



Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
Серія: Сільськогосподарські науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.
Series: Agricultural sciences

ISSN 2519-2698 print

ISSN 2707-5834 online

doi: 10.32718/nvlvet-a9903

<https://nvlvet.com.ua/index.php/agriculture>

UDC 619:616.21:636.082.612.11

Experimental evaluation of the acute toxicity and irritant effect of “BTF plus” – a veterinary medicinal product for the normalization of metabolic processes in animals and poultry

R. M. Sachuk¹✉, B. V. Gutyj², T. A. Velesyk¹, S. M. Lyko¹, O. A. Katsaraba², V. O. Pepko³, O. I. Portukhai¹, O. O. Yakuta¹

¹Rivne State University of the Humanities, Rivne, Ukraine

²Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

³Ternopil research station of the Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Sciences, Ternopil, Ukraine

Article info

Received 15.06.2023

Received in revised form

17.07.2023

Accepted 18.07.2023

Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Lyko, S. M., Katsaraba, O. A., Pepko, V. O., Portukhai, O. I., & Yakuta, O. O. (2023). Experimental evaluation of the acute toxicity and irritant effect of “BTF plus” – a veterinary medicinal product for the normalization of metabolic processes in animals and poultry. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural sciences*, 25(99), 14–21. doi: 10.32718/nvlvet-a9903

Rivne State University of the Humanities, Plastova Str., 29-a, Rivne, 33028, Ukraine.
Tel.: +38-097-671-90-63
E-mail: sachuk.08@ukr.net

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

Ternopil research station of the Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Sciences, Trolleybusna Str., 12, Ternopil, 46027, Ukraine.

Laboratory studies were conducted to determine the acute toxicity of the veterinary drug “BTF plus” on white rats and white mice. The preparation “BTF plus” is a complex vitamin and mineral preparation, which is used to normalize and correct metabolic processes in poultry and animals. The drug is used for various types of animals and poultry as a stimulating, tonic and general strengthening agent for: obstetric pathologies (difficult births, postpartum complications, paresis, eclampsia, sexual cycle disorders); metabolic disorders caused by irrational feeding, malnutrition, asthenic syndrome, etc.; anemia with helminthiasis; secondary anemias, as an additional means in the treatment of magnesium and calcium deficiency; to increase muscle activity, with significant loads, overstrain and exhaustion in animals; to increase the body's resistance to various pathogens; to stimulate growth, development and live weight gain in young animals; as an additional means in the treatment of diseases caused by various factors (infectious and non-infectious origin). Based on the results of determining the parameters of the acute toxicity of the drug “BTF plus” in the case of a single intragastric administration to white female rats, it was not possible to calculate the LD₅₀, since the death of laboratory animals was not detected within 14 days after administration. At the same time, the maximum injected dose (based on the absolute weight of the drug) was 40000.0 mg/kg of body weight, which allows the drug to be classified as VI class of toxicity – the substances are relatively harmless (LD₅₀ > 15000.0 mg/kg of body weight), and according to the degree of danger to IV class – low-hazardous substances (LD₅₀ > 5000.0 mg/kg of body weight). Based on the results of determining the parameters of the acute toxicity of the drug “BTF plus” in the case of a single subcutaneous injection to white female rats and male mice, it was not possible to calculate the LD₅₀, since the death of laboratory animals was not detected within 14 days after administration. At the same time, the maximum injected dose (based on the absolute weight of the drug) was 20000.0 and 40000.0 mg/kg of body weight for both species of animals, respectively, which allows it to be classified as VI class – relatively harmless substances (LD_{50Subcut} > 4500 mg/kg of body weight). Further studies will be the next stage of pre-registration tests aimed at studying the embryotoxic effect of “BTF plus”, which is mandatory material of the “Safety and residue studies” section of the dossier for this drug.

Key words: “BTF plus”, mice, rats, acute toxicity, dose, lethality, toxicity.

Експериментальна оцінка гострої токсичності та подразнювальної дії “БТФ плюс” – ветеринарного лікарського засобу для нормалізації обмінних процесів у тварин і птиці

Р. М. Сачук^{1✉}, Б. В. Гутій², Т. А. Велесик¹, С. М. Лико¹, О. А. Кацараба², В. О. Пепко³,
О. І. Портухай¹, О. О. Якута¹

¹Рівненський державний гуманітарний університет, м. Рівне, Україна

²Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

³Тернопільська дослідна станція Інституту ветеринарної медицини НААН, м. Тернопіль, Україна

Проведені лабораторні дослідження з визначення гострої токсичності ветеринарного препарату “БТФ плюс” на білих щурах, білих мишах. Препарат “БТФ плюс” – комплексний вітамінно-мінеральний препарат, який застосовується для нормалізації та корекції обмінних процесів у птиці та тварин. Препарат застосовують різним видам тварин та птиці як стимулюючий, тонізуючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези, еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астенічному синдромі тощо; анеміях при гельмінтозах; вторинних анеміях, як додатковий засіб при лікуванні дефіциту Магнію та Кальцію; для підвищення м'язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричинених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження). За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс” – у разі одноразового внутрішньошлункового введення білим щурам-самкам LD_{50} розрахувати не вдалося, оскільки протягом 14 діб після введення загинуло лабораторних тварин не було виявлено. При цьому максимальна введена доза (за абсолютною масою препарату) становила 40000,0 мг/кг маси тіла, що дозволяє зарахувати препарат до VI класу токсичності – речовини порівняно нешкідливі ($LD_{50} > 15000,0$ мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин ($LD_{50} > 5000,0$ мг/кг маси тіла). За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс” – у разі одноразового підшкірного введення білим щурам-самкам і мишам-самцям LD_{50} розрахувати не вдалося, оскільки протягом 14 діб після введення загинуло лабораторних тварин не було виявлено. При цьому максимальна введена доза (за абсолютною масою препарату) становила 20000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла для обох видів тварин відповідно, що дозволяє зарахувати його до VI класу – відносно нешкідливих речовин ($LD_{50Subcut} > 4500$ мг/кг маси тіла). Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань, спрямованих на вивчення ембріотоксичної дії “БТФ плюс”, що є обов'язковим матеріалом розділу “Дослідження щодо безпеки і залишків” досьє на даний лікарський засіб.

Ключові слова: “БТФ плюс”, миші, щури, гостра токсичність, доза, летальність, токсичність.

Вступ

Ефективна боротьба з незаразними хворобами різноманітної етіології тварин в Україні можлива за наявності застосування вискоелективних та доступних лікарських засобів-супроводу (Sachuk et al., 2019; Sachuk, 2019; Hunchak et al., 2020; Katsaraba et al., 2021; 2022).

Тому на сьогодні не втрачає актуальності розробка тонізуючих, стимулюючих та загальнозміцнюючих засобів, які є невід'ємною складовою частиною системної терапії та володіють значною ефективністю і екологічною безпечністю (Gutyj et al., 2017; Sachuk et al., 2019; 2021; 2022). Так, ТОВ “ДЕВІЕ” запропоновано новий препарат – “БТФ плюс”. Один мілілітр препарату містить діючі речовини: бутафосфан – 100 мг, L-карнітин – 100 мг, вітамін B₁₂ – 0,05 мг. Допоміжні речовини: вода для ін'єкцій, бутиловий спирт – до 1 мл.

“БТФ плюс” – комплексний препарат, який застосовується для корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин та птиці.

Бутафосфан – похідне фосфонові кислоти. Володіє тонізуючою дією, є адаптогеном та стимулятором обмінних процесів, підвищує резистентність організму до комплексу негативних факторів, сприяє росту та розвитку тварин (Martyschuk et al., 2021; 2022; Gutyj et al., 2022).

L-карнітин – амінокислота, яка бере участь у транспорті жирних кислот через мітохондріальну мембрану, є важливим фактором підтримання певного рівня коензиму ацилювання (коензим А) у всіх типах клітин. L-карнітин володіє вираженою анаболічною дією: стимулює синтез білків м'язової тканини, мобілізує ліпіди з жирового депо (печінка, м'язи, жирова тканина), сприяє росту та розвитку. L-карнітин поліпшує апетит та секреторну функцію травного каналу, сприяє засвоєнню поживних речовин кормів. L-карнітин зменшує інтенсивність апоптозу всіх типів клітин, підвищує інтенсивність надходження органічних кислот (оцтової, пропіонової, молочної тощо) та кетонів тіл до циклу Кребса, чим запобігає розвитку ацидозу та кетозу. Також L-карнітин підвищує тонус скелетних м'язів та міокарда, сприяє швидкому відновленню після фізичних навантажень.

Ціанкобаламін (вітамін B₁₂) – фактор метилювання, який є кофактором ферментів гемопоезу та метаболізму органічних кислот, володіє ліпотропною дією.

Таким чином, комплексний вплив діючих речовин препарату призводить до підвищення інтенсивності росту і розвитку тварин, резистентності та продуктивності через стимуляцію протікання обмінних процесів.

Препарат “БТФ плюс” застосовують всім видам тварин та птиці як тонізуючий, стимулюючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези,

еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астенічному синдромі тощо; вторинних анеміях, анеміях при гельмінтозах; як додатковий засіб при лікуванні дефіциту Кальцію та Магнію; для підвищення м'язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричинених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження).

Отже, метою досліджень було надати токсикологічну (доклінічну) оцінку ветеринарного лікарського засобу “БТФ плюс” шляхом визначення його гострої токсичності на лабораторних тваринах.

Мета дослідження

Мета роботи – проведення токсикологічної оцінки ветеринарного препарату “БТФ плюс” виробництва ТОВ “ДЕВІЕ” (сmt Літин, Україна) за умов гострого токсикологічного експерименту на моделі білих мишей та білих щурів і кролів.

Матеріал і методи досліджень

Доклінічне вивчення комплексного вітамінно-мінерального препарату на основі бутафосфану, L-карнітину та ціанкобаламіну, який застосовується для нормалізації та корекції обмінних процесів у тварин і птиці, проведені на базі лабораторії з контролю якості, безпеки та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ “ДЕВІЕ”. Препарат застосовують різними видами тварин та птиці як стимулюючий, тонізуючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези, еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астенічному синдромі тощо; анеміях при гельмінтозах; вторинних анеміях як додатковий засіб при лікуванні дефіциту Магнію та Кальцію; для підвищення м'язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин і птиці; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричинених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження). Фармакологічні дослідження проведені в обсязі, що визначається за стандартною методикою випробувань (Kotsiumbas et al., 2006).

Дослідження проведено у віварії ТОВ “ДЕВІЕ”. Приміщення загальною площею 50 м², де під контролем спеціалістів ТОВ “ДЕВІЕ” здійснюється утримання порівняно невеликої кількості тварин з науковою метою. Раціон харчування включає всі необхідні інгредієнти. Лабораторні тварини містилися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересуван-

ня, та двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази.

Експеримент щодо визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс”, за одноразового внутрішньошлункового введення, було проведено на 36 самках нелінійних білих щурів 3–4-місячного віку і масою 19–200 г, що утримувались за оптимальних умов віварію (Kotsiumbas et al., 2006; Varkholiak & Gutj, 2018; Varkholiak et al., 2021): температура у приміщенні складала 18 ± 2 °С, відносна вологість повітря 60–70 %, цикл освітлення день–ніч упродовж експерименту складав 10–14 год, а також було забезпечено 10-разову зміну об'єму повітря в кімнаті віварію за годину.

Для годівлі щурів використовували повнораціонний комбікорм для гризунів. Тварини мали вільний доступ до води та корму.

Перед початком досліджень кожен тварину зважували. Дози, що вводили, розраховували індивідуально відповідно до маси кожного щура, при цьому об'єм препарату “БТФ плюс”, що вводили внутрішньошлунково за один раз, не перевищував 2,5 см³.

За принципом аналогів було сформовано 5 дослідних груп: щурам вводили препарат в дозах (за абсолютною масою препарату) 5000,0; 10000,0; 20000; 30000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла за абсолютною масою препарату одноразово (5000,0 і 10000,0 мг/кг), дворазово (доза 20000,0 мг/кг) і триразово (доза 30000,0 і 40000,0 мг/кг) – перорально за допомогою стравохідно-шлункового зонду. Щурам контрольної групи за аналогічним регламентом вводили воду для ін'єкцій в об'ємі 2,0 см³. У кожній групі (як дослідних, так і контрольній) було по 6 щурів (n = 6). Загальний термін дослідження склав 14 діб.

Експеримент щодо визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс”, за одноразового підшкірного введення було проведено на 36 самках нелінійних білих щурів 3-місячного віку і масою 200–210 г, що утримувались за оптимальних умов віварію (Kotsiumbas et al., 2006): температура у приміщенні складала 18 ± 2 °С, відносна вологість повітря 60–70 %, цикл освітлення день–ніч упродовж експерименту складав 10–14 год, а також було забезпечено 10-разову зміну об'єму повітря в кімнаті віварію за годину.

Для годівлі щурів використовували повнораціонний комбікорм для гризунів. Тварини мали вільний доступ до води та корму.

Перед початком досліджень кожен тварину зважували. Дози препарату “БТФ плюс”, що вводили, розраховували індивідуально відповідно до маси кожного щура, при цьому об'єм препарату, що вводили підшкірно, не перевищував 5,0 см³. В експерименті за принципом аналогів було сформовано контрольну і 5 дослідних груп по 6 тварин в кожній (n = 6).

Препарат “БТФ плюс” вводили в дозах 1000,0; 5000,0; 10000,0; 15000,0 і 20000,0 мг/кг маси тіла за абсолютною масою препарату, одноразово, підшкірно в ділянці холки. Тваринам контрольної групи вводили воду для ін'єкцій.

Експеримент щодо визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс” (розчин для

ін'єкцій), за одноразового підшкірного введення було проведено на 36 самцях нелінійних білих мишей 3–4-місячного віку і масою 23–25 г, що утримувались за оптимальних умов віварію (Kotsiumbas et al., 2006): температура у приміщенні складала 18 ± 2 °С, відносна вологість повітря 60–70 %, цикл освітлення день–ніч упродовж експерименту складав 10–14 год, а також було забезпечено 10-разову зміну об'єму повітря в кімнаті віварію за годину.

Для годівлі мишей використовували повнораціонний комбікорм для гризунів. Тварини мали вільний доступ до води та корму.

Перед початком досліджень кожну тварину зважували. Дози, що вводили, розраховували індивідуально, відповідно до маси кожної миші, при цьому об'єм препарату, що вводили підшкірно за один раз, не перевищував 1,0 см³. В експерименті за принципом аналогів було сформовано контрольну і 5 дослідних груп по 6 тварин в кожній (n = 6).

Препарат “БТФ плюс” вводили в дозах 5000,0; 10000,0; 20000,0; 30000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла, за абсолютною масою препарату, одноразово, підшкірно в ділянці холки. Тваринам контрольної групи вводили воду для ін'єкцій.

Таблиця 1

Оцінка подразнювальної дії препарату “БТФ плюс” на слизову оболонку ока кролів

А. Гіперемія кон'юнктиви та рогівки	
1. Судини ін'єктовані	1 бал
2. Окремі судини погано видно	2 бали
3. Дифузне глибоке почервоніння	3 бали
Б. набряк повік	
1. Слабкий набряк	1 бал
2. Виразений набряк з частковим виверненням повік	2 бали
3. У результаті набряку око закрите наполовину	3 бали
4. У результаті набряку око закрите більше, ніж наполовину	4 бали
В. Виділення	
1. Мінімальна кількість в кутику ока	1 бал
2. Кількість виділень зволожує повіку	2 бали
3. Кількість виділень зволожує повіку та шкіру навколо	3 бали

Варто зазначити, що маніпуляції над мишами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (European convention..., 1986; Council Directive 86/609/EEC, 1986), що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин, і дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Strasbourg, 1986).

За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14 діб, зауважуючи появу та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження мишей звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо (Kotsiumbas et al., 2006).

Після загибелі (діагностичного забою) тварин проводили патологоанатомічний розтин. Для встановлення патологоанатомічних змін використовували макро-

препарат рівномірно наносили на ділянку шкіри кролів розміром 6×6 см.

Кроликам дослідних груп препарат “БТФ плюс” наносили на шкіру в дозах (за абсолютною масою): I групі – 750,0 мг/кг, II – 1500,0 мг/кг, III – 3000,0 мг/кг маси тіла відповідно.

Тваринам контрольної групи за аналогічних умов наносили воду для ін'єкцій.

Подразнювальну (шкідливу) дію препарату “БТФ плюс” на слизову оболонку ока досліджували на 3 кролях. У кон'юнктивальний мішок лівого ока тварин із піпетки закапували по 0,1 мл препарату. Для контролю в праве око тварині закапували по 0,1 мл води для ін'єкцій. Тварину фіксували, відтягували кут кон'юнктивального мішка і протягом 1 хв пальцем перетискали слізно-носовий канал. Після обробки через одну, 24, 48, 72, 96 год та до 14 діб проводили ретельний огляд очей. Подразнювальну дію препарату “БТФ плюс” визначали за наявністю (відсутністю) гіперемії кон'юнктиви, ін'єкцією кровоносних судин, станом склери, рогівки, повік і оцінювали за бальною системою – з даними таблиці 1.

скопічний метод досліджень. Патологоанатомічний розтин виконували за такою схемою:

– на першому етапі проводили зовнішній огляд, оцінюючи стан шерстного покриву і слизових оболонок;

– на другому – виконували розтин та огляд порожнин тіла та внутрішніх органів, таких як глотка, трахея, гортань, серце, легені, печінка, селезінка, нирки, шлунок, кишечник, виявляючи зміни кольору, консистенції, малюнку та форми органів.

Параметри гострої дермальної токсичності препарату “БТФ плюс” досліджували на 20 кролях породи Шиншила, віком 4 міс., масою 3,0–3,1 кг. Тварин утримували в стандартних умовах віварію за температури 18–21 °С, вологості 55–65 %, на стандартному раціоні, що відповідає нормативам.

Досліди на тваринах проводили з дотриманням правил “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей”.

Для проведення досліджень було сформовано одну контрольну та три дослідних групи, по 5 кролів у кожній. За день до початку досліду на передбачуваному місці аплікації видаляли шерсть, ретельно вистригали її ножицями. Крім того, тваринам були одягнені захисні комірці з метою попередження злизування препарату.

Спостереження за дослідними тваринами тривало 14 діб, при цьому враховували загальний стан тварин, характер уражень шкіри в місці аплікації, а також терміни загибелі або видужання тварин. Аплікація препарату була проведена вранці до годівлі тварин.

Результати та їх обговорення

У досліді щурам внутрішньошлунково вводили препарат “БТФ плюс” у дозах 5000,0; 10000,0; 20000,0; 30000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що одноразове внутрішньошлункове введення препарату щурам I; II і III дослідних груп не викликало картини гострого отруєння. Щури були рухливі, добре реагували на зовнішні подразники, активно споживали корм та воду.

За кратного введення препарату щурам IV і V дослідних груп (дози 30000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла) у тварин спостерігали незначне збудження протягом 2–3-х год після останнього введення, також був дещо знижений прийом корму. Окрім цього, протягом 3-х діб після введення у тварин цих груп виявляли розрідження фекалій. Клінічний стан щурів даних дослідних груп відновлювався на 4–5-у добу після введення препарату.

Загибелі щурів у всіх дослідних групах не спостерігали протягом 14-добового терміну спостереження.

На 15-у добу досліду проводили евтаназію щурів за допомогою хлороформного наркозу, а потім патологоанатомічний розтин. Зовнішній вигляд трупів лабораторних тварин перед розтином: колір шерстного покриву білий, блискучий, без видимих змін слизових оболонок, витікання з ротової (носової) порожнини та ануса не виявляли.

На розтині (щодо контрольної групи) не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у шлунку спостерігали залишки корму; гіперемії підшкірної клітковини не виявляли; серце не збільшене в об’ємі, конусоподібної форми, консистенція міокарда пружна; печінка коричневого кольору, пружної консистенції, не збільшена в об’ємі; селезінка та підшлункова залоза – без змін; нирки коричневого кольору, не збільшені в об’ємі; судини брижі тонкого кишечника не кровонаповнені, ознак запалення в шлунку, тонкому та товстому кишечнику не виявлено.

Отже, за результатами токсикологічних досліджень препарату “БТФ плюс” показник LD_{50} розрахувати не вдалося, оскільки загибелі лабораторних тварин не було виявлено протягом 14 діб після введення. При цьому максимально можлива введена доза ветеринарного препарату “БТФ плюс” (за абсолютною масою) становила 40000,0 мг/кг маси тіла, що дозволяє зарахувати препарат до VI класу токсичності –

речовини порівняно нешкідливі ($LD_{50} > 15000,0$ мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин ($LD_{50} > 5000,0$ мг/кг маси тіла) (Kotsiumbas et al., 2006).

У досліді щурам вводили препарат “БТФ плюс” у дозах 1000,0; 5000,0; 10000,0; 15000,0 і 20000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що підшкірне введення препарату щурам I–III дослідних груп (1000,0–10000,0 мг/кг маси тіла) через (5–10) хв після введення викликало незначне збудження та дозозалежне підвищення рухової активності, яке зберігалось протягом доби після введення. Проте корм і воду протягом дня тварини вживали добре. Далі у тварин I–III дослідних груп вищевказані показники на 2-у добу після введення не відрізнялись від таких у контрольній групі. У IV і V дослідних групах протягом 2-х діб спостерігали незначне пригнічення, а вже на 3–4-у добу після введення клінічний стан тварин даних груп не відрізнявся від контрольного. У тварин усіх дослідних груп у місці введення препарату не виявляли болючості та припухлості протягом терміну досліджень, кулька після введення препарату зникала протягом доби після введення. Варто зазначити, що загибелі тварин у всіх дослідних групах протягом 14 діб не спостерігали.

На 15-у добу досліду проводили евтаназію щурів за допомогою хлороформного наркозу, а потім патологоанатомічний розтин. Зовнішній вигляд трупів лабораторних тварин перед розтином: колір шерстного покриву білий, блискучий, змін видимих слизових оболонок, витікання з ротової (носової) порожнини та ануса не виявляли.

На розтині у щурів I–V дослідних груп (щодо контрольної групи) не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у шлунку спостерігали залишки корму; гіперемії підшкірної клітковини не виявляли; серце не збільшене в об’ємі, конусоподібної форми, консистенція міокарда пружна; печінка коричневого кольору, пружної консистенції, не збільшена в об’ємі; селезінка та підшлункова залоза – без змін; нирки коричневого кольору, не збільшені в об’ємі; судини брижі тонкого кишечника не кровонаповнені, ознак запалення в шлунку, тонкому та товстому кишечнику не виявлено. У ділянці введення не спостерігали ознак запалення і крововиливів.

За результатами досліджень показник LD_{50} ветеринарного препарату “БТФ плюс”, за умов його одноразового підшкірного введення щурам-самкам, розрахувати не вдалося, оскільки загибелі тварин протягом 14-добового терміну дослідження не спостерігали. Максимально можлива доза для підшкірного введення склала 20000,0 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою препарату). Отже, препарат “БТФ плюс” при підшкірному введенні за токсичністю можна зарахувати до VI класу – порівняно нешкідливих речовин ($LD_{50Subcut} > 4500$ мг/кг маси тіла) (Kotsiumbas et al., 2006).

У досліді мишам вводили препарат “БТФ плюс” у дозах 5000,0; 10000,0; 20000,0; 30000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що підшкірне введення препарату мишам I–II дослідних груп (5000,0–10000,0 мг/кг маси тіла) через 5–10 хв після

введення викликало незначне збудження та підвищення рухової активності, яке зберігалось протягом доби після введення. Проте корм і воду протягом дня тварини вживали добре. Далі у тварин I–II дослідних груп вищевказані показники на 2-у добу після введення, не відрізнялись від таких у контрольній групі. У III–V дослідних групах протягом 2-х діб спостерігали незначне пригнічення, а вже на 3–4-у добу після введення клінічний стан тварин даних груп не відрізнявся від контрольного. У тварин усіх дослідних груп у місці введення препарату не виявляли болючості та припухлості протягом терміну досліджень, кулька після введення препарату зникала протягом доби після введення. Варто зазначити, що загибелі тварин в усіх дослідних групах протягом 14 діб не спостерігали.

На 15-у добу досліду проводили евтаназію мишей за допомогою хлороформного наркозу, а потім патологоанатомічний розтин. Зовнішній вигляд трупів лабораторних тварин перед розтином: колір шерстного покриву білий, блискучий, змін видимих слизових оболонок, витікань з ротової (носової) порожнини та ануса не відмічали.

На розтині у мишей I–V дослідних груп (щодо контрольної групи) не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у шлунку спостерігали залишки корму; гіперемії підшкірної клітковини не виявляли; серце не збільшене в об'ємі, конусоподібної форми, консистенція міокарда пружна; печінка коричневого кольору, пружної консистенції, не збільшена в об'ємі; селезінка та підшлункова залоза – без змін; нирки коричневого кольору, не збільшені в об'ємі; судини брижі тонкого кишечника не кровонаповнені, ознак запалення в шлунку, тонкому та товстому кишечнику не виявлено. У ділянці введення препарату не спостерігали ознак запалення і крововиливів.

Таблиця 2

Оцінка подразнювальної дії препарату “БТФ плюс” на слизову оболонку ока кролів, у балах

Подразнювальна дія	Термін досліджень, доба													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока першого кроля														
Гіперемія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока другого кроля														
Гіперемія	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока третього кроля														
Гіперемія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Після нанесення препарату “БТФ плюс” на слизову оболонку ока кролів (n = 3) встановлено, що впродовж усього терміну спостережень він не викликав подразнювальної дії (табл. 2). Лише протягом першої доби після нанесення спостерігали ін'єкцію судин та помірні виділення, при цьому набряку повік не спостерігали.

За результатами досліджень показник LD₅₀ ветеринарного препарату “БТФ плюс”, за умов його одноразового підшкірного введення мишам-самцям, розрахувати не вдалося, оскільки загибелі тварин протягом 14-добового терміну дослідження не спостерігали. Максимально можлива доза для підшкірного введення склала 40000,0 мг/кг маси тіла (за абсолютною масою препарату). Отже, препарат “БТФ плюс” при підшкірному введенні за токсичністю можна зарахувати до VI класу – відносно нешкідливих речовин (LD_{50Subcut} > 4500 мг/кг маси тіла) (Kotsiumbas et al., 2006).

Встановлено, що після нанесення препарату “БТФ плюс” на шкіру кролів в дозах (750,0–3000,0) мг/кг маси тіла у тварин не спостерігали змін загального стану та апетиту, що свідчить про відсутність токсичного впливу препарату при одноразовому нанесенні на шкіру кролів. Варто також зазначити, що жодна з дослідних тварин не загинула впродовж експерименту.

У кролів протягом усього терміну дослідження (14 діб) не було виявлено еритеми, набряку шкіри, утворення кірочок та тріщин на шкірі, що свідчить про відсутність ознак дерматиту та подразливої дії на шкіру.

Отже, ветеринарний препарат “БТФ плюс” при нанесенні на шкіру кролів, у дозах від 750,0 до 3000,0 мг/кг маси тіла не проявляє подразнювальної дії, а за ступенем небезпечності його можна зарахувати до IV класу – малонебезпечних речовин (DL₅₀ > 2500,0 мг/кг маси тіла).

Під час визначення подразнювальної дії ветеринарного препарату “БТФ плюс” на слизову оболонку ока кроликів були одержані такі результати (табл. 2).

Отже, дослідженнями встановлено, що препарат “БТФ плюс” не викликає подразнювальної дії на слизову оболонку ока кролів.

Висновки

1. За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс”, у разі одноразо-

вого внутрішньошлункового введення білим щурам-самкам LD₅₀ розрахувати не вдалося, оскільки загибелі лабораторних тварин не було виявлено протягом 14 діб після введення. При цьому максимальна введена доза (за абсолютною масою препарату) становила 40000,0 мг/кг маси тіла, що дозволяє зарахувати препарат до VI класу токсичності – речовини порівняно нешкідливі (LD₅₀ > 15000,0 мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин (LD₅₀ > 5000,0 мг/кг маси тіла).

2. За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату “БТФ плюс”, у разі одноразового підшкірного введення білим щурам-самкам і мишам-самцям LD₅₀ розрахувати не вдалося, оскільки загибелі лабораторних тварин не було виявлено протягом 14 діб після введення. При цьому максимальна введена доза (за абсолютною масою препарату) становила 20000,0 і 40000,0 мг/кг маси тіла для обох видів тварин відповідно, що дозволяє зрахувати його до VI класу – порівняно нешкідливих речовин (LD_{50Subcut} > 4500 мг/кг маси тіла).

3. Ветеринарний препарат “БТФ плюс” при нанесенні на шкіру кролів у дозах (за абсолютною масою препарату) від 750,0 до 3000,0 мг/кг маси тіла не проявляє подразнювальної дії, а за ступенем небезпечності його можна зарахувати до IV класу – малонебезпечних речовин (LD_{50Percut} > 2500,0 мг/кг маси тіла).

4. Препарат “БТФ плюс” не викликає подразнювальної (шкідливої) дії на слизову оболонку ока кроликів, про що свідчить відсутність набряку повік протягом усього терміну спостереження, ін’єкція судин та помірні виділення з ока тварин лише протягом першої доби після нанесення.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань, спрямованих на вивчення ембріотоксичної дії “БТФ плюс”, що є обов’язковим матеріалом розділу “Дослідження щодо безпеки і залишків” досяє на даний лікарський засіб.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів у даній роботі.

References

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Official Journal of the European Communities L 358. 1986. P. 1–29. URL: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/cc3a8ccb-5a30-4b6e-8da8-b13348caeb0c/language-en>.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

Gutyj, B., Khariv, I., Binkevych, V., Binkevych, O., Levkivska, N., Levkivskyj, D., & Vavrysevich, Y. (2017). Research on acute and chronic toxicity of the experimental

drug Amprolinsyl. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 8(1), 41–45. DOI: 10.15421/021708.

Gutyj, B., Martyshuk, T., Jankowski, M., Karpovskiy, V., & Postoi, R. (2022). Effect of the Feed Additive Butaselmavit-Plus on the Antioxidant Status of the Rat Body Due to Cadmium and Lead Intoxication. Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 13(2), 9–15. DOI: 10.31548/ujvs.13(2).2022.9-15.

Hunchak, Yu. R., Gutyj, B. V., Sachuk, R. M., & Stravsky, Ya. S. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug “Devimectin 1 %” with a single subcutaneous injection in white rats. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nlvvet10005.

Katsaraba, O. A., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Radzykhovskiy, M. L., Sharandak, P. V., & Pepko, V. O. (2022). Pharmacological studies of the veterinary medicinal product “Dibutalastin Ointment”. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 5(2), 43–48. DOI: 10.32718/ujvas5-2.07.

Katsaraba, O. A., Sachuk, R. M., Stravskiy, Ya. S., & Kostyshyn, L.-M. Ye. (2021). Novyi vitaminno-mineralnyi preparat dlia profilaktyky akusherskoi patolohii tvaryn “Biotan 3Z” [New vitamin-mineral preparation for the prevention of obstetric pathology of animals “Biotan 3Z”]. Naukovo-tekhnichnyi biuletен Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn, 22(2), 141–148. DOI: 10.36359/scivp.2021-22-2.17.

Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Lviv: Triada plus (in Ukrainian).

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., & Khalak, V. I. (2021). System of antioxidant protection of the body of piglets under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 4(2), 38–43. DOI: 10.32718/ujvas4-2.07.

Martyshuk, T., Gutyj, B., Vyshchur, O., Paterega, I., Kushnir, V., Bigdan, O., et al. (2022). Study of Acute and Chronic Toxicity of “Butaselmavit” on Laboratory Animals. Arch Pharm Pract, 13(3), 70–75. DOI: 10.51847/XHwVCyFBZ3.

Sachuk, R. M. (2019). Determination of the vitamin-mineral preparation “Energolit” stability for the treatment of metabolic disorders in animals. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 5(1), 10–13. URL: http://jvmbbs.kharkov.ua/archive/2019/volume5/issue1/oJVMBBS_2019051_010-012.pdf.

Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Stravskyy, Y. S., Katsaraba, O. A., Pepko, V. O., & Vasiv, R. O. (2022). Effectiveness of the drug Kolidev 8M (powder for oral use) for the treatment of bacterial infections in decorative birds and European fallow deer. Theoretical and Applied Veterinary Medicine, 10(3), 3–12. DOI: 10.32819/2022.10011

Sachuk, R. M., Zhyhaliuk, S. V., Stravskiy, Ya. S., & Chaikovska, O. I. (2019). Novyi mineralnyi preparat dlia veterynarnoi praktyky “Kalfomin” [New mineral preparation for veterinary practice “Kalfomin”]. Naukovo-

- tekhnichniy biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn, 20(2), 390–399. DOI: 10.36359/scivp.2019-20-2.50.
- Sachuk, R., Stravskyy, Y., Gutyj, B., Velesyk, T., Katsaraba, O., & Zhyhaliuk, S. (2021). Study of acute toxicity of the drug “Kolidev 8M” with a single intragastric injection in laboratory animals. *ScienceRise: Biological Science*, 2(27), 44–48. DOI: 10.15587/2519-8025.2021.235952.
- Varkholiak, I. S., & Gutyj, B. V. (2018). Determination of acute toxicity of “Bendamin” drug in laboratory animals. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 20(92), 209–212. DOI: 10.32718/nvlvet9243.
- Varkholiak, I. S., Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Sachuk, R. M., Mylostyvyi, R. V., Radzykhovskiy, M. L., Sedilo, H. M., & Izboldina, O. O. (2021). The effect of the drug “Bendamine” on the clinical and morphological parameters of dogs in heart failure. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 4(3), 76–83. DOI: 10.32718/ujvas4-3.13.