

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО ПРОТИМАСТИТНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПРЕДНІЗОЛОНУ ТА ЦЕФКВИНОМУ СУЛЬФАТУ

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 є однією з головних проблем молочного скотарства. Захворювання корів на мастит спричиняють великі фінансові збитки для молочних господарств. Мастити спричиняють зниження продуктивності тварин та зниження якості молока. Молоко отримане від хворих тварин не може бути направлено у вільну реалізацію, завдяки чому господарства недоотримують продукцію. Для лікування корів хворих на мастит найчастіше використовують антибіотики. В результаті неправильного їх застосування, без врахування чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, виникає явище антибіотикорезистентності, яке викликає занепокоєння науковців у всьому світі. Важливим елементом стратегії боротьби з маститами корів є розробка новітніх лікарських засобів, до яких ще не виробилась антибіотикорезистентність у мікроорганізмі, що викликають мастит корів.

Наше дослідження направлене на розробку та впровадження у виробництво нового протимаститного препарату на основі преднізолону та цефквиному сульфату, а саме дослідження гострої та хронічної токсичності. Проведення досліджень здійснювалось на базі кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету.

Для розробки цього засобу використовували основу цефквином сульфат та преднізолон. Цефквином належить до групи антибіотиків IV покоління цефалоспоринів. Цефквином володіє бактерицидною дією проти Г-позитивних та Г-негативних, аеробних, анаеробних, факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Для другої складової препарату використали преднізолон, який належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів, він має протизапальні, протиалергічні, протиекседативні, протинабрякові, десенсибілізуючі та антитоксичні властивості.

Для встановлення параметрів токсичності використовували методи Г. Кербера (1931), а також Г. Першина (1950). Аналіз даних показує, що токсичний вплив препарату Сульфациф на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг. В результаті розрахунку за методом Кербера та Першина гостра токсичність препарату Сульфациф при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги. Результати обох досліджень виявилися ідентичними, що свідчить про їх достовірність. Встановлено що протимаститний препарат Сульфациф на основі преднізолону та цефквиному сульфату згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Ключові слова: гостра токсичність, хронічна токсичність, мастит, фармакологічні властивості, лікування, Сульфациф.

Вступ. Промислове виробництво молока відіграє важливу роль в забезпеченні населення молоком та молокопродуктами, що мають важливу роль в харчуванні людини, в тому числі і дієтичному (Król et al. 2013).

Одна з головних проблем молочнотоварного виробництва – це мастити корів (Dovbnia et al., 2019). Мастит завдає значних економічних збитків молочної промисловості в усьому світі. Цей економічний тягар зумовлений додатковими витратами на профілактику та лікування корів від маститу, а також втратами через різні фактори, включаючи зниження виробництва молока, вибракування молока (Halasa et al., 2007).

Мастит є одним із розладів здоров'я, поширених у молочних стадах, що впливає на виробництво, здоров'я тварин, добробут та економіку галузі в усьому світі (Ali

et al., 2021). Висока захворюваність на мастит безпосередньо пов'язана зі збільшенням продуктивності та збільшенням виробництва молока, і за оцінками, ця хвороба щороку вражає від 15 до 20 % поголів'я молочних корів (Neculai-Valeanu et al., 2021). Будучи відомим як багатофакторне захворювання, захворюваність на мастит залежить від збудників, механізмів захисту вимені та наявності факторів зовнішнього середовища (Bradley, 2002). Це визначається як запалення молочної залози, спричинене багатьма різними штамами бактерій. Літературні дані показують, що понад 140 мікроорганізмів пов'язані з етіологією маститу, вказуючи на те, що найпоширеніші бактерії, пов'язані з маститом, включають *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* та *Streptococcus uberis*, що робить під-

хід до лікування комплексним (Prusa, 2020; Vakkamaki et al. 2017).

Мастит великої рогатої худоби може перебігати в клінічній або субклінічній формі залежно від наявності або відсутності спостережуваних проявів клінічних ознак (Lopes et al., 2020). Клінічний мастит характеризується раптовим початком, наявністю одного або кількох симптомів, таких як набряк вимені та ненормальне молоко, а також системних ознак, таких як млявість, анорексія та підвищення температури тіла (Pedersen et al., 2021). Субклінічний мастит є найбільш поширеною формою і характеризується збільшенням кількості соматичних клітин у молоці та відсутністю видимих клінічних ознак (Tezera et al., 2021).

На виникнення та розвиток маститів впливають багато чинників. Серед них необхідно виділити кратність, частота та якість доїння, а також молочне обладнання (Aliiev et al., 2022); параметри мікроклімату приміщень для утримання тварин (Shkromada et al., 2019); породна сприйнятливості (Palii et al., 2021); тощо.

На сьогоднішній день перед світом постає проблема антибіотикорезистентності (WHO, 2014; Ricci et al. 2017). Незважаючи на те, що протимікробні препарати корисні для лікування інфекцій, їх присутність у харчових продуктах тваринного походження у вигляді залишків може спричинити несприятливі наслідки для здоров'я населення, такі як резистентність до ліків (McDermott et al., 2002; Ungemach et al., 2006). Питанню вивчення антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що виділяються з молока присвячена робота колективу вчених Hadzevych et al. (2019).

Важливим елементом стратегії боротьби з маститами корів є розробка новітніх лікарських засобів, до яких ще не виробилась антибіотикорезистентність у мікроорганізмів, що викликають мастит корів (Tomanic et al, 2023; Berezovskyi, & Dovbnya, 2023; Berezovskyi et al., 2023).

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

Матеріали і методи досліджень. Проведення досліджень здійснювалось на базі кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету.

Для розробки протимаститного засобу, що буде застосовуватися в післяродовий період при лактації тварини Сульфацил, застосовували методики, що описані в посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І.Я. та ін., 2006).

Для розробки цього засобу використовували основу цефквіном сульфат та преднізолон. Цефквіном належить до групи антибіотиків IV покоління цефалоспоринових. Цефквіном володіє бактерицидною дією проти Г-позитивних та Г-негативних, аеробних, анаеробних, факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Для другої складової препарату використали преднізолон, який належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів, він має протиза-

пальні, протиалергійні, протиексудативні, протинабрякові, десенсибілізуючі та антитоксичні властивості.

Для вивчення токсичності препарату Сульфацил визначали його токсичний вплив на організм щурів при короткотривалій дії з визначенням інформації про показники смертельних доз і концентрацій. Застосовували одноразово введення препарату Сульфацил, визначали параметри токсичності й визначали симптоми гострого отруєння.

Для дослідів з визначення гострої токсичності використовували внутрішньошлункове введення розчинів Сульфацилу білим щурам, що мали вік 2 місяці. Перед цим в період 4 години щурів тримали на голодній дієті. Розчини Сульфацилу вводили з використанням шприца з канюлею безпосередньо в шлунок. Використовували розрахунок дози препарату по діючій речовині на 1 кг тіла.

Для тварин контрольної групи використовували 0,9 % розчин хлориду натрію у дозі 50 мм³ на 1 кг маси тіла. В подальшому здійснювали спостереження за двома групами білих щурів протягом чотирнадцяти днів. Спостерігали за загальним станом тварин дослідної та контрольної групи, відмічали наявність змін в поведінкових реакціях, вимірювали зміни живої ваги, контролювали фізіологічні процеси: стан сечовиділення, акт дефекації, зміну інтенсивності споживання корму й води. Відмічали зміни в стані шерстного покриву та слизових оболонок, зміну в ритму й частоті дихання, відмічали за наявності час загибелі щурів, покращення або погіршення загального стану організму.

Для встановлення параметрів токсичності використовували методи Г. Кербера (1931), а також Г. Першина (1950).

При розрахунку методом Г. Першина (1950) використовували формулу (1):

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

де:

a і b – величини суміжних доз;

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

Метод Г. Кербера (1931) для визначення показника гострої токсичності препарату Сульфацилу застосовували за формулою (2):

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z \times d)}{m}$$

де:

DL₁₀₀ – 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.

Утримання дослідних тварин та всі маніпуляції проводили згідно до положень «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012).

Результати. Для визначення орієнтовної токсичної дози препарату використали широкий діапазон для перорального задавання білим щурам. Для цього було сформовано 5 груп щурів по 3 голови в кожній з діапазоном доз від 500 до 4000 мг на 1 кг ваги (табл. 1).

При проведенні подальших досліджень враховували той факт, що тварини залишались живими при дозі 1000 мг/кг, проте доза препарату 2000 мг/кг спричиняла загибель 100 % дослідних тварин. Зважаючи на вище викладене проводили введення тваринам препарату Сульфацил з

інтервалом 100 мг/кг. Введення проводили починаючи з дози 1000 мг/кг групам по 5 щурів, враховуючи їх загибель. Дані щодо кількості загинувших та щурів, що вижили, в залежності від дозування препарату наведені в таблиці 2.

Аналіз даних, що наведені в таблиці, показує, що токсичний вплив препарату Сульфацил на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг.

Спираючись на отримані дані по загибелі тварин від дози препарату провели розрахунок за методом Г. Першина (1939, 1950) (табл. 3).

Табл. 1

Результати дослідження гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

Показник	№ групи досліджу				
	1	2	3	4	5
Дози препарату Сульфацил, мг/кг маси	500,0	1000,0	2000,0	3000,0	4000,0
Загинуло	0	0	3	3	3
Вижило	3	3	0	0	0

Табл. 2

Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

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

Табл. 3

Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил 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	1/4	1/4	1/4	2/3	2/3	3/2	3/2	4/1	5/0
Відсоток тварин, які загинули	0	0	20	20	20	40	40	60	60	80	100
a + b	1000	2100	2300	2500	2700	2900	3100	3300	3500	3700	3900
m - n	0	0	20	0	0	20	0	20	0	20	20
(a + b) • (m - n)	0	0	46000	0	0	58000	0	66000	0	74000	78000

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a+b) \times (m-n)]}{200} = \frac{0 + 0 + 46000 + 0 + 0 + 58000 + 0 + 66000 + 0 + 74000 + 78000}{200} = \frac{322000}{200} = 1610$$

Таким чином, в результаті розрахунку за методом Г. Першина гостра токсичність препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги.

Для підтвердження отриманих даних провели розрахунок середньосмертельних доз препарату Сульфацил користувалися методом Г. Кербером (1931) (табл. 4).

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

Дози засобу, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Вжило тварин	5	5	4	4	4	3	3	2	2	1	0
Загибло тварин	0	0	1	1	1	2	2	3	3	4	5
Z	0	0	0,5	1,0	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5
D	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z d	0	0	50	100	100	150	200	250	300	350	450

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z \times d)}{m} = 2000 - \frac{0 + 0 + 50 + 100 + 100 + 150 + 200 + 250 + 300 + 350 + 450}{5} = 1610$$

Для білих щурів середньосмертельна доза препарату Сульфацеф розрахована за методом Г. Кербера (1931) становить 1610 мг препарату на 1 кг маси тварини.

Проведення розтину щурів, які загинули від гострого отруєння препаратом Сульфацеф відмічали застійні явища в печінці, гіперемією та набряк слизової оболонки шлунку й кишечника, застійну гіперемію легень та серця, було також відмічено збільшення об'єму селезінки.

В подальшому нами було визначено субтоксичну дозу препарату Сульфацеф. Спостереження за лабораторними тваринами дозволили встановити, що після введення препарату Сульфацеф після 2-х годин в шлунок відмічали ознаки пригнічення дихальної діяльності і центральної нервової системи. Більшість лабораторних

тварин впродовж першої доби гинула. Спостереження за живими тваринами, які залишилися після задавання препарату Сульфацеф, відзначено пригнічення рухової активності протягом наступних 1-3 діб. Також, відмічали у лабораторних тварин зниження рухової активності, зменшення частоти дихання, зменшення реакції на дотик і больові подразнення реактивності та агресивності (табл. 5).

Після загибелі дослідних білих щурів при розтині були встановлені наступні зміни: печінка мала гладеньку й блискучу поверхню, черевна порожнина має гладенькі, блискучі, дещо зволожені стінки; парієтальна 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 відмічалися. Крім цього відмічали розширення венозних синусів та коронарних судин, їх гіперемію; також відмічали розширення піальних судин головного мозку, що відповідає гіпоксичному стану.

При проведенні подальших спостережень протягом 14 діб відмічали загальний тремор м'язів, пригнічення, скупченість, що зникали вже через добу.

Вплив субтоксичної дози препарату Сульфацеф на показники дослідних щурів

Реакції в поведінці								
час спостереження, годин	показник							
	агресивність	Збудженість	реактивність	рухома активність				
6	-1	-2	-1	-2				
24	-1	-1	-1	-1				
72	0	0	0	0				
Нервово-м'язові реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	реакція на больові подразнення	сила хватки	судоми при ході	Тремор				
6	-2	-1	-1	-1				
24	-1	0	0	0				
72	0	0	0	0				
Вегетативні реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	кількість фекальних мас	ко-лір сечі	колір слизових оболонок	роз-мір зіниці	стан шерстяного покриву	частота дихання	частота сечовиділення	частота скорочення серця
6	0	0	0	0	0	-1	0	0
24	0	0	0	0	0	-1	0	0
72	+1	0	0	0	0	0	0	0

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

Таким чином, згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності препарат Сульфацил у концентрації 2,5 % при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Обговорення. Як клінічний, так і субклінічний мастит спричиняє втрату молока, оскільки його не можна допускати до реалізації, не враховуючи вартості лікування та інших витрат (Halasa et al., 2007; Kumar et al., 2010). Основними причинами клінічного маститу є патогенні мікроорганізми навколишнього середовища, зокрема коліформи. Серед 20 000 клінічних випадків маститу в Нідерландах 40 % були викликані *S. uberis* і *S. dysgalactiae*, 30 % *S. aureus* і 30 % *E. coli* (Steenveeld et al. 2011). В більшості випадків для лікування корів хворих на мастит використовуються антибактеріальні препарати, в тому числі й антибіотики (Suojala et al. 2013). Важливим фактором в лікуванні тварин і отримання доброякісної продукції є проблема антибіотикорезистентності (Biggs, A. 2017; El Hafez et al., 2013; Liang et al., 2014). Тому сучасні розробки дослідників направлені на розробку препаратів, використання яких може подо-

лати цю проблему (Berezovskyi & Dovbnaya, 2023; Fratini et al. 2014). Нашу роботу було присвячено дослідженню властивостей нового протимаститного препарату Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату.

В результаті досліджень встановлена гостра та хронічна токсичність протимаститного препарату, яка склала 1610 мг/кг ваги. Проведення розрахунку двома методами за Г. Першином та Г. Кербером, які дали однаковий результат, що свідчить про те, що отриманий результат достовірний. Встановлено, що протимаститний препарат Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату належить до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Висновки. Встановлено що протимаститний препарат Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

В перспективі планується провести експериментальне застосування препарату Сульфацил на коровах з клінічною формою маститу та переконалися в його ефективності.

Бібліографічні посилання:

1. Ali, T., Raziq A., Wazir, I., Ullah, R., Shah, P., Ali, M.I., Han, B., Liu, G. (2021). Prevalence of mastitis pathogens and antimicrobial susceptibility of isolates from cattle and buffaloes in Northwest of Pakistan. *Front. Vet. Sci.* 8:1148. doi: 10.3389/fvets.2021.746755.
2. Aliiev, E., Paliy, A., Kis, V., Paliy, A., Petrov, R., Plyuta, L., Chekan, O., Musiienko, O., Ukhovskiy, V., & Korniienko, L. (2022). Establishing the influence of technical and technological parameters of milking equipment on the efficiency of machine milking. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 1(1 (115)), 44–55. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2022.251172>
3. Berezovskyi, A. V., & Dovbnaya, A. O. (2023). Study of toxicity indicators of the new anti-masti drug based on iodine compounds. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (3(58)), 9-15. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.2>
4. Berezovskyi, A., Dovbnaya, A., Fotin, O., Kisil, D., & Morozov, B. (2023). Rationale for the prevention of mastitis in cows during the dry period and after calving. *Scientific Horizons*, 26(4), 43-53. <https://doi.org/10.48077/scihor4.2023.43>
5. Biggs, A. (2017). Update on dry cow therapy 1. antibiotic v non-antibiotic approaches. *In Practice*. 39:255–72.
6. Bradley, A.J. (2002). Bovine mastitis: An evolving disease. *Vet. J.* 164:116–128. doi: 10.1053/tvjl.2002.0724.
7. Doklinichni doslidzhennia veterynarykh likarskykh zasobiv: [Preclinical studies of veterinary medicinal products] / Ed. I.Y. Kotsyumbas. Lviv: Triada plus, 2006, 360 p. (in Ukrainian)
8. Dovbnaya, A., Berezovskiy, A., & Fotina, H. (2019). Dynamics of cow mastitis disease in conditions of industrial milk production. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(96), 171-176. <https://doi.org/10.32718/nvvet9630>
9. El Hafez, S.M.A., Ismael, A.B., Mahmoud, M.B., Elaraby, A-KA. (2013). Development of new strategy for non-antibiotic therapy: bovine lactoferrin has a potent antimicrobial and immunomodulator effects. *Adv Infect Dis.*; 3:185–92. doi: 10.4236/aid.2013.33027.
10. Fratini, F., Casella, S., Leonardi, M., et al. (2014). Antibacterial activity of essential oils, their blends and mixtures of their main constituents against some strains supporting livestock mastitis. *Fitoterapia*. 96:1–7. doi: 10.1016/j.fitote.2014.04.003.
11. 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>.
12. Halasa, T, Huijps, K, Østerås, O, Hogeveen, H. (2007). Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet Q* 29(1):18–31. <https://doi.org/10.1080/01652176.2007.9695224>
13. Król, J., Brodziak, A., Litwińczuk, Z., Litwińczuk, A. (2013). Effect of age and stage of lactation on whey protein content in milk of cows of different breeds. *Pol J Vet Sci.* 16:395–7. doi: 10.2478/pjvs-2013-0055.
14. Kumar, G.S.N., Apannavar, M.M., Surnagi, M.D., Kotresh, A.M.. (2010). Study on incidence and economics of clinical mastitis. *Karnataka J Agric Sci.* 23:407–408.
15. Liang, D., Li, F., Fu, Y., et al. (2014). Thymol inhibits LPS-stimulated inflammatory response via down-regulation of NF-κB and MAPK signaling pathways in mouse mammary epithelial cells. *Inflammation*. 37:214–22. doi: 10.1007/s10753-013-9732-x.
16. Lopes, T.S., Fontoura, P.S., Oliveira, A., Rizzo, F.A., Silveira, S., Streck, A.F. (2020). Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 131:186–193. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.04.025.

17. McDermott, P.F., Zhao, S., Wagner, D.D., Simjee, S., Walker, R.D., White, D.G. (2002). The food safety perspective of antibiotic resistance. *Anim Biotechnol.* May;13(1):71–84.
18. Neculai-Valeanu, A.S., Arton, A.M., Mădescu, B.M., Rîmbu, C.M., Creangă, Ș. (2021). Nanomaterials and essential oils as candidates for developing novel treatment options for bovine mastitis. *Animals.* 11:1625. doi: 10.3390/ani11061625.
19. Pali, 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. https://doi.org/10.15421/2021_183
20. Pedersen R.R., Krömker V., Bjarnsholt T., Dahl-Pedersen K., Buhl R., Jørgensen E. (2021). Biofilm research in bovine mastitis. *Front. Vet. Sci.* 2021;8:656810. doi: 10.3389/fvets.2021.656810.
21. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia naukovomy ustanovamy doslidiv, eksperimentiv na tvarynakh. [On the approval of the Procedure for carrying out trials and experiments on animals by scientific institutions]. (2012). Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>. (in Ukrainian)
22. Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., et al. (2017). Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA J.* 2017;15:e04665. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4665.
23. Shkromada, O., Pali, A., Pali, 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. Seria: Veterynarna medytsyna,* 4 (47), 43-49. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2019.4.7> (in Ukrainian)
24. Steeneveld, W., van Werven, T., Barkema, H.W., Hogeveen, H.. (2011). Cow-specific treatment of clinical mastitis: an economic approach. *J Dairy Sci.* 94(1):174–188.
25. Suojala, L., Kaartinen, L., Pyörälä, S.. (2013). Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis - an evidence-based approach. *J Vet Pharmacol Ther.* 36(6):521–531.
26. Tezera, M. & Aman, Ali E. (2021). Prevalence and associated risk factors of Bovine mastitis in dairy cows in and around Assosa town, Benishangul-Gumuz Regional State, Western Ethiopia. *Vet. Med. Sci.* 7:1280–1286. doi: 10.1002/vms3.454.
27. Tomanić, D., Samardžija, M. & Kovačević, Z. (2023). Alternatives to Antimicrobial Treatment in Bovine Mastitis Therapy: A Review. *Antibiotics,* 12(4), 683. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12040683>
28. Ungemach, F.R., Müller-Bährdt, D., Abraham, G. (2006). Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol.* Jun;296(Suppl 41):33–8.
29. Vakkamaki, J., Taponen, S., Heikkilä, A. M., & Pyörälä, S. (2017). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Veterinaria Scan-dinavica.* 59 (1), 33. doi: 10.1186/s13028-017-0301-4.
30. WHO. World Health Organization: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, Geneva, Switzerland: (2014). Available online at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>

Berezovskiy A. V., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Dovbnya A. O., postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Determination of toxicity indicators of the new antimastitis drug based on prednisolon and cefquin sulfate

Cow mastitis is one of the main problems of dairy farming. Diseases of cows with mastitis cause large financial losses for dairy farms. Cows cause a decrease in the productivity of animals and a decrease in the quality of milk. Milk obtained from sick animals cannot be sent for free sale, due to which farms will not receive products. Antibiotics are most often used to treat cows with mastitis. As a result of their incorrect use, without taking into account the sensitivity of microorganisms to antibiotics, the phenomenon of antibiotic resistance arises, which worries scientists all over the world. An important element of the strategy for combating mastitis in cows is the development of new drugs to which the microorganisms that cause mastitis in cows have not yet developed antibiotic resistance.

Our research is aimed at the development and introduction into production of a new antimastitis drug based on prednisone and cefquin sulfate, namely the study of acute and chronic toxicity. Research was carried out on the basis of the Department of Veterinary Expertise, Microbiology, Zoohygiene and Safety and Quality of Livestock Products of the Faculty of Veterinary Medicine in the "Veterinary Pharmacy" laboratory of the Sumy National Agrarian University.

Cefquinum sulfate and prednisolone were used as a basis for the development of this tool. Cefquin belongs to the IV generation of cephalosporin antibiotics. Cefquin has a bactericidal effect against G-positive and G-negative, aerobic, anaerobic, facultatively anaerobic microorganisms. For the second component of the drug, prednisolone was used, which belongs to the group of synthetic glucocorticoids, it has anti-inflammatory, anti-allergic, anti-exudative, anti-edematous, desensitizing and anti-toxic properties.

The methods of H. Kerber (1931) and H. Pershin (1950) were used to establish toxicity parameters. Data analysis shows that the toxic effect of Sulfacef drug on experimental rats begins at a dose of 1200 mg/kg. As a result of the calculation according to the method of Kerber and Pershin, the acute toxicity of the drug Sulfacef when administered intragastrically to rats was 1610 mg per kg of weight. The results of both studies turned out to be identical, which indicates their reliability. It has been established that the anti-mastitis drug Sulfacef based on prednisone and cefquin sulfate, according to Sanitary and Hygienic Standards and SOU 85.2-37-736:2011, belongs to the third class of danger (moderately dangerous compounds).

Key words: acute toxicity, chronic toxicity, mastitis, pharmacological properties, treatment, Sulfacef.