

УДК 619:615.5

**Періг Ж.М.**, к.вет.н, с.н.с., **Кісців О.С.**, н.с.,  
**Кабанець А.С.**, м.н.с., **Кішко А.С.**, лікар ветмедичини ©  
*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних  
препаратів та кормових добавок, м. Львів*

## **ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА КУМУЛЯЦІЇ ПРЕПАРАТУ “ЩИТНИК” У ДОСЛІДАХ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ**

*У дослідях на білих щурах встановлено, що препарат “Щитник” проявляє слабо кумулятивні властивості. Коефіцієнт кумуляції за тестом “субхронічної токсичності” становить 7,9 одиниць. Введення препарату “Щитник” протягом 24 діб за умов кумуляції вплинуло на функціональний стан печінки, внаслідок токсичної дії на гепатоцити, спричинило розвиток лейкоцитозу на тлі лімфоцитозу та нейтропенію.*

**Ключові слова:** щитник, кумуляція, коефіцієнт кумуляції, білі щури, маса тіла.

**Вступ.** Лікарські рослини були відомі людству з глибокої давнини і довгий час залишались практично єдиним джерелом ліків. Основною перевагою лікувального впливу препаратів рослинного походження є багатогранність і м'якість дії на організм і, як наслідок цього, добра витримуваність, відсутність, зазвичай, побічної дії та ускладнень навіть, за умов довготривалого його застосування. Вказана проблема надзвичайно актуальна в сучасних умовах використання великої кількості хімічних сполук, високотоксичних, мутагенних, імунотоксичних, алергенних, які суттєво впливають на навколишнє середовище, здоров'я тварин і людей. Численні дослідження науковців доводять високу ефективність фітопрепаратів та їх високу активність за лікування різних патологічних станів [1].

У ветеринарній практиці раніше як антигельмінтний засіб, використовували ефірний екстракт чоловічої папороті, відомий під назвою “Філіксан”. Однак, виготовлення екстрактів на основі етилового ефіру, потребує вдосконалення методів отримання. У зв'язку з цим, нами розроблено офіційний препарат “Щитник”, створений за безпечною технологією виготовлення з кореневища папороті чоловічої (*Filicis maris*) [2].

Важливим етапом у розробці нових препаратів є токсикологічні дослідження, зокрема, виявлення кумулятивних властивостей. Багаторазове введення в організм тварин лікарської речовини може призвести до накопичення її у тканинах організму, тому вивчення кумулятивних властивостей речовин особливо важливі для розуміння патогенезу інтоксикації, бо це явище часто лежить в основі гострих і хронічних отруєнь [3]. Нами вивчено токсикологічні властивості препарату щитник у гострих та хронічних

дослідах на білих щурах [4]. Проте кумулятивні властивості препарату щитник при введенні його лабораторним тваринам ще не досліджено.

Метою досліджень було: вивчення на лабораторних тваринах (білих щурах) кумулятивних властивостей нового антигельмінтного фітопрепарату “Щитник”.

**Матеріал та методи.** Властивості препарату щодо кумуляції вивчали на білих щурах, 2-місячного віку, масою 140-160 г. Для визначення ступеня кумуляції препарату використали метод-тест “субхронічної токсичності” за К. С. Лімом зі співавторами у модифікації К. К. Сидорова [5, 6]. За умов проведення “субхронічної токсичності” було використано 18 щурів, з яких було сформовано 2 аналогічні групи (I — контрольна, II — дослідна) по 9 тварин, в кожній. Щурам II групи препарат “Щитник” вводили перорально, щодобово починаючи з дози 1300 мг/кг, яка становила  $1/10 DL_{50}$ , з послідовним збільшенням дози у 1,5 рази кожні 4 доби. Дозу  $1/10 DL_{50}$  було визначено при вивченні гострої токсичності щитника на білих щурах [4]. Контрольній групі тварин вводили пропіленгліколь з водою у співвідношенні 1:1. На початку досліду перед введенням, і кожні 4 доби, проводили зважування лабораторних тварин та визначали їх загальний стан. Залежно від дози препарату, вираховували коефіцієнт кумуляції за формулою, запропонованою Ю. С. Каганом і В. В. Станкевичем [2, 4, 7]:  $K_{\text{кум}} = DL_{50 \text{ н}} : DL_{50 \text{ і}}$

де:  $K_{\text{кум}}$  — коефіцієнт кумуляції,  $DL_{50 \text{ н}}$  та  $DL_{50 \text{ і}}$  — середні смертельні дози за багаторазового та одноразового введення.

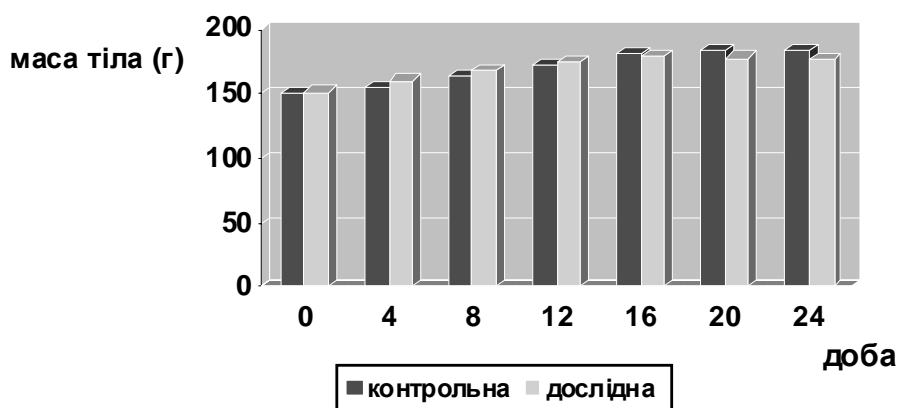
Сумарну середню дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за методом К. К. Сидорова [5].

**Результати дослідження.** При дослідженні кумулятивних властивостей препарату “Щитник” за метод-тестом “субхронічної токсичності” встановлено, що загибель щурів настала на 16 та 17 та 20 доби від початку введення препарату. Препарат вводили в збільшуючих дозах від  $1/10 DL_{50}$  до  $0,75 DL_{50}$ , або відповідно від 1300 до 9871,9 мг/кг. Загибель щурів настала після введення препарату в дозі 4387 мг/кг, що у 3,4 раза більша від терапевтичної і становила  $0,34 DL_{50}$ . Сумарна доза препарату “Щитник” на щура при введенні протягом 24 діб поспіль становила 36196,96 мг/кг, що у 27 разів більше за терапевтичну. Отже, за формулою, коефіцієнт кумуляції становить:

$$K_{\text{кум}} = 102821,96 : 13000 = 7,9 \text{ одиниць.}$$

Таким чином, при визначенні кумулятивних властивостей препарату “Щитник” за методом-тестом “субхронічної токсичності” встановлено, що коефіцієнт кумуляції становить 7,9 одиниці, що вказує на слабо виражені кумулятивні властивості препарату “Щитник” [5, 6].

Аналізуючи динаміку змін маси тіла дослідних тварин, встановили, що препарат “Щитник” протягом 16 діб поспіль не впливав на масу тіла тварин, порівняно з контролем. Встановлена тенденція до збільшення маси білих щурів у дослідній групі тварин на 4-у та 8-му доби введення, порівняно з контролем (рис. 1). Тенденцію до зменшення маси дослідних тварин встановлено, починаючи з 16 доби досліду.



**Рис.1** Динаміка маси білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей препарату “Щитник” ( $M \pm m$ ,  $n=9$ )

За умов кумуляції “Щитника” встановлено вірогідне підвищення коефіцієнта маси печінки на 32,8 % ( $p < 0,001$ ), а також тенденцію до зниження коефіцієнтів маси серця та збільшення коефіцієнта маси селезінки (табл. 1).

Таблиця 1

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів за вивчення кумулятивних властивостей препарату “Щитник” ( $M \pm m$ ,  $n=9$ )**

Органи	Контроль	Дослід
Печінка	30,2±0,48	40,1±1,23***
Легені	12,0±3,18	11,3±0,6
Нирка права	3,9±0,15	3,9±0,09
Нирка ліва	3,6±0,17	3,9±0,12
Нирки обидві	7,5±0,25	7,9±0,17
Серце	4,06±0,17	3,7±0,2
Селезінка	4,6±0,28	4,9±0,27

**Примітка:** у цій та інших таблицях ступінь вірогідності до контролю: \*-  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$

При аналізі морфологічних показників крові щурів за вивчення кумулятивних властивостей встановлено вірогідне зниження вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів на 9,85 % ( $P < 0,05$ ) та 13,6 % ( $P < 0,01$ ) відповідно та збільшення середнього об'єму еритроцита на 21,9 % ( $P < 0,001$ ), при цьому величини еритроцитарних індексів крові були в межах фізіологічної норми (табл.2).

Таблиця 2

**Морфологічні показники крові білих щурів за вивчення кумулятивних властивостей препарату “Щитник” (M±m, n=9)**

Показник	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	135,0±0,61	121,7±0,11*
Еритроцити, Т/л	4,7±0,28	4,06±0,12**
Гематокрит, л/л	0,35±0,06	0,37±0,02
Колірний показник	0,86±0,06	0,89±0,03
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	28,7±1,89	29,4±1,53
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, %	38,5±0,21	32,9±0,14
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	74,0±0,23	90,24±0,32**
Лейкоцити, Г/л	8,76±0,56	12,1±0,58**
Базофіли, %	0,2±0,35	0,20±0,26
Еозинофіли, %	1,6±0,42	1,1±0,17
Нейтрофіли, %	35,6±3,50	19,2±2,39**
Лімфоцити, %	57,5±4,48	75,2±2,99**
Моноцити, %	5,1±1,98	4,3±1,33

З аналізу лейкограми крові щурів встановлено, що за тривалого введення “Щитника” відзначалося вірогідне збільшення, порівняно до контролю, кількості лейкоцитів на 38,1 % (P<0,001) за рахунок лімфоцитів (на 30,8 %, P<0,001) і зменшення відсотку нейтрофілів на 46,1 % (P<0,001). Лейкоцитоз та лімфоцитоз можна вважати як наслідок стимуляції лейкопоезу у відповідь на дію ендогенних чинників на моноклеарну систему організму, а нейтропенія є наслідком інтоксикації організму препаратом у великих дозах [7]. Встановлено тенденцію до незначного зниження відсотка моноцитів та еозинофілів у крові дослідних тварин.

Отже, при вивченні кумулятивних властивостей препарату “Щитник”, за введення його в шлунок білим щурам, встановлено, що він впливає на лейкопоетичну функцію організму, внаслідок чого виникає лейкоцитоз на фоні лімфоцитозу та нейтропенії.

**Висновки.** 1. Препарат “Щитник”, отриманий з кореневища папороті чоловічої (*Filicis maris*, родини багатоніжкових – *Polypodiaceae*), володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями. Коефіцієнт кумуляції за тестом “субхронічної токсичності” становив 7,9 одиниць.

2. Препарат “Щитник” за умов кумуляції протягом 15 діб сприяв збільшенню маси тіла внаслідок активізації процесів метаболізму, в тому числі обміну пластичного білка, а з 16-ї доби дослідів, викликав її зменшення, унаслідок токсичного впливу, насамперед на білоксинтезуючу функцію печінки.

3. Введення препарату “Щитник” протягом 24 діб за умов кумуляції знижувало рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, спричинило розвиток лейкоцитозу на тлі лімфоцитозу та нейтропенії.

### Література

1. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / [ под ред. проф. И. М. Перцева и И. А. Зупанца] .– Т.2. - Харьков: НФАУ. – 1999.- 453 с.
2. Пат.64274.-Україна. Протипаразитарний фітопрепарат Щитник - сухий екстракт, отриманий способом лужного гідролізу із кореневища папороті чоловічої/ І. Я. Коцюмбас, Ж. М. Періг, Р. В.Хомяк та ін:// Заявник та патентовласник: ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок № у 2011 01040. Заявлено 31.01.11.Опубліковано 09.02.11.
3. 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. — 360 с.
4. Періг Ж. М. Токсикологічна оцінка дії фітопрепарату Щитник / Ж. М. Періг // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин НААН та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. — Львів: Тріада плюс, 2012. — Вип. 13, № 1-2. — С. 347–350.
5. Сидоров К. К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. — 1967. — Вып. 9. — Л.: Медицина. — С. 19–27.
6. Lim K. S. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / K. S. Lim, K. G. Rink, H. G. Glass // Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. — 1961. — Vol. 130. — P. 336–353.
7. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочное издание / И.П.Кондрахин, Н.В.Курилов, А.Г.Малахов и др. — М.: Агропромиздат, 1985. — 287 с.

### Summary

Perih Zh.M., Kistsiv O.S., Kabanets' A.S., Kishko A.S.

*State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Preparations and Feed Additives, Lviv, Ukraine*

### DETERMINATION OF ACCUMULATION COEFFICIENT OF MEDICINAL PRODUCTS “SHCHYTNYK” IN THE EXPERIMENTS USING LABORATORY ANIMALS

*The experiments with usage of white rats showed that medicinal product “Shchytnyk” possesses insignificantly cumulative peculiarities. Accumulation coefficient according to test of “subchronic toxicity” equals to 7,9 units. Administration of medicinal product during 24 days on condition of accumulation influenced functional condition of liver and as a result of toxic effect on hepatocytes it caused the development of leucocytosis on background of lymphocytosis and hypogranulocytosis.*

**Key words:** *Shchytnyk, accumulation, accumulation coefficient, white rats, body weight.*

Рецензент – д.вет.н., професор Гунчак В.М.