

Оценка острой пероральной токсичности лекарственного препарата «Мастигард®»

Кира Вадимовна Солодкова¹, Азамат Хазретович Шантыз¹, Людмила Михайловна Кашковская²

¹Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, г. Краснодар, Россия

²ООО «Нита-Фарм», г. Саратов, Россия

e-mail: solodkova@nita-farm.ru

Аннотация. Представлены параметры острой пероральной токсичности препарата «Мастигард®». Лекарственный препарат вводили внутривентрикулярно крысам в дозе 2000 мг/кг. В ходе исследования испытанная доза не вызвала признаков интоксикации и гибели животных. Физиологические показатели крыс оставались в пределах видовой нормы. Также не отмечали изменений в поведении животных, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. В результате аутопсии животных, после окончания наблюдения за ними, патологоанатомических изменений во внутренних органах и тканях не выявлено. Регулярный контроль массы тела крыс свидетельствовал о равномерных привесах всех опытных животных на протяжении 14 суток наблюдений, потерь массы тела во все периоды взвешивания не наблюдали. Таким образом, LD₅₀ препарата «Мастигард®» составляет более 2000 мг/кг. Препарат относится к 5-му классу токсичности согласно СГС и 4-му классу опасности (вещества малоопасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова: мастит; препарат «Мастигард®»; левофлоксацин; нозигептид; преднизолон; острая токсичность; крысы.

Для цитирования: Солодкова К. В., Шантыз А. Х., Кашковская Л. М. Оценка острой пероральной токсичности лекарственного препарата «Мастигард®» // Аграрный научный журнал. 2023. № 9. С. 112–115. [http: 10.28983/asj.y2023i9pp112-115](http://10.28983/asj.y2023i9pp112-115).

VETERINARY MEDICINE AND ZOOTECHNICS

Original article

Estimation of acute oral toxicity of the drug "Mastigard®"

Kira V. Solodkova¹, Azamat Kh. Shantyz¹, Lyudmila M. Kashkovskaya²

¹Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia

²LLC "Nita-Pharm", Saratov, Russia

e-mail: solodkova@nita-farm.ru

Abstract. The parameters of acute oral toxicity of Mastigard® are presented. The drug was introduced intragastrically to rats at a dose of 2000 mg/kg. During the study, the tested dose did not cause signs of intoxication and death of animals. Physiological parameters of rats remained within the species norm. Also no changes in the behavior of animals were noted, the reaction to tactile, pain, sound and light irritants was adequate. Autopsy of animals at the end of observation did not reveal pathological and anatomical changes in internal organs and tissues. Regular control of body weight of rats testified to uniform weight gain of all experimental animals during 14 days of observation, no body weight loss was observed during all periods of weighing. Thus, the LD₅₀ of Mastigard® is more than 2000 mg/kg. Mastigard® belongs to the 5th class of toxicity according to the GHS and the 4th class of danger (substances of little danger) according to GOST 12.1.007-76.

Keywords: mastitis; "Mastigard®"; levofloxacin; nosiheptide; prednisolone; acute toxicity; rats.

For citation: Solodkova K. V., Shantyz A. Kh., Kashkovskaya L. M. Estimation of acute oral toxicity of the drug "Mastigar". Agrarnyy nauchnyy zhurnal = The Agrarian Scientific Journal. 2023;(9):112–115. (In Russ.). [http: 10.28983/asj.y2023i9pp112-115](http://10.28983/asj.y2023i9pp112-115).

Введение. Наиболее распространенной патологией у коров молочных пород является мастит, на долю которого приходится около 49 % от общего числа заболеваний [2]. Развитие мастита у коров связано с действием патогенной микрофлоры (стафилококков, стрептококков, кишечной





палочки, протей и др.). В большинстве случаев микроорганизмы являются или непосредственным возбудителем, или осложняют течение заболевания [6, 7].

Целью любой терапии мастита является полное восстановление здоровья вымени, а именно элиминация возбудителя и активизация работы «противомикробных» факторов защиты вымени [3]. Так, схема лечения воспаления молочной железы складывается из этиотропной терапии и снижения воспалительной реакции, что способствует скорейшему восстановлению органа и улучшению молочной продуктивности. Лечение эффективно, когда противомаститные препараты содержат комбинацию антибиотиков, проявляющую синергизм и расширяющую антимикробную активность препарата.

Отечественная компания ООО «Нита-Фарм» разработала оригинальный препарат «Мастигард®» для лечения различных форм мастита, содержащий в качестве действующих веществ левофлоксацин, нозигептид и преднизолон. Комбинация действующих веществ, относящихся к группам фторхинолонов и пептидов, проявляет синергизм, который позволяет преодолевать резистентность бактерий и долгое время сохранять антимикробную активность препарата. Введение в его состав преднизолона позволило увеличить эффективность лечения, снижая время лечения сопутствующего воспаления. Известно, что эффективность лекарственного препарата выражается не только в клиническом эффекте (хотя его роль решающая), но и в безопасности применения.

Цель работы – оценка острой токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Мастигард®» на лабораторных животных.

Методика исследований. Исследования проводили на 6 самках белых аутбредных крыс массой 180–192 г, в возрасте 9–10 недель. Животных рандомно разделили на 2 опытные группы. Препарат вводили крысам внутрижелудочно с помощью зонда. Начальная доза лекарственного препарата в 1-й опытной группе (животные № 1, 2, 3) составила 2000 мг/кг по препарату из расчета максимально возможного объема внутрижелудочного введения крысе (1мл/100 г). Дозу для 2-й опытной группы (животные № 4, 5, 6) рассчитывали на основании полученных результатов после введения начальной дозы в 1-й группе. После введения препарата за животными устанавливали наблюдение в течение 14 суток [2]. В этот период крыс обследовали индивидуально после введения дозы в течение первых 4 ч постоянно, а затем периодически. Ежедневно наблюдали за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью. До введения препарата, а также на 1-е, 3-и 7, 11 и 14-е сутки опыта регистрировали массу тела животных. По завершении экспериментальной части исследования проводили эвтаназию животных для выявления структурных поражений органов и тканей, связанных с введением препарата.

Оценку острой пероральной токсичности лекарственного препарата проводили, опираясь на полученное значение LD_{50} [2], учитывая выживаемость крыс после введения препарата, наличие клинических признаков интоксикации, значения массы тела и результаты аутопсии.

Полученные цифровые значения массы тела крыс в установленные периоды подвергали статистической обработке с использованием коэффициента Стьюдента.

Результаты исследований. Внутрижелудочное введение крысам ($n = 3$) препарата «Мастигард®» в 1-й опытной группе в дозе 2000 мг/кг не вызвало их гибели. На основании полученного результата, во 2-й опытной группе ($n = 3$) повторно ввели препарат «Мастигард®» в дозе 2000 мг/кг, что также не вызвало гибели животных. Далее представлены обобщенные результаты наблюдения за время эксперимента в 1-й и 2-й опытных группах.

Общее состояние животных в ходе всего периода наблюдения было удовлетворительным, признаков интоксикации не установлено, окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме, частота и глубина дыхательных движений не изменены. Также не отмечали изменений в поведении животных, судороги отсутствовали, координация движений не была нарушена; реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. Динамика массы тела животных после введения препарата представлена на рис. 1.

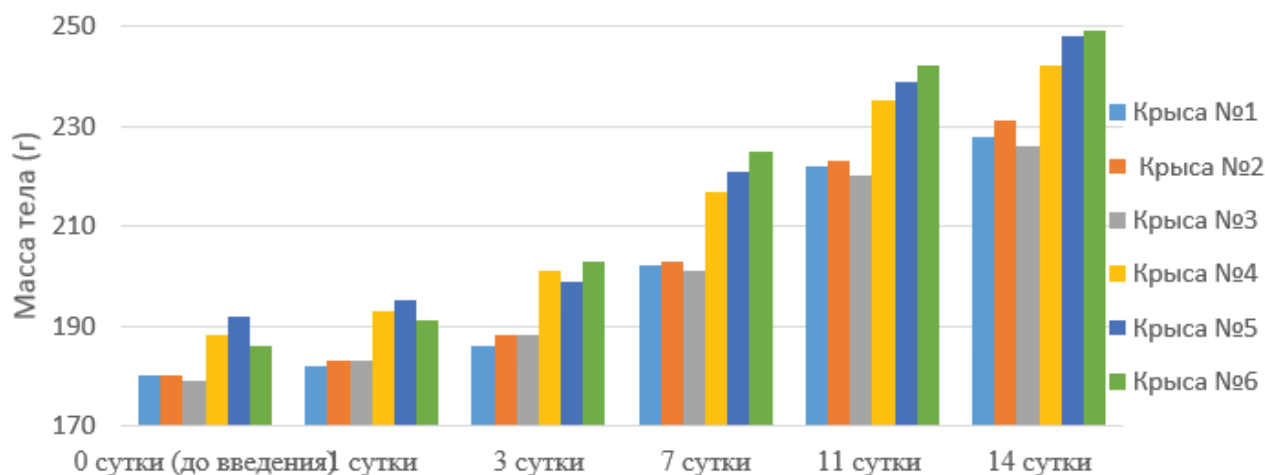


Рис. 1. Динамика массы тела животных в опыте по оценке острой пероральной токсичности препарата «Мастигард®», n = 6

В результате аутопсии животных [2], по окончании наблюдения за ними, было установлено, что положение внутренних органов грудной и брюшной полостей анатомически правильное: легкие воздушные, без уплотнений на ощупь, бледно-розовой окраски; сердечная мышца на разрезе однородная вишнево-коричневатой окраски и умеренно плотной консистенции, клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие; печень коричневого цвета, мелкозернистой структуры, края острые, ровные (рис. 2); селезенка темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции, края острые, пульпа на разрезе однородная без включений, видны мелкие сероватого цвета фолликулы; почки коричневатого цвета, поверхность гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая, граница мозгового и коркового вещества хорошо выражена, почечная лоханка визуально не расширена.



Рис. 2. Печень крысы в результате аутопсии

Результаты аутопсии показали, что патологоанатомических изменений во внутренних органах и тканях крыс не установлено.

Таким образом, испытанная доза не вызвала признаков интоксикации и гибели животных, регулярный контроль массы тела свидетельствовал о равномерных привесах всех опытных животных на протяжении 14 суток наблюдений.

Полученные результаты исследования сочетаются с данными других авторов, изучающих острую токсичность каждого из действующих веществ, входящих в состав лекарственного препарата «Мастигард®». Так, полученные значения класса опасности для действующих веществ при пероральном введении варьируют от 3-го до 4-го классов, согласно ГОСТ 12.1.007-76, что свидетельствует о высоком профиле безопасности [1, 4, 5, 8].



Заключение. Полученные нами результаты изучения острой токсичности лекарственного препарата «Мастигард®» позволяют сделать вывод, что LD₅₀ лекарственного препарата «Мастигард®» составляет 2000–5000 мг/кг, что соответствует 5-му классу токсичности согласно СГС и 4-му классу опасности (вещества малоопасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76. Это подтверждает безопасность его применения в клинической ветеринарной практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Изучение острой токсичности субстанции левофлоксацина гемигидрат при различных путях введения в организм / Е. К. Власенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 20. С. 15–16. DOI:10.15829/1728-8800-2021-1S.
2. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
3. Осколкова М. В., Кузьмина Э. В. Этиология мастита и его взаимосвязь с гинекологическими заболеваниями крупного рогатого скота // Известия Оренбургского аграрного университета. 2014. № 4. С. 86–88.
4. Романова Е. В. Токсикологическая оценка препарата ветеринарного «Мультиомицин 1%» // Ученые записки УО ВГАВМ. 2017. Т. 53. Вып. 4. С. 47–50.
5. Fish D. N., Chow A. T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // Clin. Pharmacokinet. 1997. No. 32. P. 101–119.
6. Isolation and antibiogram of Staphylococcus, Streptococcus and Escherichia coli isolates from clinical and subclinical cases of bovine mastitis / N. N. Mohanty et al. // Vet. World. 2013. No. 6. P. 739–743.
7. Royster E., Wagner S. Treatment of mastitis in cattle // Veterinary Clinics: Food Animal Practice. 2015. Vol. 31. No. 1. P. 17–46.
8. Tonelli G. Acute toxicity of corticosteroids in the rat // Toxicology and Applied Pharmacology. 1966. No. 8(2). P. 250–258.

REFERENCES

1. Study of acute toxicity of levofloxacin hemihydrate substance at different routes of administration / E. K. Vlasenko et al. *Cardiovascular therapy and prophylaxis*. 2021;20:15–16. DOI:10.15829/1728-8800-2021-1S. (In Russ.).
2. Mironov A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif and K; 2012. 944 с. (In Russ.).
3. Oskolkova M. V., Kuzmina E. V. Etiology of mastitis and its relationship with gynaecological diseases of cattle. *Izvestiya Orenburgskogo agrarian university*. 2014;(4):86–88. (In Russ.).
4. Romanova E. V. Toxicological evaluation of the veterinary drug “Multiomycin 1%”. *Scientific notes of the UE VGAVM*. 2017;53;4:47–50. (In Russ.).
5. Fish D. N., Chow A. T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet*. 1997;(32):101–119.
6. Isolation and antibiogram of Staphylococcus, Streptococcus and Escherichia coli isolates from clinical and subclinical cases of bovine mastitis / N. N. Mohanty et al. *Vet. World*. 2013;(6):739–743.
7. Royster E., Wagner S. Treatment of mastitis in cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 2015;31(1):17–46.
8. Tonelli G. Acute toxicity of corticosteroids in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1966;8(2):250–258.

Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 13.02.2023; принята к публикации 27.02.2023.

The article was 07.02.2023; approved after reviewing 13.02.2023; accepted for publication 27.02.2023.

