

УДК 636.598.15:619:616:615

ВСТАНОВЛЕННЯ DL_{50} ФУМОНІЗИНУ B_1 НА ЛАБОРАТОРНИХ БІЛИХ ЩУРАХ

БРЕЗВИН О. М., д. вет. н.,
РУДИК Г. В., к. вет. н.,
ГУТА З. А., аспірант,
КАВАЛЕР Н. Є.

Державний науково-дослідний контрольний
інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок, м. Львів
brezvun@gmail.com

Проведено аналіз літературних джерел зарубіжних і вітчизняних науковців стосовно фумонізину. Доведено їх реальну небезпеку для здоров'я тварин, однак, гранично допустимі, безпечні рівні їх не визначені. В експерименті змодельовано гострий фумонізінотоксикоз на білих щурах. Обчислено DL_{50} для фумоніzinу B_1 двома методиками: класичним методом Б. М. Штабського та альтернативним методом згідно вимог ЄС і ВООЗ за тестом № 423. В результаті проведених досліджень встановлено, що за внутрішньошлункового введення білим щурам DL_{50} для фумоніzinу B_1 становить 932,72 (715,33÷1150,11) мг/кг маси тіла. При цьому мікотоксин відноситься до класу — помірно токсичні речовини. ($500 > DL_{50} < 5000$ мг/кг). Загально відомо, що величина DL_{50} , отримана в гострому досліді, за однократного введення є токсичною. В нашому експерименті смерть дослідних тварин за введення фумоніzinу B_1 наступила протягом 24 годин, внаслідок гострої ниркової та печінкової недостатності.

Ключові слова: ОЕСД, ІСН, тест №423, класичний метод, альтернативний метод, гостра пероральна токсичність, DL_{50} , мікотоксини, фумоніzin B_1 , щури.

Постановка проблеми. Забруднення сільськогосподарських продуктів мікотоксинами спостерігається у всьому світі. Вони виявлені у Європі, США, Африці, Азії та Австралії. Дослідження [1, 2, 3] свідчать, що майже 25–40 % зерна щорічно забруднюється мікотоксинами, а втрати, при його ураженням грибами, можуть сягати десятків мільярдів доларів за рік [3].

Стан здоров'я, продуктивність тварин, біологічна повноцінність та безпека продуктів тваринного походження істотно залежать від санітарної якості кормів. У процесі життєдіяльності гриби продукують мікотоксини, котрих вважають найбільш небезпечними контамінантами. Доведено їх реальну небезпеку для здоров'я тварин і людей, однак, гранично допустимих, безпечних рівнів окремих мікотоксинів не визначено [2, 3, 4]. Навіть найменші їх кількості у кормах можуть призвести до істотних збитків через зниження продуктивності тварин та резистентності організму до захворювань.

Вперше ідентифікував хімічний склад фумоніzinів B_1 , B_2 , B_3 і B_4 та виділив Marasas'а в 1988 році на сьогодні відомо 28 аналогів. Фумоніzини розділяють на чотири групи: А, В, С, Д, найтоксичніші є фумоніzини групи В. Най-

частіше виявляють фумоніzin B_1 . Він вважається найбільш токсичним представником цієї групи, оскільки має здатність викликати виражений патологічний процес у більшості тварин. Ці речовини полярні, добре розчиняються у воді. На відміну від інших мікотоксинів, їм характерний довгий структурний ланцюг (рис. 1.).

З хімічного погляду фумоніzини представляють собою полігідроксильні алкіламіни етерифіковані двома вуглецевими кислотами, тобто трикарболетичними кислотами (ТКК). Чотири основні представники фумоніzинової групи В різняться між собою наявністю в роз-

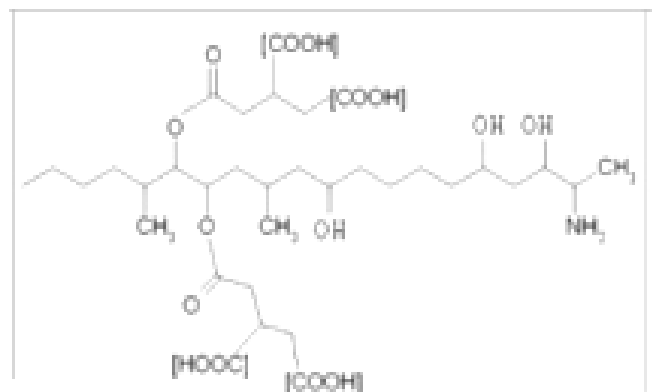


Рис. 1. Структурна формула фумоніzinу B_1 .

міщенням вільних гідроксильних груп відповідно. Результатом одностороннього або двостороннього знищення ТКК є поява частково або повністю гідролізованого фумонізину HFB₁ [1, 5, 6, 7, 8, 9].

Отруєння фумонізинами є маловивченим. Вважають, що основним у механізмі токсичної дії є блокування процесу синтезу ліпідів у біологічних мембранах клітин. Вони також є специфічними інгібіторами керамідсинтези – основного ферменту в ланцюгу утворення керамідів і більш складних сфінголіпідів – основної групи ліпідів, що входять до складу клітинної мембрани. Токсичність фумонізинів заснована на структурній подібності з сфінгоосновами, сфінгозином і сфінганіном [6, 7, 8, 9]. Вони є інгібіторами N-ацилтрансфераз сфінганіном (сфінгозина, синтази, керамиду), ключового ферменту в ліпідному метаболізмі є причиною руйнування цього зв'язку. Сфінголіпиди дуже важливі для мембран, ліпопротеїнової структури, а також для клітинної регуляції і комунікації (другий індикатор фактору росту) (Bezuidenhout S.C. et al., 1988). В результаті такого порушення проміжні сполучення стають багаточисленними, а інші – зворотньо зменшуються. Основною дією є різке збільшення кількості сфінганіну (інколи сфінгозину), збільшення продуктів його розкладання, наприклад 1-фосфатсфінганіну, зменшення кількості складних сфінголіпідів (Wason C.W. et al., 1994).

Вільні сфінгоїдні основи є токсичними відносно більшості клітин, проявляють вплив на їх проліферацію викликаючи апоптоз. Накопичення сфінганіну пов'язане з гепато- і нефротоксичними ефектами (Riley et al., 1994). Складні сфінголіпиди важливі для регуляції росту клітин та взаємодії між ними. Акумуляція вільних сфінгоїдних основ у сировотці крові та сечі є показовим біомаркером токсичної дії фумонізинів при їх визначенні (Riley et al., 1993).

Фумонізини токсичні речовин, які впливають на синтез ліпідів через нервові клітини. Цей вплив на ссавців різноманітний і залежно від виду може проявитись від втрати апетиту до пошкодження нервової системи, печінки, ураження легень. Щоб визначити роль, яку ці токсини можуть зіграти в цих захворювань, необхідно проведення точних токсикологічних

досліджень. Хоча виділення фумонізинів з молоком є незначним (близько 0,05 %), однак існує ризик контамінації молока і молочних продуктів цими токсинами [3, 7, 9, 10, 11].

Фумонізини вважають основним етіологічним чинником, що викликає захворювання коней, яке отримало назву лейкоенцефаломалія коней, у свиней – синдром набряку легень. Мінімальна токсична доза фумонізинів для коней становить 15-22 мг/кг корму, однак і за концентрації 10 мг/кг існує ризик виникнення енцефаломалії. Наявність у кормах фумонізинів менше 6 мг/кг вважається безпечним для коней.

У свиней при виявленні фумонізину B₁ в дозі 1 мг/кг виникають зміни гематологічних параметрів, а більш високі концентрації обумовлюють синдром набряку легень. Жуйні тварини є більш стійкими до дії фумонізинів, що пояснюється їх частковою інактивацією мікрофлорою рубця. Дійні корови вважаються більш чутливими до впливу фумонізинів, що пов'язано з лактацією та інтенсивним обміном речовин [3, 4, 6, 9, 10, 11, 12].

У коней спонтанний мікотоксикоз, обумовлений фумонізинами, характеризується нервовими явищами – збудженням, порушенням координації руху і орієнтації, втратою зору, кульгавістю, паралічем м'язів лицевої частини голови та язика. Пізніше настає депресія, атаксія, ступор, смертність може сягати 100 %. Основні зміни виявляють у тканині мозку, які характеризуються розм'якшенням білої речовини, наявністю пустот та геморагій у головному мозку. За гістологічного дослідження виявляють некроз клітин головного мозку та пікноз ядер клітин білої речовини мозку [6, 7, 10, 11, 12].

У свиней латентний період може тривати до 3-5 діб. Вважають, що органами-мішенями у свиней для фумонізинів є легені, печінка, підшлункова залоза, серце та нирки. Встановлено, що набряк легень у свиней виникає як результат серцевої недостатності на тлі блокування кальцієвих каналів ендокарду. Можливий розвиток токсичного гепатозу разом із набряком легень, гідротораксу та жовтяниці. Набряк легень та гідроторакс супроводжуються утрудненим диханням, ціанозом та смертю внаслідок гіпоксії. Зміни характеризуються інтралобулярним набряком легень різного сту-

пеня, у плевральній порожнині – прозора, жовтого кольору рідина (гідроторакс), у печінці – некроз гепатоцитів [10, 11, 12].

У птиці відзначають зниження продуктивності, затримку росту, зниження рівня засвоєння корму, діарею. Можливий гострий токсичний синдром і загибель, яким передують хитка хода, паралічі з витягуванням шиї та кінцівок, хрипи. При цьому спостерігають атрофія кіркового шару тимусу, множинні некрози у печінці, гіперплазія епітелію жовчних ходів, гіпертрофія купферовських клітин, збільшення відносної маси печінки, нирок, підшлункової залози за одночасного зменшення відносної маси серця [10, 11].

Метою наших досліджень було вивчення токсичності фуманізіну В1 для лабораторних щурах та визначення DL_{50} .

Матеріали та методи: Встановлення параметрів гострої токсичності [13-20] проводили на 36 білих щурах 3-4 місячного віку, масою тіла 180-200 г. Для досліду було сформовано 6 груп по 6 тварин у кожній. Токсин вводили лабораторним тваринам перорально у наступних дозах: 450; 650; 850; 1050; 1250 та 1450 мг/кг. Під час досліду враховували клінічні показники і загибель лабораторних тварин залежно від дози, вираховували середньосмертельні дози (DL_{50}) токсину. Після введення токсину вели спостереження за лабораторними тваринами протягом 14 діб. Протягом першої доби досліду тварини знаходилися під постійним наглядом. При цьому враховували такі показники: загальний стан, зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, інтенсивність та характер рухливої активності, наявність судом, координацію рухів, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Для порівняння DL_{50} фумонізинів визначали за двома класифікаціями: за найбільш поширеним методом Б. М. Штабського [15] та згідно з міжнародними вимогами випробування безпеки (токсичності) різних речовин на живих системах (людини, тварин, екосистем), котра здійснюється відповідно до гармонізованих методичних рекомендацій, Організації

економічного співробітництва і розвитку (OECD) та міжнародної конференції з гармонізації (ICH).

Згідно методики за Б. М. Штабським залежність відсотка летальності (Y) від дози (X) може бути описана рівнянням прямої з кутовим коефіцієнтом (a):

$$Y = aX + b \quad (3),$$

де: b – вільний член.

Значення a та b знаходили за формулами:

$$a = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} \quad (4)$$

$$b = \frac{\Sigma Y - a \Sigma X}{n} \quad (5),$$

де: X_1 та X_2 – значення двох крайніх із трьох досліджених доз (які призводять до загибелі менше та більше 50 % тварин відповідно);

Y_1 та Y_2 – відповідні проценти летальності;

n – число вказаних (досліджених) доз, яке рівне 3.

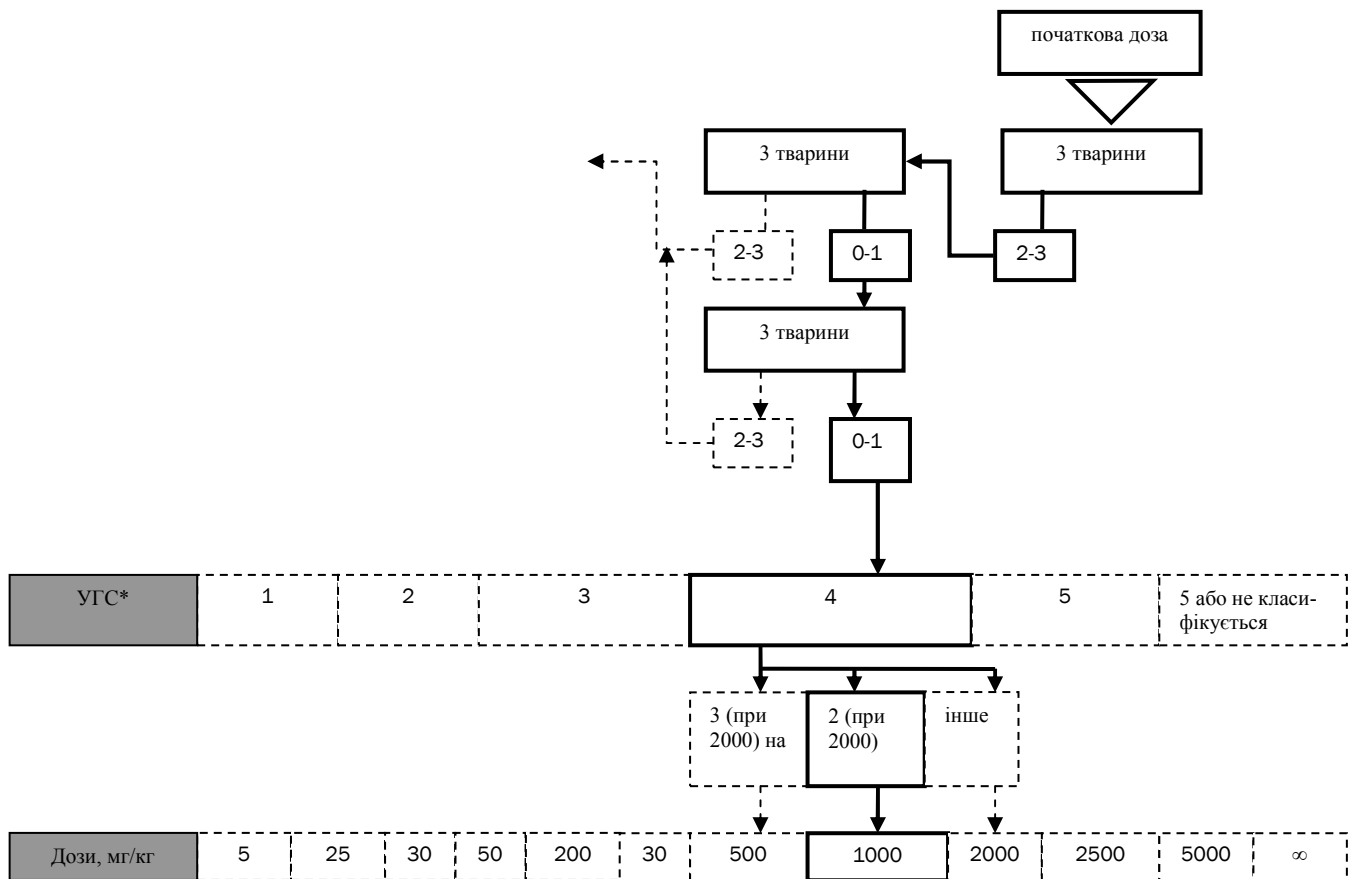
Знаючи a та b, вирішали рівняння (3) відносно X:

$$X = \frac{Y - b}{a} \quad (6)$$

Далі, послідовно підставляли у формулу (6) значення Y, які рівні 50, 84 і 16 %, знаходили DL_{50} , DL_{84} , DL_{16} та, як звичайно, розраховували σ , m, mt (t – критерій Стьюдента) та довірчі межі за формулою $DL_{50} \pm mt$.

Принцип методу випробувань з визначення гострої токсичності за міжнародними вимогами заснований на біометричному оцінюванні 3–6 тварин з фіксованими дозами. При використанні 3-х тварин однієї статі на кожному етапі, які розподілені за часом прийому так, щоб можливо було оцінити токсин за ступенем небезпеки і систематизувати результати. Рівень початкової дози має бути таким, щоб з найбільшою вірогідністю викликати загибель окремих тварин, яким задавали один із чотирьох фіксованих рівнів доз (5, 50, 300 та 2000 мг/кг маси тіла).

На рис. 2 представлена схема послідовності, яку необхідно дотримуватися для кожної з початкових доз.

**Примітка:**

— дослід;

- - - - - шляхи можливого розвитку дослід;

0, 1, 2, 3 – кількість тварин, які загинули;

*УГС – Узгоджена на глобальному рівні система класифікації небезпеки та маркування хімічної продукції.

Рис. 2. Схема проведення дослідження за внутрішньошлункового введення білим щурам мікотоксину фумонізину В₁

Результати роботи та обговорення. На першому етапі розглянемо визначення середньосмертельної дози за методом Б. М. Штабського. Отримані результати досліджень подані у табл. 1.

За умов експериментального токсикозу встановлено, що щури гинули за введення фумонізину В₁ у дозі 1450 мг/кг маси тіла. Згідно отриманих досліджень на білих щурах за внутрішньошлункового введення токсину встанов-

лено:

Y	X
16,66	650 (мг/кг)
66,66	1050
83,33	1250
Σ = 166,65	Σ = 2950

Таблиця. Результати гострого дослідження за внутрішньошлункового введення фумонізину В₁ білим щурам

Доза, мг/кг	450	650	850	1050	1250	1450
Живі	5	4	3	2	1	0
Загинули	1	2	3	4	5	6

Таким чином:

$$\begin{aligned} \alpha &= (83,33 - 16,66) : (1250 - 650) = 0,11; \\ b &= (166,65 - 2950 \cdot x \cdot 0,11) : 3 = 52,6; \\ DL_{50} &= (50 + 52,6) : 0,11 = 932,72; \\ DL_{16} &= (16 + 52,6) : 0,11 = 623,63; \\ DL_{84} &= (84 + 52,6) : 0,11 = 1241,81; \\ 2\alpha &= DL_{84} - DL_{16} = 1241,81 - 623,63 = 618,18; \\ m &= 2\alpha : (\sqrt{2} \cdot N) = 618,18 : 6,0 = 103,03; \\ mt &= 103,03 \times 2,11 = 217,39; \\ H_g &= DL_{50} - mt = 932,72 - 217,39 = 715,33; \\ B_g &= DL_{50} + mt = 932,72 + 217,39 = 1150,11. \end{aligned}$$

Отже обчисленні параметри DL_{50} за методом Б. М. Штабського становлять для білих щурів за внутрішньошлункового введення фумонітину B_1

$$DL_{50} = 932,72 (715,33 \div 1150,11) \text{ мг/кг}$$

Загально відомо, що величина DL_{50} , отримана в гострому досліді, за однократного введення є токсичною. В наших дослідженнях смерть наступила протягом 24 годин, внаслідок гострої ниркової та печінкової недостатності.

За міжнародними вимогами випробування безпеки (токсичності) різних речовин на живих системах (людини, тварин, екосистем) здійснюються відповідно до гармонізованих методичних рекомендацій Організації економічного співробітництва і розвитку (ОЕСД) та Міжнародної конференції з гармонізації (ІСН) [16-19].

Метод гострої токсичності (ОЕСД, тест № 423:2001 ІДТ) – Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method (Гостра пероральна токсичність — метод визначення класу токсичності за впливом хімічної речовини на організм людини) – Міжнародний документ розроблений Організацією Економічного Співробітництва та Розвитку (ОЕСР/ОЕСД). Це — поетапна процедура з використанням 3-х тварин однієї статі на кожному етапі. В залежності від летального та/або передлетального стану тварин, висновок про гостру токсичність досліджуваної речовини проводиться в середньому на 2-4 етапах. Даний метод базується на біометрич-

них оцінках з фіксованими дозами, які розподілені таким чином в часі застосування препарату, щоб була можливість оцінювати речовину відповідно ступеня небезпечності та систематизувати результати досліджень [16-19].

За альтернативного методу досліджень DL_{50} для фумонітину B_1 при внутрішньошлунковому введенні складає 932,72 мг/кг, і згідно УГС (узгодженої на глобальному рівні системи класифікації та маркування хімічної продукції) відноситься до 4 категорії токсичності ($500 > DL_{50} < 5000$ мг/кг) — помірно токсичні речовини.

Альтернативний метод визначення класу гострої токсичності згідно ОЕСД тест № 423:2001 ІДТ є економічно вигідніший і гуманніший, бо при цьому не має необхідності визначення летального результату і для досліду використовується мінімальна кількість тварин. На дослідження за класичним методом було витрачено 36 лабораторних тварин, а за альтернативного — всього 6 тварин.

Отже, на основі отриманих характеристик фумонітину B_1 , за міжнародними вимогами до випробування токсичності, за ступенем небезпеки і систематизацією результатів, згідно класифікації та шкали токсичності, віднесено до класу "помірно токсичні речовини"[20].

Висновки. Встановлено, що фумонітин B_1 , відноситься до класу помірно токсичних речовин. Для лабораторних білих щурів за внутрішньошлункового введення DL_{50} становить 932,72 (715,33÷1150,11) мг/кг маси тіла.

Відповідно УГС (узгодженої на глобальному рівні системи класифікації та маркування хімічної продукції) відноситься до 4 категорії токсичності ($500 > DL_{50} < 5000$ мг/кг) — помірно токсичні речовини.

При порівнянні двох методів визначення DL_{50} : класичного за методом Б. М. Штабського та альтернативного, згідно вимог ЄС і ВО-ОЗ за тестом № 423, переваги отримує останній. Оскільки, він є економічно вигідніший і гуманніший, при цьому, відсутня необхідності визначення летального результату, а в досліді використовується мінімальна кількість тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білан А. В. Вивчення токсиноутворюючих властивостей *Fusarium moniliforme*,

ізолюваного з зернових України / А. В. Білан // Сучасні проблеми ветеринарної

- фармакології, токсикології і фармації : матеріали V міжнар. конгр. спеціалістів ветеринарної медицини. – К.: НАУ, 2007. – С.136–138.
2. Білан А. В. Мікроміцети зерна вівса, їх токсигенні властивості та вплив фумонізину В1 на курчат: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.03 "Ветеринарна мікробіологія та вірусологія" / Білан Андрій Валерійович. – Одеса, 2009. – 20с.
 3. Кононенко Г. П. Фузариотоксини в зерне колосових культур: региона-льные особенности / Г. П. Кононенко, А. А. Буркин // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – Т.1. – С. 141–144.
 4. Контамінація зерна кукурудзи фузариотоксинами Т-2, F-2 та ДОН / [В. В. Рухляда, А. В. Андрійчук, О. А. Розпутня та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 8. – С. 31–34.
 5. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
 6. Kedera C. J. Incidence of Fusarium sp. And levels of fumonisin B1 in maize in western Kenya / C. J. Kedera, R. D. Plattner, A. E. Desjardins // Applied and Environmental Microbiology. — 1999. — V. 65. — № 1. — P. 41-44.
 7. Муно Ф. Фумонизини: микотоксини, продуцирующие Fusariumspecies из комплекса Gibberellafujikuroi (секция Liseola) / Ф. Муно, С. Ланг, Ф. Ван Хов // Проблемы медицинской микологии, 2002. — Т. 4. — № 3. — С. 35–38.
 8. Карин Грислер. Фумонизини. Реальная опасность для с/х животных и способы борьбы с ней / Карин Грислер, Максим Засекин // Эффективні корми та годівля — 2008 — № 1 (25) — С. 39–42.
 9. Gelderblom W. C. Structure elucidation of fusarin C, a mutagen produced by Fusarium moniliforme / W. C Gelderblom, W. F. Marasas, P. S.Steyn et ol. // Journal of Chemical Society. Chemical communications. — 1984. — № 2. — P. 122–124.
 10. Bullerman L. B. Incidence and levels of Fusarium moniliforme, Fusarium proliferatum and fumonisins in corn and corn-based foods and feeds / L. B. Bullerman, W. Y. Tsai // Journal of Food Protection. 1992 — V. 57. — № 6. — P. 541–546.
 11. Chelkowski J. Fusarium species of Liseola section — occurrence in cereals and ability to produce fumonisins / J. Chelkowski, H. Lew // Microbiologie, Aliments, Nutrition. — 1992. — V. 10. — № 1. — P. 49–53.
 12. Fazekas B. Fumonisin B1 contamination of maize and experimental acute fumonisin toxicosis in pigs / B. Fazekas, E. Bajmocy, R. Glavits et ol. // Journal of Veterinary Medicine. Series B. — 1998. — V. 45. — № 3. — P. 171–181.
 13. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — Введ. 01.01.77. — Проверен 01.10.81; Изменен №1; Переиздан 01.12.81. — М.: Изд-во стандартов, 1982. — 6 с.
 14. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. – 360с.
 15. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, М. Р. Гжегоцкий и др. // Гигиена и санитария. – 1980. – №10. – С. 49-51.
 16. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) series on Principles of Good Laboratory Practice and compliance monitoring. Number 1. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as reused in 1997). OECD Environmental Health and Safety Publications, Environment Directorate: ENV/MC/CHEM (98).17 — Paris: OECD, 1998.
 17. OECD Test № 423 «Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method». Roll R. New Perspectives in Acute Toxicity Testing of Chemicals./ R .Roll, Th. Höfer-Bosse, D. Kayser // Toxicol. Lett. Suppl. — 1986. — P.31.
 18. Neue Wege zur Bestimmung der akuten Toxizität von Chemikalien/ R. Roll, M. Riebschläger, U. Mischke, D. Kayser // Bundesgesundheitsblatt. — 1989.— Vol. 32. — P. 336–341.
 19. OECD. Guidance Document on Acute Oral Toxicity / Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment. – 2000. – Vol. 24.
 20. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. — Л, 1963. — 152 с.
-

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ DL₅₀ ФУМОНИЗИНА В1 НА ЛАБОРАТОРНЫХ БЕЛЫХ КРЫСАХ**Брезвин О. М., Рудик Г. В., Гута З. А., Кавалер Н.С.**

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, г. Львов, Украина

Проведен анализ литературных источников зарубежных и отечественных ученых по фумонизинов. Доказана их реальную опасность для здоровья животных, однако, предельно допустимые, безопасные уровни их не определены. В эксперименте смоделирован острый фумонизинотоксикоз на белых крысах. Вычисление DL₅₀ для фумонизинов В1 двумя методиками: классическим методом Б. М. Штабського и альтернативным методом в соответствии с требованиями ЕС и ВОЗ по тесту № 423. В результате проведенных исследований установлено, что за внутрижелудочного введения белым крысам DL₅₀ для фумонизинов В1 составляет 932,7 (715,33÷1150,11) мг/кг массы тела. При этом микотоксин относится к классу - умеренно токсичные вещества. (500>DL₅₀<5000 мг/кг). Общеизвестно, что величина DL₅₀, полученная в остром опыте, за однократного введения является токсичной. В нашем эксперименте смерть подопытных животных за введение фумонизинов В1 наступила в течение 24 часов, в результате острой почечной и печеночной недостаточности.

Ключевые слова: *ICH, тест №423, классический метод, альтернативный метод, острая пероральная токсичность, DL₅₀, микотоксины, фумонизин В1, крысы.*

DETERMINE THE DOSE DL₅₀ OF FUMONISIN B1 ON THE LABORATORY WHITE RATS**O. Brezvin, G. Rudyk, Z. Guta, N. Kavalier**

*State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives,
Lvov, Ukraine*

The article analyzes the literature of foreign and domestic scientists regarding fumonisin. It proved a real threat to animal health, however, the maximum allowable safe level to be identified. The experiment simulated acute fumonizynotoksykoz on white rats. DL₅₀ calculation for fumonisin B1 by two methods: the classical method BM Shtabskoho and alternative method in compliance with EU and WHO test number 423.

The principle alternative method for determining acute toxicity based on a phased procedure using the minimum number of animals at each stage of research. This suggests the classification of the substance of attributing it to one of the categories of toxicity classes, defined DL₅₀ fixed thresholds.

As a result of studies found that by intragastric administration with white rats DL₅₀ for fumonisin B1 is 932,72 (715,33 ÷ 1150,11) mg / kg body weight. This mycotoxin belongs to a class - moderately toxic substances. (500> DL₅₀ <5,000 mg / kg). It is generally known that the value of the DL₅₀, obtained in acute experiments on single administration are toxic.

In our experiment, death of experimental animals for the introduction of fumonisin B1 occurred within 24 hours due to acute renal and liver failure. When comparing the two methods of determining the DL₅₀: the classical method BM Shtabskoho and alternative, in compliance with EU and WHO test number 423, the benefits received last. Since it is economically advantageous and humane, while there is no need for the definition of death, and the experiment used the minimum number of laboratory animals.

Key words: *OESD, CCI test №423, classical method, an alternative method, acute oral toxicity, DL₅₀, mycotoxins, fumonisin B1, rats.*