

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО ПРОТИМАСТИТНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СПОЛУК ЙОДУ

**Березовський Андрій Володимирович**

доктор ветеринарних наук, професор  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0000-0002-5825-9504  
bav13@meta.ua

**Довбня Артем Олександрович**

аспірант  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0000-0003-1010-8448  
dovbnya1996@ukr.net

*Мастит корів завдає значної шкоди аграрній галузі в усьому світі. Мастит призводить до зниження якості та безпеки молока, що може призвести до потенційної загрози для здоров'я споживачів. Розробка новітніх препаратів для лікування корів від маститу є одним із пріоритетних завдань ветеринарної медицини. Одним із перспективних напрямків створення протимаститних препаратів є створення препаратів на основі сполук йоду, що запобігає виникненню резистентності мікроорганізмів. У статті наведено дані щодо вивчення токсичності експериментального протимаститного препарату для застосування коровам у післяродовому періоді. Дослідження проводились на базі лабораторії «Інноваційних технологій та безпечності та якості продукції тваринництва» та «Ветеринарної фармації» кафедри ветеринарної експертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки та якості продукції тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету. Дослідження нового протимаститного препарату проводили за методикою, викладеною в посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів».*

*На першому етапі дослідження токсичності препарату вивчали його токсичну дію на організм тварин в умовах короточасного впливу з отриманням даних про летальні дози та концентрації. При одноразовому введенні препарату визначали параметри токсичності та симптоми гострого отруєння. На другому етапі дослідження визначали хронічну дію препарату на показники гомеостазу дослідних щурів. Наведено дані щодо розрахунку параметрів летальної дози сірки на білих щурах за допомогою розрахунків за двома методами Г. Першина та Г. Кербера. Також наведено дані щодо визначення показників хронічної токсичності нового експериментального препарату, призначеного для лікування та профілактики маститу корів у післяродовому періоді. При розрахунку середньої смертельної дози експериментального протимаститного препарату за методиками Г. Першина та Г. Кербера отримано однакові результати – 1670 мг/кг маси. В результаті досліджень встановлено, що за показниками токсичності препарат відноситься до третього класу небезпеки (сполуки середньої небезпеки). Розробка нового препарату для боротьби з маститом у післяродовому періоді, що забезпечує ефективний контроль мікрофлори, що викликає мастит великої рогатої худоби. Застосування даного препарату забезпечить ефективну профілактику та лікування маститу великої рогатої худоби в післяродовому періоді.*

**Ключові слова:** мастит корів, гостра та хронічна токсичність, фармакологічні властивості, лікування, профілактика.

DOI <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.2>

**Вступ (Introduction).** Молочні продукти, особливо молоко, є одними з найважливіших джерел їжі для більшості населення світу, в тому числі і в Україні. Зростання світового попиту на молочну продукцію зумовлює необхідність збільшення середнього надою молока на корову (Lucy, 2001). Збільшення надоїв стало результатом генетичного відбору, а також покращення годівлі корів і управління ними. Однією з найбільших проблем, які впливають на високі надої молока, є погане здоров'я вимені, особливо, якщо це виникає через мастит (De Vliegher et al., 2003).

Мастит великої рогатої худоби є одним з найпоширеніших і найдорожчих захворювань молочних корів у всьому світі (Dahl et al., 2018). Захворювання корів на мастит негативно впливає на показники виробництва молока і супроводжується значними фінансовими

втратами через зниження кількості та якості виробленого молока (Halasa et al., 2007). Перебіг субклінічного маститу супроводжується збільшенням кількості соматичних клітин в молоці (Sánchez-Macías et al., 2019).

На виникнення, розвиток і перебіг маститів впливають різні фактори, в тому числі параметри мікроклімату (Шкромада та ін., 2019), технологічні параметри доїння (Aliiev et al., 2022) тощо.

В етіології маститу в основному (70%) беруть участь бактеріальні збудники. Крім того, до інших причин (30%) належать неінфекційні агенти, такі як фізичні травми, механічні uszkodження залози тощо (Bradley & Green, 2002). Повідомляється, що понад 135 видів бактерій пов'язані з маститом великої рогатої худоби, але 20 різних патогенних бактерій найчастіше виявляються при маститі молочних тварин (De Vliegher et al., 2003). Більшість випадків

мастити мають бактеріальне походження, причому коліформні бактерії є одними з небагатьох домінуючих збудників (Stevens et al., 2016). До коліформ, які часто причетні до виникнення, відносяться *Escherichia coli*, види *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. та *Citrobacter* spp. (Asmare & Kassa, 2017; Heikkilä et al., 2017; Saidani et al., 2018). Збудник *E. coli* причиною понад 80,0 % випадків коліформного маститу (Ali et al., 2016; Yang et al., 2020).

Як правило, для лікування худоби від маститу використовуються антимікробні засоби (Vakkamäki et al., 2017). У молочних тварин мастит і репродуктивні розлади є одними з найважливіших причин частого та тривалого використання протимікробних препаратів. Як правило, лікування тварин від маститу триває довше через рецидив і нездатність вплинути на ті бактерії, які стійкі до широкого спектру антимікробних засобів (Holko et al., 2019). Лікування тварин від маститу має бути максимально ефективним і швидким; однак у всьому світі спостерігається стрімке зростання поширеності мультирезистентних бактерій (Hadzevych et al., 2019). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ефективна система моніторингу антимікробної резистентності різних бактеріальних патогенів терміново потрібна на національному рівні для виконання вимог міжнародних стандартів (WHO, 2014). Дані про поширеність маститу великої рогатої худоби та знання збудників маститу є важливими для визначення стратегій профілактики та контролю, а також для прийняття і розробки відповідних терапевтичних протоколів (Bradley & Green, 2002).

Громадське здоров'я потенційно знаходиться під загрозою, оскільки з маститом можуть передаватися зоонози та хвороби, пов'язані з харчовими токсинами. З цієї причини пряме споживання сирого молока не рекомендується через високу ймовірність зараження мікроорганізмами від корів, пасовищ, доїльного апарату та тари (Bhat et al., 2017). Отже, пастеризація молока є обов'язковою умовою для забезпечення його безпеки, а також для продовження терміну зберігання (Abdullah et al., 2019).

Першою лінією захисту вимені від зовнішніх патогенів є сосок корови. Він відкривається і закривається сфінктером, що складається з гладких м'язів, який служить бар'єром для запобігання проникнення в канал патогенних мікроорганізмів і запобігає витоку молока. Сосковий канал вистелений багатошаровим плоским епітелієм, який утворює кератин для заповнення каналу від 30 хвилин до двох годин після доїння. Цей проміжок часу під дією різних факторів може змінюватися, створюючи потенційну можливість для бактерій, що знаходяться поблизу отвору проникнути в канал соска (Burvenich et al., 2003).

Кератин складається з жирних кислот і волокнистих білків. Після того, як патогени потрапляють у канал соска, фіброзні білки електростатично зв'язуються з патогенами, змінюють їх клітинні стінки, і таким чином роблять їх більш чутливими до осмотичного тиску. Нездатність підтримувати осмотичний тиск викликає лізис клітинних мембран і загибель клітин (Burvenich et al., 2003; Caruso et al., 1992).

Рівень захисту кінця соска від патогенів залежить від кількох конкретних фізичних і фізико-хімічних факторів, включаючи, серед іншого, довжину та ширину каналу

соска, кількість присутнього кератину та молочність, що вимірюється піковою швидкістю потоку. Бактеріальні збудники, здатні проникати через отвір каналу та виходити з-під антибактеріальної дії кератину, викликаючи хвороботворний процес у молочній залозі (Tančin et al., 2014).

На сьогоднішній день на фармакологічному ринку представлені ряд засобів для лікування та профілактики маститу корів в післяродовий період. На нашу думку, окремої уваги заслуговують препарати для проведення ефективної санації сосків вимені на йодній основі. Препарати на основі йоду утворюють плівку, яка виконує функцію запобігання потрапляння патогенної мікрофлори в вим'я. Препарати, на основі цієї речовини мають такі торгові назви Gralan Gel, Скінлайф-Йод, Gralan PVP, Дейрі Біодип. До складу зазначених препаратів можливе додавання інших допоміжних речовин, які володіють регенеруючими властивостями (ланолін, алантоїн), пом'якшувальними властивостями (поліпропіленгліколь, гліцерин), а також протизапальними властивостями (метилсаліцилат) (11).

Виходячи з вище вищевикладеного, на нашу думку, є актуальною та перспективною розробка вітчизняного препарату для лікування корів від маститів післяродовий період на йодній основі.

**Матеріали і методи досліджень (Materials and Methods).** Дослідження проводились на базі лабораторії «Інноваційні технології та безпеки і якості продуктів тваринництва» та «Ветеринарна фармація» кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Дослідження нового протимаститного препарату проводили згідно з методиками, які викладені в посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І.Я. та ін., 2006).

На першому етапі дослідження токсичності препарату вивчали його токсичну дію на організм тварин за умов короткотривалого впливу з отриманням даних про смертельні дози й концентрації. При одноразовому введенні препарату проводили визначення параметрів токсичності й симптомів гострого отруєння.

Досліди з визначення гострої токсичності протимаститного препарату проводили за допомогою внутрішньошлункового введення його розчинів білим щурам віком 2 місяці. Попередньо протягом 4 годин тварин не годували. Розчини препарату вводили безпосередньо в шлунок за допомогою шприца з канюлею. Дозу препарату розраховували по діючій речовині на 1 кг маси тіла.

Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин у дозі 50 мм<sup>3</sup> на 1 кг маси. Після введення препарату спостереження за лабораторними тваринами проводили протягом двох тижнів. При цьому проводили оцінку загального стану дослідних тварин, їх живу вагу, акт дефекації, стан сечовиділення, зміни в поведінкових реакціях, інтенсивність споживання води та корму, стан слизових оболонок та шерстного покриву, зміни в ритмі і частоті дихання, перебіг токсичної дії, час загибелі тварин, погіршення або покращення загального стану.

Для встановлення токсичності визначали  $DL_{50}$  за методами Г. Кербера (1931) та Г. Першина (1950).

Для визначення  $DL_{50}$  протимаститного препарату використовували метод Г. Першина (1950), розрахунок по якому проводили за формулою (1):

$$DL_{50} = \frac{\Sigma [(a + b) \cdot (m - n)]}{200}$$

де:

a і b – величини суміжних доз;

m і n – відповідні цим дозам частоти смертельних наслідків у відсотках.

Для визначення показника  $DL_{50}$  протимаститного препарату використовували метод Г. Кербера (1931), що визначали за формулою (2):

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma (z \cdot d)}{m}$$

де:

$DL_{100}$  ( $DE_{100}$ ) – доза речовини, яка вивчається й викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або в котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз;

m – число тварин у кожній групі.

**Результати (Results).** На першому етапі для визначення діапазону доз експериментального протимаститного препарату було сформовано п'ять груп лабораторних тварин, кожна з яких містила по три голови. Для визначення орієнтованої дози експериментального протимаститного препарату застосували декілька доз: 500, 1000, 2000, 3000, 4000 мг розчину препарату на 1 кг ваги (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати дослідження гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам**

№ групи досліду	Дози препарату, мг/кг маси	Загинуло / вижило, тварин
1	500,0	0/3
2	1000,0	0/3
3	2000,0	3/0
4	3000,0	3/0
5	4000,0	3/0

Враховуючи отримані результати, що дози експериментального протимаститного препарату між повним виживанням і повною загибеллю групи дослідних тварин коливалась в межах 1000–2000 мг/кг. Саме з цим діапазоном проводили більш детальні дослідження щодо визначення середньої летальної дози.

Для цього дослідним щурам (11 груп по 5 голів) вводили експериментальний протимаститний препарат з шагом 100 мг/кг починаючи з дози 1000 мг/кг до дози 2000 мг/кг маси тіла (табл. 2).

Аналізуючи дані, що наведені в таблиці, визначили, що токсичний вплив експериментального протимаститного препарату на білих щурів відмічається при введенні в дозі від 1400 мг/кг. Зі збільшенням дози препарату збільшується загибель дослідних тварин, і коли дозування досягло 2000 мг/кг.

На першому етапі визначення параметрів гострої токсичності проводили за методом Г. Першина (табл. 3).

Таблиця 2

**Визначення гострої токсичності препарату експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам**

Показник	Група тварин										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Доза препарату, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Загинуло тварин	0	0	0	0	1	1	2	3	3	4	5
Вижило тварин	5	5	5	5	4	4	3	2	2	1	0

Таблиця 3

**Визначення гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні щурам за Г. Першином**

Дози засобу, мг/кг маси	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Результати, що спостерігалися, загинуло /вижило тварин	0/5	0/5	0/5	0/5	1/4	¼	2/3	3/2	3/2	4/1	5/0
Відсоток тварин, які загинули	0	0	0	0	20	20	40	60	60	80	100
a + b	1000	2100	2300	2500	2700	2900	3100	3300	3500	3700	3900
m – n	0	0	0	0	20	0	20	20	0	20	20
(a + b) · (m – n)	0	0	0	0	54000	0	62000	66000	0	74000	78000

$$DL_{50} = \frac{\Sigma[(a + b) \cdot (m - n)]}{m} = \frac{0 + 0 + 0 + 0 + 54000 + 0 + 62000 + 66000 + 0 + 74000 + 78000}{200} = \frac{314000}{200} = 1670$$

Розрахунок середньосмертельної дози за методом Г. Першина дозволив отримати показники експери-

ментального протимаститного препарату, що склали 1670 мг/кг ваги.

На другому етапі досліджень для визначення середньосмертельної дози експериментального протимаститного препарату використовували метод Г. Кербера (1931) (табл. 4).

Таблиця 4

**Визначення гострої токсичності експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за Г. Кербером**

Дози засобу, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Вижило тварин	5	5	5	5	4	4	3	2	2	1	0
Загинуло тварин	0	0	0	0	1	1	2	3	3	4	5
Z	0	0	0	0	0,5	1,0	1,5	2,5	3,0	3,5	4,5
D	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z d	0	0	0	0	50	100	150	250	300	350	450

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(z d)}{m} = \frac{2000}{0 + 0 + 0 + 0 + 50 + 100 + 150 + 250 + 300 + 350 + 450} = 1670$$

Виходячи з отриманих даних середньосмертельної дози експериментального протимаститного препарату при введенні в шлунок білим щурам за Г. Кербером (1931), визначено, що  $DL_{50}$  становить 1670 мг препарату на 1 кг маси тварини.

При проведенні розтину білих щурів, які загинули від гострого отруєння відмічали гіперемією та набряк слизової оболонки шлунку й кишечника, застійні явища в легенях серці та печінці, збільшення селезінки.

В подальшому проводили визначення субтоксичної дози експериментального протимаститного препарату.

Спостереження за дослідними тваринами дозволили встановити, що через три години після введення експериментального протимаститного препарату через зонд у шлунок в субтоксичній дозі відмічали явища задухи та пригнічення центральної нервової системи. Задавання експериментального протимаститного препарату в субтоксичній дозі спричиняла загибель більшості дослідних тварин протягом першої доби.

У тварин що залишилися живими відмічали явища пригнічення рухової активності протягом наступних 24–72 год. Дослідні тварини змінювали свої поведінкові реакції які проявлялися зниженням агресивності та реактивності, збудженості, рухової активності, зменшення частоти дихання, зниженням реакції на дотик і больові подразнення (табл. 5).

Після розтину загіблених білих щурів були встановлені наступні зміни: печінка мала гладеньку й блискучу

Таблиця 5

**Вплив субтоксичної дози експериментального протимаститного препарату при внутрішньошлунковому введенні на загальні функціональні показники дослідних щурів**

Показники	Час спостереження, год.		
	6	24	72
Реакції в поведінці: агресивність збудженість реактивність рухова активність	-2 -1 -1 -2	-1 -1 -0 -1	0 0 0 0
Нервово-м'язові реакції: реакція на больові подразнення сила хватки судоми при ході тремор	-1 -1 -1 0	0 0 0 0	0 0 0 0
Вегетативні реакції: кількість фекальних мас колір сечі колір слизових оболонок консистенція фекальних мас розмір зіниці стан шерстяного покриву частота дихання частота сечовиділення частота скорочення серця	незначне збільшення без змін без змін напіврідка без змін без змін сповільнена без змін без змін		

Примітки: 0 – ефект відсутній; «-» – гальмування ефекту

поверхню, черевна порожнина має гладенькі, блискучі, дещо зволожені стінки; парієнтальна та вісцеральна плевра має гіперемійований вигляд; спайок та випотів на ній не виявлено; легенева тканина рожевого кольору, кровонаповнена, потовщення відсутні, еластичної консистенції; зміни в навколосерцевій сумці й серці не відмічались. Крім цього відмічали розширення венонних синусів та коронарних судин, їх гіперемію; також відмічали розширення піальних судин головного мозку, що відповідає гіпоксичному стану.

При проведенні подальших спостережень протягом 14 діб за лабораторними тваринами, що в них відмічали ознаки загальної інтоксикації (загальне пригнічення, тремор м'язів, скупченість).

**Обговорення (Discussion).** Мастити є однією з головних економічно значущих проблем молочного скотарства, що негативно впливають на якість молока (Gonçalves et. al., 2018; Lakew et. al., 2019; Paliy et. al., 2021). Найбільш часто мастити викликаються бактеріальною мікрофлорою в різних асоціаціях (Bobbo et. al., 2017). Науковці приділяють значну увагу розробкам засобів профілактики та лікування маститів (Zigo et. al., 2019). На сьогоднішній день одним з перспективних напрямків розвитку протимаститних препаратів є розробка новітніх засобів на основі сполук йоду (16), так як питання антибіотикорезистентності викликає постійне занепокоєння споживачів (Hadzevych et. al., 2019). На ринку України представлені препа-

рати на основі сполук йоду іноземного виробництва, які вже використовуються в молочному скотарстві, тому перспективним є створення вітчизняного препарату. В результаті проведених досліджень визначена гостра та хронічна токсичність експериментального протимаститного препарату, яка склала 1670 мг/кг ваги. Розрахунок середньосмертельної дози був проведений двома методами за Г. Першиним та Г. Кербером, результати цих розрахунків співпало, що свідчить про достовірність отриманого результату. Використання даного препарату дозволить забезпечити ефективне профілактику і лікування при маститах великої рогатої худоби в післяродовий період. Отримані нами дані свідчать, що досліджений препарат відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

**Висновки (Conclusions).** Таким чином, при розрахунку середньо смертельної дози експериментального протимаститного препарату за допомогою методами Г. Першина та Г. Кербера отримані однакові результати – 1670 мг/кг ваги. Згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності експериментальний протимаститний препарат при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

**В перспективі** планується дослідити алергічні властивості та запровадити у виробництво новий комплексний препарат для з маститами корів в лактаційній період на основі сполук йоду.

#### **Бібліографічні посилання:**

1. Abdullah, S.N., You, K.Y., Hisham Khamis, N., Chong, C.Y. (2019). Modeling the Dielectric Properties of Cow's Raw Milk under Vat Pasteurization. *Prog. Electromagn. Res.*, 84. 157–166. URL: <https://doi.org/10.2528/PIERM19052202>
2. Ali, T., Ur Rahman, S., Zhang, L., Shahid, M., Zhang, S., Liu, G., et al. (2016). ESBL-producing *Escherichia coli* from cows suffering mastitis in China contain clinical class 1 integrons with CTX-M linked to ISCR1. *Front Microbiol.*, 7:1931. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01931>
3. Aliiev, Elchyn and Paliy, Andriy and Kis, Viktor and Paliy, Anatoliy and Petrov, Roman and Plyuta, Larysa and Chekan, Oleksandr and Musienko, Oleksii and Ukhovskiy, Vitalii and Kornienko, Leonid, Establishing the Influence of Technical and Technological Parameters of Milking Equipment on the Efficiency of Machine Milking (February 24, 2022). *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 1(1 (115)), 44–55, 2022. URL: <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2022.251172>
4. Asmare, A.A., Kassa, F. (2017). Incidence of dairy cow mastitis and associated risk factors in Sodo town and its surroundings, Wolaila zone, Ethiopia. *Slovak J. Anim. Sci.*, 50: 77–89.
5. Bhat, A.M., Soodan, J.S., Singh, R., Dhobi, I.A., Hussain, T., Dar, M.Y., et al. (2017). Incidence of bovine clinical mastitis in Jammu region and antibiogram of isolated pathogens. *Vet World.*, 10:984–9. URL: <https://doi.org/10.14202/vet-world.2017.984-989>
6. Bobbo, T., Ruegg, P.L., Stocco, G., Fiore, E., Gianesella, M., Pasotto, D., Bittante, G., Cecchinato, A. (2017). Associations between pathogen-specific cases of subclinical mastitis and milk yield, quality, protein composition, and cheese-making traits in dairy cows. *J. Dairy Sci.*; 100:4868–4883. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12353>
7. Bradley, A.J., Green, M.J. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *Vet J.* (2002) 164:116–28. URL: <https://doi.org/10.1053/tvj.2002.0724>
8. Burvenich, C., van Merris, V., Mehrzad, J., Diez-Fraile, A., Duchateau, L. (2003). Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors *Vet. Res.*;34:521–564. URL: <https://doi.org/10.1051/vetres:2003023>
9. Capuco, A.V., Bright, S.A., Pankey, J.W., Wood, D.L., Miller, R.H., Bitman J. (1992). Increased susceptibility to intramammary infection following removal of teat canal keratin. *J. Dairy Sci.*, 75:2126–2130. URL: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(92\)77972-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(92)77972-7).
10. Dahl, M.O., De Vries, A., Maunsell, F.P., Galvao, K.N., Risco, C.A., Hernandez J.A. (2018). Epidemiologic and economic analyses of pregnancy loss attributable to mastitis in primiparous Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 101:10142–10150. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14619>.
11. De Vlieghe, S., Fox, L.K., Piepers, S., McDougall, S., Barkema, H.W. (2003). Invited review: Mastitis in dairy heifers: Nature of disease, potential impact, prevention and control. *J. Dairy Sci.*, 95:1025–1040. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4074>
12. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів: [Preclinical studies of veterinary medicinal products] / Ed. I.Y. Kotsymbas. Lviv : Triada plus, 2006, 360 p. (in Ukrainian)

13. Gonçalves, J.L., Kamphuis, C., Martins, C.M.M.R., Barreiro, J.R., Tomazi, T., Gameiro, A.H., Hogeveen, H., dos Santos M.V. (2018). Bovine subclinical mastitis reduces milk yield and economic return. *Livest. Sci.*; 210:25–32. URL: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.01.016>
14. Hadzevych, O.V., Paliy, A.P., Kinash, O.V., Petrov, R.V., Paliy, A.P. (2019). Antibiotic resistance of microorganisms isolated from milk. *World of medicine and biology*, 3(69), 2245–250 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-245-250>
15. Halasa, T., Huijps, K., Østerås, O., Hogeveen, H. (2007). Economic effects of bovine mastitis management: A review. *Vet. Quart.*; 29:18–31. URL: <https://doi.org/10.1080/01652176.2007.9695224>
16. Heikkilä, A.M., Liski, E., Pyörälä, S., Taponen, S. (2018). Pathogen-specific production losses in bovine mastitis. *J. Dairy Sci.* 101:9493–9504. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14824>
17. Holko, I., Tančin, V., Vršková, M., Tvarožková, K. (2019). Prevalence and antimicrobial susceptibility of udder pathogens isolated from dairy cows in Slovakia. *J. Dairy Res.* 86:436–439. URL: <https://doi.org/10.1017/S0022029919000694>
18. Lakew, B.T., Fayera, T., Ali, Y.M. (2019). Risk factors for bovine mastitis with the isolation and identification of *Streptococcus agalactiae* from farms in and around Haramaya district, eastern Ethiopia. *Trop. Anim. Health Prod.* 51:1507–1513. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01838-w>
19. Lucy, M.C. (2001). Reproduction loss in high-producing dairy cattle: Where will it end? *J. Dairy Sci.* 84:1277–1293. URL: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)70158-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)70158-0)
20. Paliy, A.P., Osipenko, T.L., Chigiryov, V.A., Gurko, I.Y., Petrov, R.V., Berezovsky, A.V., Khitska, O.A., Furman, S.V., Lisohurska, D.V., Lisohurska, O.V. (2021). Influence of the fixed «father» factor on the protein content in milk and the yield of milk protein in cattle. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11 (3), 353–359. URL: [https://doi.org/10.15421/20\\_21\\_183](https://doi.org/10.15421/20_21_183)
21. Protymastytni preparaty. Dlia koriv bez obmezhenia i ne vplyvaiut na yakist moloka: [Antimastitis drugs. For cows without restrictions and do not affect the quality of milk] [Electronic resource]. Mode of access: <https://violli.kiev.ua/protimastytni-preparati-dlya-koriv-bez-obmezhenia-i-ne-vplyvaiut-na-yakist-moloka/> (in Ukrainian)
22. Saidani M., Messadi L., Soudani A., Daaloul-Jedidi M., Châtre P., Ben Chehida F., Mamlouk A., Mahjoub W., Madec J.Y., Haenni M. (2018). Epidemiology, antimicrobial resistance, and extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in clinical bovine mastitis in Tunisia. *Microb. Drug Resist.* 24:1242–1248. URL: <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0049>
23. Sánchez-Macías, D., Hernández-Castellano, L.E., Morales-de-laNuez, A., Herra-Chávez, B., Argüello, A., Castro, N. (2020). Somatic cells: A potential tool to accelerate low-fat goat cheese ripening. *Int. Dairy J.*, 102:104598. URL: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.104598>
24. Shkromada, O., Paliy, A., Skliar, O., Dudchenko, Yu., & Nedzheria, T. (2019). Pidvyshchennia yakosti moloka za rakhunok formuvannia mikroklimatu na tvarynnytskykh fermakh [Improving the quality of milk due to the formation of a microclimate on livestock farms]. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Seriya: Vetrynarna medytsyna*, 4 (47), 43–49. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2019.4.7> (in Ukrainian)
25. Stevens, M., Piepers, S., De Vliegher, S. (2016). Mastitis prevention and control practices and mastitis treatment strategies associated with the consumption of (critically important) antimicrobials on dairy herds in Flanders, Belgium. *J. Dairy Sci.*, 99:2896–2903. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10496>
26. Tančin, V., Uhrinčať, M. (2014). The effect of somatic cell on milk yield and milk flow at quarter level. *Vet. Zootec.*, 66:69–72.
27. Vakkamäki, J., Taponen, S., Heikkilä, A.M., Pyörälä, S. (2017). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Vet. Scand.*, 59:33. URL: <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0301-4>
28. WHO. *World Health Organization: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. WHO, Geneva, Switzerland: (2014). Available online at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
29. Yang, X, Wang, D, Li J, Meng, X, Wei, Y, Tuerxun, G, et al. (2020). Molecular epidemiology and characteristics of *Streptococcus agalactiae* isolated from bovine mastitis in large dairy herds of China. *Pak Vet J.*, 40:301–6. [10.29261/pakvetj/2020.025](https://doi.org/10.29261/pakvetj/2020.025)
30. Zigo, F., Elečko, J., Farkašová, Z., Zigová, M., Vasil', M., Ondrašovičová, S., Kudeělková, L. (2019). Preventive methods in reduction of mastitis pathogens in dairy cows. *J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci*, 9:121–126. URL: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.9.1.121-126>

**Berezovskyi A. V.,** Dr. Vet. Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

**Dovbnia A. O.,** Postgraduate Student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

**Study of toxicity indicators of the new anti-masti drug based on iodine compounds**

*Mastitis of cows causes significant damage to agriculture. Mastitis causes a decrease in the quality and safety of milk. The development of the latest drugs for the treatment of cows from mastitis is one of the priority tasks of veterinary medicine. One of the promising directions for the creation of anti-mastitis drugs is the creation of drugs based on iodine compounds, which prevents the emergence of resistance in microorganisms. This article presents data on the study of the toxicity of an experimental antimastitis drug for use in cows in the postpartum period. The research was conducted on the basis of the laboratory “Innovative technologies and safety and quality of livestock products” and “Veterinary pharmacy” of the department of veterinary expertise, microbiology, zoohygiene and safety and quality of livestock products of the Faculty of Veterinary Medicine of the Sumy National Agrarian University. The study of the new antimastitis drug was carried out according to the methods outlined in the manual “Preclinical studies of veterinary medicinal products”.*

*At the first stage of the drug’s toxicity study, its toxic effect on the body of animals was studied under conditions of short-term exposure, with data on lethal doses and concentrations obtained. With a single administration of the drug, the parameters of toxicity and symptoms of acute poisoning were determined. At the second stage of the study, the chronic*

*effect of the drug on homeostasis indicators of experimental rats was determined. Data are presented on the calculation of the parameters of the lethal dose of sulfur on white rats using calculations by two methods of H. Pershin and H. Kerber. Data on determining chronic toxicity indicators of a new experimental drug intended for the treatment and prevention of mastitis in cows in the postpartum period are also given. When calculating the average lethal dose of an experimental antimastitis drug using the methods of H. Pershin and H. Kerber, the same results were obtained – 1670 mg/kg of weight. As a result of research, it was established that the drug belongs to the third class of danger (moderately dangerous compounds) in terms of toxicity parameters. Development of a new drug for combating mastitis in the postpartum period, which provides effective control of the microflora that causes mastitis in cattle. The use of this drug will ensure effective prevention and treatment of bovine mastitis in the postpartum period.*

**Key words:** cow mastitis, acute and chronic toxicity, pharmacological properties, treatment, prevention.