйственных животных.

Взаимоусиливающие действие тиамулина и доксициклина на микроорганизмы происходит за счет давления синтеза белка в микробной клетке на разных стадиях.

Цель и задачи исследования

Настоящее исследование является частью доклинических исследований нового лекарственного средства на лабораторных животных — крысах и мышах.

Материалы и методы

В качестве контрольного вещества использовали воду для инъекций (ОАО «Новосибхимфарм»).

Исследования проводили в ИЛЦ ООО НБЦ «Фармбиомед» и виварии Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина (ФАНО).

Для получения максимально информации об остром воздействии препарата Тиациклин® раствора для инъекций на организм животного применяли два способа его введения. Первый — внутрижелудочно (требуется для классификации по степени опасности) и второй —

Morozov N.Y.¹, Tchukina S.I.², Koveshnikova E.I.²

¹ MBA named after K.I.Scriabin ", SBC "Pharmbiomed", rector@mgavm.ru

² LC SBC «Pharmbiomed»

The article presents the results of studies on the determination of the acute toxicity division of thiacycline injection lectures on laboratory animals. The LD₅₀ value of the drug Thiacycline Oral Injection mice males is 2698 (2248 ± 3464) mg/kg, and males exceed 10,000 mg/kg, which, in accordance with hygienic classification according to state standard 12.1.007-76 allows attributing the drug to the 3 hazard class (according to toxicological parameters for mice that have a higher sensitivity to the drug, than rats). The value of the LD₅₀ drug thiacycline solution for injection, subcutaneous administration to male rats is 6147 (3933 ± 8202) mg/kg, which, according to the Sidorova classification (1973) attributing the drug to 6 toxicity class (relatively harmless substances).

Key words: Tiacycline solution for injection, acute toxicity, determination of LD₅₀.

For citation: Morozov N.Y., Tchukina S.I., Koveshnikova E.I..

Determination of acute toxicity of Tiacycline solution for injection in laboratory animals. Agrarian science. 2019; (7-8): 25–27. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-331-8-25-27>

подкожно. В последнем случае необходимо внести пояснения: несмотря на то, что рекомендуемым путем введения препарата Тиациклин® раствора для инъекций является внутримышечный, препарат вводили подкожно для обеспечения введения больших объемов. Схема постановки опыта представлена в таблице 1.

Для интерпретации данных и других параметров острого токсического действия их статистически обрабатывали методом пробит-анализа.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp. USA) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

В течение 14 суток проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных; регистрировали гибель крыс и мышей, а также проявление симптомов интоксикации; отмечали особенности поведения, приема корма и воды; учитывали состояния шерстного покрова, слизистых и т.д. Павших крыс вскрывали и проводили макроскопическое исследование. При аутопсии детально исследовали внешнее состояние тела, грудную и брюшную полости с находящимися в них органами и тканями.

Результаты внутрижелудочного введения испытуемого препарата Тиациклин® раствора для инъекций крысам-самцам приведены в таблице 2.

Введение препарата крысам-самцам в двух испытанных дозах 2500 и 5000 мг/кг не приводило к их гибели. Увеличение дозы до 10000 мг/кг приводило к гибели 1 животного через 24 часа; при вскрытии каких-либо макроскопических изменений не отмечали (таблица 2). При внутрижелудочном введении испытуемого препа-

Таблица 1.

Определение острой токсичности Тиациклина[®] раствора для инъекций на лабораторных животных

Группа	Вид, пол животных	Кол-во животных в группе	Препарат (вариант опыта)	Дозы, кол-во	Объем раствора для введения, мл/животное	Режим введения
1	крысы-самцы массой 180–200 г	6	Тиациклин	несколько доз	0,2–2,0	в/ж, однократно
2	мыши-самцы массой 18–20 г	10	Тиациклин	несколько доз	0,05–0,2	в/ж, однократно
3	крысы-самцы массой 180–200 г	6	Тиациклин	несколько доз	0,2–2,0	п/к, однократно

Таблица 2.

Гибель крыс-самцов после внутрижелудочного введения препарата Тиациклин[®] раствора для инъекций

Доза препарата (мг/кг)	Число животных в опыте	Число погибших животных после однократного введения препарата в различных дозах через (сутки)									Итоговый результат
		1	2	3	4	5	6	7	9	14	
2500	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
5000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
10000	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/6

Таблица 3.

Гибель мышей-самцов после внутрижелудочного введения препарата Тиациклин[®] раствора для инъекций

Доза препарата (мг/кг)	Число животных в опыте	Число погибших животных после однократного введения препарата в различных дозах через (сутки)									Итоговый результат
		1	2	3	4	5	6	7	9	14	
1000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
1500	10	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/10
2000	10	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3/10
2500	10	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4/10
3000	10	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6/10
4000	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	10/10

Таблица 4.

Гибель крыс-самцов после подкожного введения препарата Тиациклин[®] раствора для инъекций

Доза препарата (мг/кг)	Число животных в опыте	Число погибших животных после однократного введения препарата в различных дозах через (сутки)									Итоговый результат
		1	2	3	4	5	6	7	9	14	
2500	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6	0/10
5000	6	1	1	0	0	0	0	0	0	2/6	1/10
7500	6	3	1	0	0	0	0	0	0	4/6	3/10
10000	6	5	0	0	0	0	0	0	0	5/6	4/10
12000	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6/6	6/10

рата во всех указанных дозах видимые симптомы интоксикации отсутствовали.

При внутрижелудочном введении Тиациклина мышам основная гибель животных имела место в течение 24 часов после введения препарата; однако отдельные животные погибали через 48–72 часа.

При патологоанатомическом вскрытии у павших животных наблюдали сильное кровенаполнение предсердий, остальные органы при визуальном осмотре оставались без видимых изменений.

Приводим результаты основных наблюдений за состоянием и поведением мышей в ходе настоящего эксперимента в зависимости от введенной дозы; поскольку для некоторых дозировок симптомы интоксикации соппадали, то их описание мы объединили.

1000 мг/кг — симптомы интоксикации отсутствовали.

1500 и 2000 мг/кг — через 20–30 минут после введения препарата у животных отмечали незначительное уг-

нетение, которое у выживших мышей проходило через несколько часов.

2500 и 3000 мг/кг — через 15–20 минут после введения препарата наблюдали угнетение, незначительное нарушение координации движения. Через 24 часа после введения препарата у животных угнетение нарастало и появлялась пилореакция. Полное восстановление выживших животных имело место на 3–4 сутки.

4000 мг/кг — через 5–10 минут после введения препарата у животных отмечали угнетение, нарушение координации движения, одышку. Гибель всех животных зарегистрировали в течение 24 часов.

Результаты при подкожном введении препарата Тиациклина[®] раствора для инъекций приведены в таблице 4.

Введение препарата Тиациклина[®] раствора для инъекций в дозе 2500 мг/кг не привело к гибели крыс. Далее имела место четкая зависимость доза-эффект: с повышением дозировок количество павших животных уве-

личивалось, а самая верхняя доза 12000 мг/кг привела к 100%-ной гибели крыс в группе.

Гибель крыс наступала в течение 1–2 суток после введения препарата, но падеж основной части животных отмечали на 1 сутки. В последующие сроки наблюдения не пало ни одно животное вплоть до 14 суток.

При патологоанатомическом вскрытии павших животных отмечали следующее: сильное кровенаполнение предсердий, в месте введения — след от иглы и остатки препарата.

Приводим подробное описание результатов наблюдений за состоянием и поведением крыс после введения испытуемого препарата в различных дозировках.

2500 мг/кг — через 24 часа после введения у животных отмечали угнетенное состояние. Уплотнение в месте введения. На 7-е сутки — частичное выпадение шерсти в месте введения, болезненные уплотнения. У одного животного — некроз тканей с образованием глубокой язвы, у 5 животных — струпы.

5000 мг/кг — через 24 часа после введения у животных отмечали угнетенное состояние. Уплотнение в месте введения. На 4–5-е сутки отмечали частичное выпадение шерсти в месте введения, болезненные уплотнения, очаги некроза.

7500 мг/кг — через 5 минут после введения препарата у животных отмечали агрессивность, одышку. Через 10 минут — дыхание поверхностное. Через 24 часа отмечали угнетение, неопрятный вид, истечения из носа, у отдельных животных отмечали трепор и распластанное положение. На 5–7-е сутки отмечали обширный некроз тканей в месте введения.

10000 мг/кг — через 5 минут после введения препарата у животных регистрировали агрессивность, одышку. Через 24 часа у оставшегося в живых животного отмечали угнетение, нарушение координации, истечения из носа. На 5–7-е сутки после введения препарата у одной выжившей крысы отмечали выпадение шерсти в месте введения, некроз тканей с образованием глубоких язв, болезненность.

Таблица 5

Параметры (мг/кг)				
LD ₁	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
крысы-самцы (внутрижелудочно)				
0	0	Более 10000	0	0
мыши-самцы (внутрижелудочно)				
888	1678	2698 (2248–3464)	4338	8196
крысы-самцы (подкожно)				
1956	3768	6147 (3933–8202)	10030	19324

12000 мг/кг — через 5 минут после введения препарата у животных отмечали агрессивность, одышку. Гибель наступала в течение первых 24 часов.

На основе полученных данных были рассчитаны токсикологические параметры и приведены значения LD₁; LD₁₆; LD₅₀; LD₈₄ и LD₉₉ препарата Тиациклин® раствора для инъекций в таблице 5.

Выводы

1. Значение LD₅₀ препарата Тиациклин раствора для инъекций при внутрижелудочном введении крысам-самцам составляет более 10000 мг/кг.

2. Значение LD₅₀ препарата Тиациклин® раствора для инъекций при внутрижелудочном введении мышам-самцам составляет 2698 (2248–3464) мг/кг.

3. У мышей имеется выраженная видовая чувствительность к испытуемому препарату по сравнению с крысами.

4. Препарат Тиациклин® раствора для инъекций при внутрижелудочном введении по общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007–76 относится к 3-му классу опасности (основываясь на токсикологических параметрах для мышей, которые обладают более высокой чувствительностью к препарату, чем крысы).

5. Значение LD₅₀ препарата Тиациклин® раствора для инъекций при подкожном введении крысам-самцам составляет 6147 (3933–8202) мг/кг. Препарат Тиациклин® при подкожном введении крысам согласно классификации Сидорова К.К. (1973) относится к 6-му классу токсичности (относительно безвредным веществам).

пидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

5. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

6. XII Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1, 25. Аномальная токсичность (ОФС 42-0060-07), 2007.

7. Martelli P, Balarini G. Tiamulin+chlortetracycline combination: current status in swine medicine // Rivista di zooteenia e veterinaria. Vol. 30. 3-22. 2002.

ЛИТЕРАТУРА

- Правила лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010.
- «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005) / под ред. Р.У. Хабриева.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова М.: Гриф и К, 2012.
- СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. N 51 «Санитарно-э