

**Сачук Р.М.**, к.вет.н., старший дослідник,  
професор кафедри екології, географії та туризму  
Рівненський державний гуманітарний університет  
**Стравський Я.С.**, д.вет.н., с.н.с.,  
старший викладач кафедри медичної біології  
Тернопільський національний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського  
**Кацараба О.А.**, к.вет.н., доцент кафедри акушерства,  
гінекології та біотехнології відтворення тварин  
імені Г.В. Зверєвої  
Львівський національний університет ветеринарної  
медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького

## БЕЗПЕЧНІСТЬ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ У СКОТАРСТВІ ПРИ ОРГАНІЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ МОЛОЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ

*У статті представленні результати експериментів щодо визначення безпечності розробленої нової препаративної форми цефалоспоринових препаратів (діюча речовина цефтіофура гідрохлорид) при лікуванні корів, хворих на ендометрит. Даний препарат не виділяється з молоком і може бути рекомендований для застосування у молочному скотарстві при виробництві органічної продукції. Розроблений препарат "Цефтіозол" за ступенем небезпечності належить до IV класу – малотоксичні речовини.*

**Ключові слова:** цефалоспорин, органічна продукція, ступінь небезпечності, токсичність, фактори впливу

У високорозвинених країнах вимоги до якості молока відповідають високим стандартам безпеки. Основними нормативними показниками для його оцінки є бактеріальна забрудненість, рівень вмісту соматичних клітин, наявність антибіотиків й інших інгібуючих речовин [1].

Серед хвороб корів особливе місце займають акушерсько-гінекологічні патології інфекційної етіології: запалення молочної залози – мастити та запалення матки – ендометрити. Вони обумовлюють зниження молочної продуктивності поголів'я, мають вплив на якість молока та його технологічні властивості, викликають розлад відтворної функції і передчасне вибракування тварин. Тому при виробленні стратегії лікування акушерсько-гінекологічної патології в корів у контексті виробництва органічної продукції важливе місце займають антибактеріальні препарати, які не виділяються з молоком. До таких препаратів відносяться високоактивні антибіотики нового покоління – цефалоспорини. На даний момент цефалоспорини – один із найбільш чисельних класів антибіотиків зі значним рядом препаративних форм [2].

Завдяки високій ефективності та низькій токсичності вони знайшли широке застосування як в медицині, так і ветеринарії. Одним із представників класу є цефтіофура гідрохлорид, що спеціально розроблений для лікування захворювань молочної залози, запальних процесів статевих органів великої рогатої худоби. З його позитивних властивостей підвищена активність щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій і здатність не виділятися з молоком [7].

Тому метою роботи стала розробка та вивчення показників безпечності нової препаративної форми цефтіофура гідрохлориду – аерозольного внутрішньоматкового засобу – "Цефтіозол".

**Матеріали та методи.** Проаналізувавши етіопатогенетичні та клінічні фактори розвитку захворювань молочної залози та післяродових внутрішньоматкових інфекцій в тварин, для забезпечення ефективної комплексної терапії обрано фармацевтичну композицію у вигляді аерозолю для внутрішньоматкового застосування. Клінічний ефект досягається синергізмом основної діючої речовини – цефтіофура гідрохлориду та ексципієнтів. Розробник препарату ТОВ "ДЕВІЕ" (сmt. Літин, Україна).

Для ідентифікації та кількісного визначення цефтіофура гідрохлориду використовували методи фармакопейного аналізу за вимогами ДФ України [3].

Експериментальні, доклінічні та клінічні дослідження проведені відповідно до законодавчої і нормативно-правової бази доказової ветеринарної медицини [4; 5, 6, 7].

**Результати й обговорення.** Встановлено, що препарати на основі цефтіофуру можна застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій лактуючим тваринам без обмежень. Це досягається у разі того, що при використанні рекомендованого дозування (1 мл на 50 кг маси тіла) упродовж 5-ти днів терапевтична концентрація препарату в органах, тканинах і біологічних рідинах не перевищує нормативів, встановлених нормативно-правовими актами щодо залишкових кількостей інгібуючих речовин у молоці. При цьому МК90 (мінімальна інгібуюча концентрація (in vitro), яка інгібує 90 % штамів досліджуваних мікроорганізмів) цефтіофуру становила 0,5 мкг/мл для *E. coli* і 0,125 мкг/мл для *A. pyogenes* та *F. necrophorum*. Це підтверджується дослідженнями препаратів на основі цефтіофуру для парентерального введення за лікування бактеріальних інфекцій, проведеними як в Україні, так і за кордоном [8].

При обґрунтуванні складу нової фармацевтичної композиції «Цефтіозол» на основі оригінальної субстанції цефтіофуру гідрохлорид, враховано літературні дані, власний практичний досвід та результати токсикологічних досліджень. На лабораторних тваринах досліджено гостру і хронічну токсичність і алергізуючу дію. За одноразового нанесення препарату на оголені ділянки шкіри у дозі 2,0 мл/см<sup>2</sup> не встановлено видимих змін у клінічному стані кролів та змін шкіри у місці нанесення препарату (почервоніння, набряків, потовщення шкірної складки та больової реакції) протягом терміну спостереження. Отже, подразнювальна дія на шкіру – відсутня. У кон'юнктивальних пробах "Цеф-

тіозол” не мав подразнювальної дії на слизову оболонку очей, очевидна реакція кон’юнктиви – відсутня, що відповідає 0 балам за шкалою оцінки. Подразнювальна дія на слизову оболонку ока – відсутня.

Введення препарату “Цефтіозол” протягом 21 доби в дозах 1/250 (0,1 мл/кг маси тіла); 1/50 (0,5 мл/кг маси тіла) і 1/25 (1,0 мл/кг маси тіла) від максимально введеної не виявило істотного впливу на нервову систему білих мишей, не спричиняло гемо-, гепато- та нефротоксичної дії, хоча за 10-тикратної дози, відзначали, у порівнянні з контролем, підвищення вмісту сечовини на 10,9 % ( $p \leq 0,05$ ) і активності специфічних для печінки ензимів АлАТ та АсАТ – на 30,1 % і 10,8 % ( $p \leq 0,05$ ), відповідно, проте середні значення цих показників не перевищували верхніх меж норми для даного виду і відновлювалися до контролю через 14 діб після припинення введення препарату.

За умов визначення хронічної токсичності препарату “Цефтіозол” (1/250 (0,1 мл/кг маси тіла); 1/50 (0,5 мл/кг маси тіла) і 1/25 (1,0 мл/кг маси тіла) від максимально введеної) на білих щурах (30-ти добове щоденне пероральне введення) не спостерігали відхилень у поведінці дослідних тварин упродовж експерименту. Надходження препарату в організм щурів у 10-тикратній дозі призводило до вірогідного зниження концентрації загальних протеїнів на 4,3 % і активності АлАТ – на 5,1 % поряд з підвищенням активності ЛФ на 11,7 % і АсАТ – на 9,9 %, концентрації глюкози, сечовини і креатиніну на 10,2; 5,2 і 20,4 % відповідно. Слід зазначити, що коливання біохімічних показників сироватки крові щурів не виходили за межі референтних рівнів, що свідчить про активізацію адаптаційних функцій організму у відповідь на дію препарату та відсутність токсичної дії.

Отже, експериментальною оцінкою біологічних властивостей “Цефтіозол” при введенні у шлунок, внутрішньо-очеревно і підшкірно, встановлено, що препарат належить до IV класу токсичності, тобто відноситься до малотоксичних речовин згідно СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76.

Проведені експериментальні доклінічні дослідження препарату дозволили проводити його клінічне випробування на продуктивних тваринах.

**Висновки.** 1. Доклінічними дослідженнями встановлено, що застосування препарату “Цефтіозол” не впливає на поведінкові реакції та фізіологічні показники лабораторних тварин. Препарат “Цефтіозол” не чинить місцевої токсичної і подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки кролів. Розроблений препарат “Цефтіозол” за ступенем небезпечності належить до IV класу – малотоксичні речовини. 2. Препарат ефективний для лікування захворювань корів, не виділяється з молоком і може бути рекомендований для лікувально-профілактичних заходів згідно вимог GMP, GLP і НАССР, що є обов’язковою передумовою виробництва органічної продукції.

#### Список використаних джерел

1. Zwald A.G., Ruegg P.L., Kaneene J.B. et al. Management practices and reported antimicrobial usage on conventional and organic dairy farms. *J Dairy Sci* 87: 191-201, 2004.
2. Сотников В.В. Использование антибиотиков цефалоспоринового ряда <http://www.msd-animal-health.ru/publications/2010-11-17.aspx>.
3. Державна Фармакопея України. ДП “Науково-експертний фармакопейний центр”. Харків: РІГЕР, 2001. 556 с.
4. Закон України “Про ветеринарну медицину” від 25 червня 1992 р. №2498-ХІІ (зі змінами і доповненнями).
5. Косенко М.В., Малик О.Г., Коцюмбас І.Я. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації. К., 1997. 34 с.
6. Коцюмбас І.Я., Малик О.Г., Патерега І.П. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. За редакцією І. Я. Коцюмбаса. Львів : Тріада плюс, 2006. 360 с.
7. Meeuwse D.M., Kausche F.M., Hallberg J.W. Effectiveness of a single intramuscular dose of ceftiofur hydrochloride for the treatment of naturally occurring bacterial swine respiratory disease. *J. of Swine Health and Prod.* 2006. Vol. 5-6. P. 302–306.
8. Cristillo A.D., Bristow C.C., Torrone E. et al. (2019). Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae: Proceedings of the STAR Sexually Transmitted Infection-Clinical Trial Group Programmatic Meeting. *Sexually transmitted diseases.* – 2019. Vol. 46.3: P. 18.

УДК 63:631.872:631.895

**Швиденко І.К.**, к.с.-г.н, завідувач лабораторії радіоекології аграрних і лісових екосистем Інституту агроекології і природокористування НААН  
**Василенко М.Г.**, д.с.-г.н., с.н.с., пр.н.с. лабораторії радіоекології аграрних і лісових екосистем Інституту агроекології і природокористування НААН  
**Райчук Л.А.**, к.с.-г.н., ст.д., завідувач відділу радіоекології і дистанційного зондування ландшафтів Інституту агроекології і природокористування НААН

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЯТОРІВ РОСТУ РОСЛИН ТА ОРГАНО-МІНЕРАЛЬНИХ ДОБРИВ НА ПОСІВАХ ЦУКРОВОГО БУРЯКА В УМОВАХ ЛІСОСТЕПУ УКРАЇНИ

*Вивчено ефективність застосування регуляторів росту рослин та органо-мінеральних добрив на посівах цукрових буряків, які вирощують на чорноземах малогумусних. Доведено позитивний вплив регуляторів росту рослин на урожайність, вміст цукру та зниження надходження важких металів у коренеплоди цукрових буряків.*

**Ключові слова:** регулятори росту рослин, Емістим, Гумісол, Костим, Добродій, цукрові буряки, урожайність, важкі метали.