

УДК 619:615.015.4:618.19-002:636.22.28

Лучко И.Т., аспирант
Ивашкевич О.П., доктор ветеринарных наук, доцент
Иванов В.Е., кандидат ветеринарных наук, доцент

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ПРОТИВОМАСТИТНОГО ПРЕПАРАТА «БЕЛМАСТ»

Резюме

Установлено, что новый противомаститный препарат «Белмаст» не оказывает токсического, раздражающего и аллергенного действия на организм лабораторных животных.

Summary

It is established, that new preparation against a mastitis «Belmast» does not render toxic, irritating and allergenic action on an organism of laboratory animals.

Поступила в редакцию 24.09.2012 г.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современного высокопродуктивного молочного скотоводства является массовое проявление воспалительных процессов в молочной железе коров. При этом общая эпизоотическая обстановка крупных молочных ферм и комплексов показывает, что ведущая роль в возникновении этих заболеваний принадлежит патогенным и условно патогенным микроорганизмам, спектр которых непрерывно расширяется, а их вирулентность и устойчивость усиливаются. Причем мастит часто проявляется в виде смешанной инфекции и нередко приобретает септический характер [3].

В связи с этим в терапии больных маститом коров особое место отводится антимикробным препаратам, которые были бы более эффективными в лечении и, самое главное, не оказывали отрицательного влияния на качество молока, то есть были экологически безопасными и не имели сроков ожидания. Диапазон их выбора в настоящее время не достаточно широкий. Ни один из них не обладает универсальной способностью подавлять все виды возбудителей, вызывающих развитие воспалительного процесса в молочной железе коров, а также не оказывает выраженного иммуностимулирующего действия на организм больного животного. В связи с этим актуальной для ветеринарии является разработка новых средств, ме-

тодов лечения и профилактики мастита коров, которые не влияли бы отрицательно на качество молока и обладали высоким лечебным эффектом [1, 4].

К таким средствам можно отнести созданный в РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» экологически чистый противомаститный препарат «Белмаст», не содержащий антибиотиков и представляющий собой однородную, прозрачную жидкость желтого цвета, без осадка и запаха.

Целью данной работы явилось изучение фармако-токсикологических свойств нового противомаститного препарата «Белмаст».

МЕТОДИКА РАБОТЫ

Испытания препарата проводили в виварии и отделе патологии размножения животных РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» в соответствии с «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологически препаратов, применяемых в ветеринарии» [2].

Безвредность средства изучали на белых мышах при внутрижелудочном однократном введении в тест дозе 0,5 см³ (ГОСТ 28085-89).

Для определения острой токсичности экспериментального образца препарата «Белмаст» провели опыт на 20 белых крысах живой массой 195,0±5,0 г. В предварительном

опыте на 6 животных определяли предельно переносимую дозу препарата. По принципу аналогов сформировали 2 группы животных (опытная и контрольная), по три головы в каждой. Животным опытной группы вводили экспериментальный образец препарата «Белмаст» в максимальной дозе ($5,0 \text{ см}^3$) внутрь при помощи шприца с металлическим зондом. Поение и кормление проводили не ранее, чем через 3 часа после дачи препарата. Крысы контрольной группы получали изотонический раствор натрия хлорида в дозе $5,0 \text{ см}^3$. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней, учитывая общее состояние, поведение, прием корма и воды, регистрируя сроки их гибели. В связи с тем, что в предварительном опыте препарат не проявлял токсического действия, основной опыт по определению острой токсичности проводили методом «тест накопления». По принципу аналогов сформировали 2 группы (опытная и контрольная) белых крыс по 7 голов в каждой. Опытным крысам препарат вводили внутрь в дозе $5,0 \text{ см}^3$ трёхкратно с интервалом 2 часа. Поение и кормление проводили не ранее, чем через 3 часа после дачи препарата. Крысы второй группы служили контролем и получали изотонический раствор натрия хлорида в дозе $5,0 \text{ см}^3$. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней, учитывая общее состояние, поведение, прием корма и воды, регистрируя сроки их гибели.

Определение хронической токсичности препарата провели на 32 белых мышах массой $28,0 - 31,0 \text{ г}$. Животных разделили на 3 опытные и одну контрольную группы (по 8 голов в каждой). Препарат вводили ежедневно в течение 30 дней внутрь: мышам I группы – $1/50$, II – $1/25$, III – $1/10$ от максимальной переносимой дозы, установленной в остром опыте. Животным контрольной группы вводили стерильный физраствор в объеме $0,8 \text{ мл}$. Учитывали общее состояние мышей, аппетит, прием корма, динамику изменения массы тела (взвешивание провели в начале и конце опыта). Затем животных усыпили и провели патологоанатомическое вскрытие с целью выявления изменений во внутренних органах.

В опыте по определению местного раздражающего действия препарата «Белмаст» на кожные покровы использовали трех взрос-

лых кроликов массой $2,35 - 2,47 \text{ кг}$. У животных выстригали на спине шерсть (участки $2 \times 3 \text{ см}$). На правую сторону тела наносили препарат в количестве $0,1 \text{ см}^3$. Контролем служила левая сторона тела кролика, куда наносили в том же количестве дистиллированную воду. В начале и на протяжении всего опыта у животных учитывали местную температуру кожи и измеряли кутиметром толщину кожной складки. Реакция кожи регистрировалась через 1 и 16 часов после первичной однократной аппликации. Препарат и дистиллированную воду наносили на выстриженные участки кожи в течение 14 дней ежедневно с интервалом 24 часа и проводили оценку местного раздражающего действия.

В опыте по изучению раздражающего действия препарата на слизистые оболочки глаз использовали 3-х кроликов. В нижний конъюнктивальный свод правого глаза однократно вносили препарат в нативном виде по 2 капли. Контролем служил левый глаз – вносили по 2 капли физиологического раствора. При этом оттягивали внутренний угол конъюнктивального мешка, затем в течение 1 минуты прижимали слезно-носовой канал. Визуальное наблюдение за состоянием слизистой конъюнктивы глаз подопытных животных проводили ежедневно в течение двух недель, причем в течение первых восьми часов после инстилляций — ежечасно. Регистрировали проявление признаков раздражения слизистой оболочки (слезотечение, птоз, блефароспазм, инъектирование сосудов, набухание век и т.д.), их выраженность и длительность, обращали внимание на состояние век.

Сенсибилизирующую (аллергенную) способность «Белмаста» изучали на 10 клинически здоровых морских свинках живой массой $250-300 \text{ г}$. На выстриженный участок кожи размером $2 \times 3 \text{ см}$ ежедневно в течение 15 суток наносили препарат в количестве $0,1 \text{ см}^3$. Контрольным животным ежедневно в течение 15 суток наносили в той же дозе дистиллированную воду. После 14-дневного интервала с момента последней аппликации на выстриженные участки с противоположной стороны наносили разрешающую дозу соответственно препарата и воды в том же количестве. Наблюдение за животными проводили в течение 3-х дней. Учитывали общее клиническое состояние организма, а также

наличие на месте нанесения веществ эритемы, отека кожи, геморрагий и некроза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В предварительном опыте по определению острой токсичности установлено, что при однократном внутрижелудочном введении белым крысам препарата в максимально возможной дозе (5,0 см³) падежа не отмечено.

У животных не отмечали клинических признаков отравления, они были подвижны и адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

Результаты основного опыта по изучению острой токсичности препарата методом «тест накопления» представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения острой токсичности экспериментального образца комплексного противомаститного препарата на белых крысах

Группа	Кол-во животных	Средняя живая масса одной крысы, г	Доза					
			5,0 см ³		10,0 см ³		15,0 см ³	
			пало	%	пало	%	пало	%
Опыт	7	195,0±5,0	0	0	0	0	2	28,6
Контроль	7	195,0±5,0	0	0	0	0	0	0

После внутрижелудочного введения экспериментального образца препарата в дозе 5,0 и 10,0 см³ подопытные крысы в течение 15-дневного наблюдения оставались живыми. При использовании дозы 15,0 см³ (15000 мг) отдельные крысы сразу после введения препарата были сонливы, малоподвижны и менее охотно поедали корм, судорог и тремора не наблюдалось, в данной группе отмечалась гибель двух крыс (28,6%). У животных контрольной группы отклонений от физиологических значений не зарегистрировано.

При патологоанатомическом вскрытии павших крыс отмечена анемичность слизистой оболочки ротовой полости, кровенаполнение сосудов сердечной мышцы, печени, отдельные точечные кровоизлияния на эпикарде. Легкие, селезенка, почки, мочевой пузырь, желудочно-кишечный тракт, лимфатические узлы были без видимых изменений, желудок переполнен жидкостью.

Установлено, что максимально переносимая доза, не вызывающая гибели белых крыс, составляет 10,0 см³ (10000мг) или 51282 мг/кг (10000мг:0,195кг=51282мг/кг). Доза, вызвавшая гибель 28,6% животных, была 15,0 см³ (15000 мг) или 76923мг/кг (15000мг:0,195кг=76923мг/кг).

Через 15 дней после начала опыта остав-

шихся животных обеих групп усыпили, при патологоанатомическом осмотре изменений в паренхиматозных органах и желудочно-кишечном тракте не установлено.

Таким образом, согласно классификации веществ по степени воздействия на организм при внутрижелудочном введении крысам препарат относится к четвертой группе – малоопасным веществам (ГОСТ 12.1.00-76).

В опыте по определению хронической токсичности препарата на белых мышях установлено, что при внутрижелудочном введении его в течение 15 дней в дозах 1/10, 1/25 и 1/50 от максимально переносимой суточной дозы все мыши оставались живы. Не отмечено отклонений в клиническом состоянии мышшей, они адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду. Изменений со стороны кожного, волосяного покрова и цвета слизистых оболочек у животных не отмечено.

Результаты взвешивания показали, что средний прирост живой массы белых мышшей за 15 дней опыта при введении препарата в дозе от максимально переносимой 1/10, 1/25 и 1/50 составил соответственно 3,3 г (10,1%), 5,2 г (18,0%) и 4,2 г (13,8%), а в контроле – 3,8 г (12,3%), что свидетельствует об отсутствии токсичности препарата.

При определении раздражающего дейст-

вия препарата установлено, что его аппликация на выстриженные участки кожи спины кроликов в дозе 0,1 см³ в течение 14 дней не вызывала изменения общего состояния животных. Кожа в области нанесения препарата оставалась эластичной и естественной окраски. После инстилляций препарата на конъюнктиву правого глаза кроликов в начале опыта было отмечено незначительное слезотечение, которое прекращалось через 10–15 минут. Гиперемии, отечности, реакции сосудов склеры и роговицы не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии его раздражающего действия.

юнктиву правого глаза кроликов в начале опыта было отмечено незначительное слезотечение, которое прекращалось через 10–15 минут. Гиперемии, отечности, реакции сосудов склеры и роговицы не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии его раздражающего действия.

Таблица 2 – Динамика прироста живой массы белых мышей при определении хронической токсичности препарата «Белмаст»

Группа животных	Доза от максимально переносимой	Средняя масса мыши до опыта, г	Средняя масса одной мыши в конце опыта, г	Прирост живой массы	
				г	%
Опытная	1/10	29,2±0,2*	32,5±0,1*	3,3	10,1
Опытная	1/25	28,9±0,2*	34,1±0,2*	5,2	18,0
Опытная	1/50	30,4±0,1	34,6±0,2	4,2	13,8
Контроль (физраствор)	0,8 мл	30,9±0,2	34,7±0,1	3,8	12,3

Примечание – * достоверность по отношению к контролю P<0,001

Во время проведения опыта по определению сенсибилизирующей (аллергенной) способности препарата изменений общего состояния морских свинок не происходило, не отмечалось также раздражения кожных покровов. При нанесении разрешающей дозы препарата реакция кожи и организма животных была отрицательной, что свидетельствует об отсутствии сенсибилизации организма.

ВЫВОДЫ

При изучении токсикологических показателей препарата «Белмаст» установлено:

1 Максимально возможная для введения внутрь белым крысам доза препарата

«Белмаст», не вызывающая гибели животных в остром опыте, составляет более 51282 мг/кг, что позволяет отнести его к малоопасным веществам – IV группе по ГОСТ 12.1.007-76.

2 Не отмечено хронического токсического воздействия препарата «Белмаст».

3 Препарат не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаз кроликов и не вызывает аллергизацию организма при кожных аппликациях в опыте на морских свинках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мастит коров и меры его профилактики / А.А. Богуш, В.Е. Иванов, Л.М. Бородич. – Минск, ООО «Белпринт». – 2009. – 160с.
 2. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии: утв. Министерством сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь 16.03.07.– Минск: РУП «Институт

экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелеского», 2007. – 156 с.

3. Родина, А.И. Этиология и профилактика мастита у коров в условиях Краснодарского края / А.И. Родина // Труды. – Кубанский государственный аграрный университет, 1995 – №349. – С.85–90.

4. Infectious bovine mastitis caused by environmental organisms/ E.O. Costa [and others] // J.Vet. Med. B. – 1998. – №2. – P.65 – 71.