

ВПЛИВ РІЗНОГО РІВНЯ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДОМ НА ТОКСИЧНІСТЬ ЛІНКОЗАМІДІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (м. Вінниця)

Doctor.Svo@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи “Пошук та вивчення біологічно активних речовин серед природних сполук та продуктів хімічного синтезу”, державний реєстраційний номер – 0118U001903.

Вступ. Щорічно зростаюча популяція бактерій та бактеріально-вірусних асоціацій змушує лікарів всього світу призначати препарати з групи антибіотиків. Сучасна антибіотикотерапія бере початок ще з 1928 року, коли Флемінгом була помічена властивість пеніцилінового гриба зупиняти ріст бактерії роду *Staphylococcus aureus*. Протягом подальших років були синтезовані більшість сучасних антибактеріальних засобів, однак, з 2001 року не було синтезовано жодного нового препарату.

За даними Eili Y. Klein та співавторів [1], у період з 2000 по 2015 рік глобальне споживання антибіотиків зросло на 65%, з 21,1 до 34,8 мільярда визначених добових доз, тоді як рівень споживання антибіотиків збільшився на 39% з 11,3 до 15,7 визначених добових доз на 1000 жителів на день протягом досліджуваного періоду.

Крім того, прогресивно зростає кількість резистентних штамів, що потребує вирішення питання щодо підвищення ефективності та зменшення проявів побічної дії препаратів з групи антибіотиків [2]. Нажаль, через таку кількість захворювань зростають також показники інвалідності та смертності населення через нераціональне застосування антибактеріальних препаратів. Препарати з групи антибіотиків наразі є безрецептурними, тому практично не існує перепон для придбання в аптеках та неконтрольованого прийому цих потенційно небезпечних засобів.

Останні роки увагу фахівців у галузі раціонального використання антибіотиків привертають фактори, які безпосередньо можуть впливати на фармакодинаміку та зміни токсичної дії цих препаратів. До таких факторів можуть відноситись вазоактивні молекули, що синтезуються в організмі людини, зокрема, гідроген сульфід. Відомо, що гідроген сульфід – це один із нейротрансмітерів, що забезпечує гомеостаз в організмі [3, 4]. Вміст гідроген сульфід у організмі нерідко змінюється в результаті патологічних станів та використання лікарських засобів. Наприклад, дефіцит гідроген сульфід асоціюється з ішемічними захворюваннями серця та мозку, розумовим недорозвиненням, атеросклерозом, гіпергомоцистеїнемією тощо [5, 6, 7]. З іншого боку, надмірна продукція гідроген сульфід залучена в патогенезі запальних захворювань, септичного шоку, мозкового інсульту тощо [7, 8]. Лікування вищезазначених станів може супроводжуватись одночасним використанням антимікробних засобів, зокрема – антибіотиків. Дослідження минулих років демонструють важливість ви-

вчення впливу гідроген сульфід на фармакологічні ефекти та токсичність лікарських засобів [9]. Однак питання щодо його впливу на фармакодинаміку та токсичність антибіотиків, наразі ще далеке від свого остаточного вирішення.

Саме тому, на нашу думку, актуальним як з наукової, так і з практичної точок зору є дослідження впливу гідроген сульфід на токсичність антибіотиків. Для дослідження нами було обрано представника групи лінкозамідів – препарат кліндаміцин, який широко використовується в медичній практиці [10, 11].

Мета дослідження – оцінити зміни показників токсичності кліндаміцину фосфату за умов нормального та підвищеного рівня гідроген сульфід у організмі.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальне дослідження було виконане на 104 статевозрілих білих самках щурів масою 260-280 грам (270,4±6,1 грами) віком 4-6 місяців, які знаходились на карантині щонайменше протягом одного тижня перед експериментом, за умов вільного доступу до води та їжі, при контрольованій температурі та 12-годинному циклі зміни темряви та світла.

Всі досліді виконували згідно “Положення про використання тварин в біомедичних дослідках” з дозволу комітету з біоетики та у відповідності до положень Директива 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року “Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях”.

Відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення фармакологічних речовин [12], які застосовуються місцево, визначення токсичності необхідно проводити щонайменше з використанням двох шляхів введення, а саме пероральний та місцевий шлях введення, що пропонується для клінічного використання.

Тому перед початком дослідження тварини були розподілені на 2 групи:

Щурі, у яких надлишок гідроген сульфід штучно не створювався (n=57).

Щурі, у яких надлишок гідроген сульфід створювався шляхом введення його донатора (n=47).

Надлишок гідроген сульфід у тварин створювали шляхом внутрішньоочеревинного введення донору гідроген сульфід – гідросульфід натрію (Sigma-Aldrich, США) у дозі 1,5 мг/кг на 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,4), у вигляді свіжовиготовленого водного розчину із розрахунку 0,1 мл на 100 г маси щура, 1 раз на добу протягом 5 днів, що безпосередньо передували даті введення кліндаміцину фосфату [13].

Перед початком токсикологічних досліджень визначали вміст гідроген сульфід в сироватці крові. Для цього із кожної групи випадковим чином відбирали по 7 щурів та проводили забір шляхом через-

шкірної пункції серця під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл кетаміну на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Сироватку одержаної крові досліджували спектрофотометричним методом в реакції між сульфід-аніоном та пара-феніллендіаміном гідрохлориду у кислому середовищі в присутності іонів заліза (III) [13].

Далі піддослідні тварини розподілялися у дослідні групи наступним чином:

1 група (n=10) – група контролю – тварини, які отримували розчин фосфатного буфера при pH=7,4.

2 група (n=10) – тварини, яким вводили кліндаміцину фосфат інтравагінально.

3 група (n=10) – тварини, яким вводили кліндаміцину фосфат інтравагінально на фоні надлишку фонового гідроген сульфїду.

4 група (n=30) – тварини, яким вводили кліндаміцину фосфат перорально в різних дозах.

5 група (n=30) – тварини, яким вводили кліндаміцину фосфат перорально в різних дозах інтравагінально на фоні надлишку фонового гідроген сульфїду.

Перорально кліндаміцину фосфат вводили на 1% крохмальному гелі.

З метою інтравагінального введення, були виготовлені маленькі супозиторії (методом виливання у раніше підготовлені форми) діаметром 2,5 мм та довжиною 10 мм, які містили вищезазначену кількість препарату [14]. В таких супозиторіях містилася максимально можлива доза для даного шляху введення – 70 мг.

Для дослідження гострої токсичності відбирали 30% щурів із кожної групи. На решті 70% щурів проводили визначення коефіцієнту маси внутрішніх органів.

Гостру токсичність досліджуваних речовин та їх комбінацій визначали експрес-методом Т.В. Пастушенка [15]. Оцінку токсичної дії лікарських засобів проводили шляхом щоденної візуальної оцінки стану тварин, а також реєстрували загибель тварин у групах протягом 14 діб. Протягом всього дослідження проводили спостереження за виживанням дослідних тварин, споживанням їжі та води, а також за клінічними проявами інтоксикації (у разі їх виникнення): за загальним станом, змінами положення тіла, станом шкіри, кольором слизових оболонок та окремими симптомами (міоз, слюзоточивість, діарея, зміни кольору сечі та фекалій, сонливість, судоми тощо).

Усім тваринам, у разі загибелі, виконували розтин та проводили макроскопічне дослідження органів черевної порожнини з метою виключення маніпуляційних помилок, як причини летального випадку, а також для визначення імовірної причини загибелі. Крім того, проводили зважування внутрішніх органів (серця, нирок, печінки, легень, селезінки, тимусу) та визначали їх масові коефіцієнти.

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows. Достовірність відмінностей параметричні величини оцінювалися із використанням t-критерію Стьюдента. Показники LD₅₀ вираховувалися із використанням пробіт-аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень сироваткового гідроген сульфїду в групі тварин, у яких надлишок гідроген сульфїду штучно не створювався, складав 75,83±4,45 мкМоль/л. В групі тва-

рин, у яких надлишок гідроген сульфїду створювався шляхом серійного введення гідросульфїду натрію, даний показник складав 85,81±5,94 мкМоль/л. Тобто серійне введення гідросульфїду натрію статистично достовірно (p<0,01) підвищувало рівень сироваткового гідроген сульфїду на 13,16%.

Параметри гострої токсичності гідроген сульфїду були опубліковані раніше, а тому в даному дослідженні не наводяться [9].

Результати проведеного дослідження показали, що в групі тварин, що отримували кліндаміцину фосфат інтравагінально в максимальній дозі 70 мг не було виявлено жодних змін в поведінці щурів та не спостерігалось ніяких ознак токсичного впливу досліджуваних речовин на організм щурів. При оцінці загального стану тварини були активні, реакція на світлові та звукові подразнення була задовільна, порушень збоку серцево-судинної, дихальної та видільної систем виявлено не було. Протягом 14 діб летальні випадки в даній групі були відсутні. Стан тварин не відрізнявся від такого у щурів контрольної групи, яким вводили розчинник.

Аналогічно, жодних змін не було відмічено у піддослідних тварин, яким інтравагінальне введення кліндаміцину фосфату проводили на фоні підвищеного рівня гідроген сульфїду.

Натомість, в групах тварин, яким перорально вводили кліндаміцину фосфат на фоні незміненого рівня гідроген сульфїду, нами були зафіксовані зміни в поведінці та зовнішньому вигляді тварин. Так на третю добу після введення кліндаміцину фосфату в дозі 1510 мг/кг тварини ставали мляві, відмовлялись від їжі, погано реагували на світлові та звукові подразники. На п'яту добу дослідження у тварин даної групи з'являлись ознаки дисбактеріозу. Також був зареєстрований один летальний випадок. Інші тварини даної групи залишились живі, однак незадовільний стан відмічався протягом всього періоду спостереження.

На протипагу цьому, у щурів, яким еквівалентні дози антибіотику вводили на фоні надлишку гідроген сульфїду, ознак токсичності не було відмічено. Клінічні симптоми інтоксикації з'являлись тільки при застосуванні великих доз препарату, а саме – 1910 мг/кг. Показники середньої летальної дози кліндаміцину фосфату наведені в **таблиці 1**.

Згідно отриманих результатів, збільшення рівня фонового гідроген сульфїду в організмі супроводжувалось зменшенням токсичності кліндаміцину фосфату при пероральному введення, про що свідчить збільшення показника LD₅₀ цього препарату на 23,1% у порівнянні з самостійним введенням антибіотика.

Надалі було проведено оцінку макроскопічного стану внутрішніх органів тварин, що отримували кліндаміцину фосфат системно та місцево за умови різного рівня насиченості організму гідроген сульфїдом. Було встановлено, що одноразове введення антибіотика в токсичних дозах призводить до незначних змін показника коефіцієнта маси внутрішніх органів. Так, нами було зареєстровано збільшення коефіцієнта маси печінки на 26,8%, а також приріст даного показника при дослідженні нирок та тимусу відповідно на 10,1% та 23,3%, натомість додаткове введення в організм щурів гідроген сульфїду нівелю-

Таблиця 1 – Визначення середньої летальної дози кліндаміцину фосфату при системному та місцевому застосуванні

Доза мг/кг	Кількість тварин в групі	Кількість летальних випадків	Розрахунковий показник LD ₅₀ , мг/кг
Контроль (розчин фосфатного буфера при pH=7,4)			
0,5 ml	3	0	0
Кліндаміцину фосфат інтравагінально			
70	3	0	0
Кліндаміцину фосфат інтравагінально + NaHS*H ₂ O			
70	3	0	0
Кліндаміцину фосфат перорально			
1510	3	1	1781 (1132÷2580)
1820	3	2	
2160	3	2	
Кліндаміцину фосфат перорально + NaHS*H ₂ O			
1910	3	1	2193 (1484÷3243)
2390	3	2	
2730	3	2	

Таблиця 2 – Коефіцієнти маси внутрішніх органів самок щурів

Групи тварин	Коефіцієнти маси внутрішніх органів, %						
	Печінка	Нирки		Серце	Легені	Селе-зінка	Тимус
		Права	Ліва				
Контроль	3,32± 0,05	0,365± 0,02	0,359± 0,02	0,30± 0,02	0,67± 0,01	0,35± 0,09	0,201± 0,01
Кліндаміцину фосфат інтравагінально	3,09± 0,07	0,375± 0,03	0,361± 0,02	0,31± 0,02	0,68± 0,02	0,44± 0,04	0,201± 0,02
Кліндаміцину фосфат інтравагінально + NaHS*H ₂ O	3,18± 0,08	0,371± 0,02	0,365± 0,02	0,30± 0,02	0,70± 0,02	0,42± 0,04	0,198± 0,02
Кліндаміцину фосфат перорально	4,21± 0,2*	0,402± 0,09*	0,399± 0,02*	0,29± 0,06	0,71± 0,01	0,42± 0,02	0,215± 0,033
Кліндаміцину фосфатперорально + NaHS*H ₂ O	3,84± 0,04	0,388± 0,05	0,362± 0,03	0,29± 0,03	0,69± 0,07	0,40± 0,01	0,179± 0,03

Примітки: * – різниця достовірна в порівнянні з групою контролю (p<0,05)

вало різницю в коефіцієнта маси органів та повертало його в діапазон статистичної похибки.

Детальні дані по коефіцієнтам мас внутрішніх органів у всіх групах піддослідних тварин наведені у таблиці 2.

Відповідно до отриманих даних було встановлено, що кліндаміцину фосфат за перорального введення відноситься до сполук IV класу – “Малотоксичні речовини”, за класифікацією К.К. Сидорова.

Отримані нами дані щодо токсичності пероральної та інтравагінальної форм кліндаміцину фосфату в цілому збігаються із літературними [11, 17].

При цьому слід зазначити, що в різних джерелах зустрічаються повідомлення про наявність у піддослідних тварин ознак гастриту та коліту, що виникали при пероральному прийомі препарату [17, 18, 19].

Слід зазначити, що коліт та супутня діарея не може бути пояснена лише зміною складу мікрофлори товстої кишки в результаті прямої антибактеріальної дії кліндаміцину фосфату. Ймовірно, в патогенезі даного патологічного стану задіяні й інші механізми, що потребує додаткового дослідження.

По аналогії із запальними змінами слизової оболонки шлунка при пероральному введенні кліндаміцину фосфату, інтравагінальне введення, згідно літературних даних, також супроводжується мікроскопічними змінами структури локальних тканин [20]. Так, в ході вивчення субхронічної токсичності препарату (5-ти денне дослідження), у піддослідних тварин виявляли вологі виділення навколо аногенітальної ділянки, разом з якими з'являлися ознаки запалення (через 2 дні після початку дослідження) у піхві. Запалення зникло через сім днів після припинення введення препарату. Також з третьої доби дослідження у вагінальному епітелії спостерігалися ураження по типу легкої гіперплазії та розсіяного некрозу поодиноких епітеліоцитів, які зникали протягом трьох діб після припинення введення кліндаміцину фосфату [20].

Всі описані зміни вивчалися без урахування рівня фонового гідроген сульфід у організмі піддослідних тварин. Враховуючи, що як літературні дані, так і результати нашого дослідження демонструють протекторний вплив гідроген сульфід проти токсичної дії високих доз різних фармакологічних засобів, в тому числі і кліндаміцину фосфату, на нашу думку, перспективним є продовження нашої роботи і даному напрямку із оцінкою результатів морфологічного та цитометричного дослідження.

Висновки. Збільшення вмісту гідроген сульфід у організмі не змінювало параметрів гострої токсичності кліндаміцину фосфату за умов інтравагінального введення щурам, та зменшувало показник гострої токсичності антибіотика за його перорального введення. Додаткове ведення в організм гідроген сульфід покращувало переносимість препарату та збільшило показник LD₅₀ на 23,1%.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується більш поглиблене мікроскопічне та цитометричне дослідження протекторного впливу гідроген сульфід проти токсичних ефектів високих доз кліндаміцину фосфату при пероральному та інтравагінальному його введенні.

Література

- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Apr 10;115(15):3463-3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Voloshchuk N, Taran I, Pashynska O, Melnyk A, Magdeburu S. The role of hydrogen sulfide in gastrointestinal tract functioning (review). *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2020;33(1):45-50. doi: https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0009.
- Kimura H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids*. 2011 Jun;41(1):113-21. doi: 10.1007/s00726-010-0510-x..
- Cai H, Wang X. Effect of sulfur dioxide on vascular biology. *Histol Histopathol*. 2020 Dec 15;18290:1-29. doi: 10.14670/HH-18-290.
- Whiteman M, Le Trionnaire S, Chopra M, Fox B, Whatmore J. Emerging role of hydrogen sulfide in health and disease: critical appraisal of biomarkers and pharmacological tools. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Dec;121(11):459-88. doi: 10.1042/CS20110267.

7. Xiao Q, Ying J, Xiang L, Zhang C. The biologic effect of hydrogen sulfide and its function in various diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13065. doi: 10.1097/MD.00000000000013065.
8. Bhatia M, Wong FL, Fu D, Lau HY, Mochhala SM, Moore PK. Role of hydrogen sulfide in acute pancreatitis and associated lung injury. *FASEB J*. 2005 Apr;19(6):623-5. doi: 10.1096/fj.04-3023fje.
9. Voloshchuk NI, Taran IV. Hostra toksychnist hidrohen sulfidu ta yoho vplyv na protyzapalnyy efekt dyklofenaku v eksperymenty. *Medychna khimiia* [Internet]. 2013;13(4):88-90. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/med-chem/article/view/385>. [in Ukrainian].
10. Smieja M. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Can J Infect Dis*. 1998 Jan;9(1):22-8. doi: 10.1155/1998/538090.
11. Murphy PB, Bistas KG, Le JK. StatPearls Clindamycin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Updated 2020 Jun 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>.
12. Stefanov O. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii. Kyiv: Avitsena; 2001. 528 s. [in Ukrainian].
13. Voloshchuk NI, Taran IV, Melnik AV. Vascular mechanism in the formation of diclophenac induced gastrotoxicity: the association with the level of hydrogen sulfide. *Curierul medical*. 2015 Feb;58(1):7-11.
14. Karbovskiy VL, Shevchuk IA, Kurkina OV, Makovska TY. Doslidzhennia hostroi toksychnosti preparatu Heksiia. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2016;6:88-94. [in Ukrainian].
15. Pastushenko TV, Marushyn LB, Zhukov AA, Pylypenko YuA. Ekspres-metod opredeleniya srednesmertelnikh doz veshchestv. *Hyhyena y sanytariya*. 1985;6:46-48. [in Ukrainian].
16. Sidorov KK. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteralnykh sposobakh vvedeniya. *Toksikologiya novykh prom. veschestv*. 1973;13:45-71. [in Russian].
17. McEvoy G, Snow E. AHFS drug information 2018. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2018. 3824 p.
18. Gray JE, Weaver RN, Bollert JA, Feenstra ES. The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972 Apr;21(4):516-31. doi: 10.1016/0041-008x(72)90008-7.
19. Frankel RI. Clindamycin—efficacy and toxicity. *West J Med*. 1975 Jun;122(6):526-30.
20. McMaster OG. Cleocin. Review of pharmacological and toxicological data. 1999 Aug;1:5.

ВПЛИВ РІЗНОГО РІВНЯ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДОМ НА ТОКСИЧНІСТЬ ЛІНКОЗАМІДІВ Таран І. В., Волощук Н. І., Гребенюк Д. І., Лозинська М. С., Назарчук О. А.

Резюме. Проблема широкого застосування антибіотиків та пов'язаної із цим антибіотикорезистентності спонукає до пошуку способів модуляції їх дії. Одним із таких ендогенних модуляторів є гідроген сульфід. Метою дослідження було оцінити зміни показників токсичності кліндаміцину фосфату за умов нормального та підвищеного рівня гідроген сульфід у організмі. Експериментальне дослідження було виконане на 104 статевозрілих білих самках щурів, із яких було сформовано групи: група 1 (контрольна); група 2 (кліндаміцину фосфат інтравагінально); група 3 (кліндаміцину фосфат інтравагінально на фоні надлишку фонового гідроген сульфід); група 4 (кліндаміцину фосфат перорально); група 5 (кліндаміцину фосфат перорально на фоні надлишку фонового гідроген сульфід). Гостру токсичність досліджуваних речовин та їх комбінацій визначали експрес-методом Т.В. Пастушенка. Крім того, проводили зважування внутрішніх органів та визначали їх масові коефіцієнти. Результати проведеного дослідження продемонстрували відсутність токсичного впливу кліндаміцину фосфату у групах 2 та 3. Натомість, в групі 4 тварин початкові ознаки токсичної дії спостерігалися при дозі 1510 мг/кг. У групі 5 цей показник становив 1910 мг/кг (більший на 23,1% у порівнянні з групою 4). Було встановлено, що одноразове введення максимальної можливої дози антибіотика інтравагінально призводить до незначних змін показника коефіцієнта маси внутрішніх органів, незалежно від фонового рівня гідроген сульфід. При пероральному введенні нами було зареєстровано збільшення коефіцієнта маси печінки на 26,8%, а також приріст даного показника при дослідженні нирок та тимусу відповідно на 10,1% та 23,3%, натомість додаткове ведення в організм щурів гідроген сульфід нівелювало різницю в коефіцієнтах маси органів та повертало його в діапазон статистичної похибки. Таким чином, штучно створений надлишок гідроген сульфід у організмі піддослідних щурів дозволяє знизити показники гострої токсичності кліндаміцину фосфату.

Ключові слова: кліндаміцину фосфат, гідроген сульфід, LD₅₀, щурі токсичність.

THE EFFECT OF DIFFERENT LEVELS OF THE BODY SATURATION WITH HYDROGEN SULFIDE ON THE TOXICITY OF LINCOSAMIDES

Taran I. V., Voloshchuk N. I., Grebeniuk D. I., Lozinska M. S., Nazarchuk O. A.

Abstract. The widespread use of antibiotics and the associated antibiotic resistance has led to the search for ways to modulate their effects. One such endogenous modulator is hydrogen sulfide. The aim of the study was to evaluate changes in clindamycin toxicity under normal and elevated levels of hydrogen sulfide in the body. The experimental study was performed on 104 adult white female rats that were divided into groups: group 1 (control); group 2 (clindamycin intravaginally); group 3 (clindamycin intravaginally on the background of excess background hydrogen sulfide); group 4 (clindamycin orally); group 5 (clindamycin orally on the background of excess background hydrogen sulfide). Acute toxicity of tested substances and their combinations was determined by the express method of T.V. Pastushenko. In addition, the internal organs were weighed and their mass coefficients were determined. The results of the study showed no toxic effects of clindamycin phosphate in groups 2 and 3. In contrast, in group 4 animals, the initial signs of toxic effects were observed at a dose of 1510 mg/kg. In group 5, this figure was 1910 mg/kg (higher by 23.1% compared with group 4). It was found that a single administration of the maximum possible dose of antibiotic intravaginally leads to minor changes in the mass ratio of internal organs, regardless of the background level of hydrogen sulfide. When administered orally, we recorded an increase in liver mass ratio by 26.8%, as well as an increase in this indicator in kidneys and thymus by 10.1% and 23.3%, respectively. Additional administration of hydrogen sulfide to rats eliminated the difference in weight organs and returned it to the range of statistical error. Thus, the artificially created excess of hydrogen sulfide in the body of experimental rats can reduce the acute toxicity of clindamycin phosphate.

Key words: clindamycin phosphate, hydrogen sulfide, LD₅₀, rats, toxicity.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 10.01.2021 року*