

Э.К. Рахматуллин, доктор ветеринарных наук

О.Д. СклЯров, доктор ветеринарных наук

Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов  
РФ, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5

E-mail: amil59@yandex.ru

УДК 577.1+619:615

DOI: 10.30850/vrsn/2020/1/67-69

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА «BISOLBI»

В статье представлены результаты изучения токсичности препарата «Bisolbi» – порошка светло-пепельного цвета, плохо растворимого в воде. При смешивании с водой образует взвесь частиц, которые быстро оседают. Показатели острой токсичности препарата определяли на крысах. Исследовали группы по шесть животных одного пола, а также аналогичные – контрольные. Препарат «Bisolbi» вводили белым крысам внутривенно, самцам массой 310...320 г в дозах 2500 и 2740 мг/кг. Каждую дозу использовали на шести животных, для контрольных – дистиллированную воду – 3 мл. Рассчитывали ЛД<sub>50</sub> методом пробит – анализа, предложенным Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З. Рота. При пероральном введении препарата травматичный металлический зонд погружали до желудка. В течение 14 сут. наблюдали за общим состоянием и поведением животных, проявлением или отсутствием симптомов интоксикации; отмечали особенности приема корма и воды, оценивали состояние шерстного покрова, физиологические функции. Затем группы экспериментальных крыс подвергли эвтаназии и патоморфологическому исследованию. Изучали действие «Bisolbi» при многократном введении и на беспородных собаках. Были скомплектованы две группы 3-4-летнего возраста средней исходной массой тела 13,63...15,11 кг. Перед применением добавку тщательно перемешивали с кормом. Препарат вводили в течение 31 сут. в дозе 0,5 г/кг. Собакам контрольной группы (три) скармливали муку пшеничную. Через 15 и 31 день у подопытных животных с целью характеристики общего состояния в крови определяли количество белка, мочевины, глюкозы, креатинина, холестерина. На основании исследований установлено, что препарат при ежедневном применении животным малотоксичен и безопасен, не провоцирует развитие патологических реакций. По классификации Hodge и Sterner, «Bisolbi» можно отнести к 6 классу токсичности – относительно безвредный. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 ЛД<sub>50</sub> препарата составляет более 151 мг/кг, но менее 5000 мг/кг – 3-й класс опасности (умеренно опасный).

**Ключевые слова:** кормовая добавка, токсичность, Bisolbi, ЛД<sub>50</sub>, общий белок, мочевина, глюкоза, билирубин, холестерин, креатинин, аспарат – и аланинаминотрансферазы (АсАТ и АлАТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

E.K. Rakhmatullin, *Grand PhD in Veterinary sciences*

O.D. Sklyarov, *Grand PhD in Veterinary sciences*

All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed

RF, 123022, g. Moskva, Zvenigorodskoe shosse, 5

E-mail: amil59@yandex.ru

## TOXICOLOGICAL PROFILE OF “BIOSOLBI” DRUG

The article presents the results of a study of the “Bisolbi” drug toxicity (powder of light ash color, poorly soluble in water). When it is mixed with water it forms a suspension of particles that settle rapidly. Values of acute drug toxicity were determined on rats. We studied groups of six animals of the same sex, as well as similar control ones. The “Bisolbi” drug was injected to white rats intragastrically, males weighing 310... 320 g in doses of 2500 and 2740 mg/kg. Each dose was used in six animals; distilled water (3 ml) was used for the controls. The LD50 was calculated by the probit analysis method proposed by Litchfield and Wilcoxon modified by Z. Roth. When administered orally,

*an atraumatic metal probe was immersed in the stomach. Within 14 days monitored the overall health status and behavior of animals, the manifestation or absence of symptoms of intoxication; noted the features of feed and water ingestion, assessed the condition of the coat, physiological functions. Then groups of experimental rats were euthanized and pathomorphologically examined. We studied the effect of "Bisolbi" with repeated introduction and on not purebred dogs. Two groups of 3-4 years of age were completed with an average initial body weight of 13.63...15.11 kg. Before use, the additive was thoroughly mixed with feed. The drug was injected during 31 days at a dose of 0.5 g/kg. Dogs of the control group (three) were fed wheat flour. After 15 and 31 days in laboratory animals in order to characterize the general condition in the blood, the amount of protein, urea, glucose, creatinine, cholesterol were determined. Based on studies it was found that the drug daily application by animals, is low toxic and safe, does not provoke the development of pathological reactions. According to the Hodge and Sterner classification "Bisolbi" can be attributed to the 6th class of toxicity – relatively harmless. According to GOST 12.1.007-76 LD50 of the drug is more than 151mg/kg, but less than 5000 mg/kg it is the 3rd hazard class (moderately hazardous).*

**Key words:** feed additive, toxicity, Bisolbi, LD50, total protein, urea, glucose, bilirubin, cholesterol, creatinine, aspartate and alanine aminotransferase (AcAT and ALAT) and lactate dehydrogenase (LDH).

Биологически полноценное кормление животных и домашней птицы невозможно без использования кормовых добавок, которые предназначены для восполнения недостающих элементов питания в рационах. Это способствует не только проявлению генетического потенциала продуктивности, но и предотвращению нарушения обмена веществ и связанных с ним различных заболеваний. Значение кормовых добавок особенно возрастает при ограниченном наборе кормов в рационе, однообразии кормления, когда до нормы недостает одновременно нескольких питательных элементов, что отрицательно сказывается на здоровье животных и производстве продукции, а также существенно повышает затраты кормов. Полноценное питание – основное условие обеспечения оптимального течения обменных процессов, нормального функционирования всех органов и систем организма. [1]

Обязательное условие применения новых кормовых добавок – предшествующее проведение токсикологических исследований.

Цель работы – изучение токсических свойств кормовой добавки «Bisolbi».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В состав препарата входят бактерии группы *Bacillus subtilis* и минеральный наполнитель. «Bisolbi» представляет собой порошок светло-пепельного цвета, плохо растворимый в воде. При смешивании с водой образует взвесь частиц, которые быстро оседают.

Показатели острой токсичности препарата определяли на крысах. Исследовали группы по шесть животных одного пола, а также аналогичные – контрольные.

В работе применяли методы доклинических исследований лекарственных средств. [4]

Препарат «Bisolbi» вводили белым крысам внутрижелудочно, самцам массой 310...320 г в дозах 2500 и 2740 мг/кг. Каждую дозу использовали на шести животных, для контрольных – дистиллированную воду – 3 мл. Рассчитывали ЛД<sub>50</sub> методом пробит – анализа, предложенным Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З. Рота. При пероральном введении препарата атравматичный металлический зонд погружали до желудка.

В течение 14 сут. наблюдали за общим состоянием и поведением животных, проявлением или отсутствием симптомов интоксикации; отмечали особенности приема корма и воды, оценивали состояние шерстного покрова, физиологические функции. Затем группы экспериментальных крыс подвергали этаназии и патоморфологическому исследованию.

Изучали действие «Bisolbi» при многократном введении и на беспородных собаках. Были ском-

плектованы две группы 3-4-летнего возраста средней исходной массой тела 13,63...15,11 кг. Перед применением добавку тщательно перемешивали с кормом. Препарат вводили в течение 31 сут. в дозе 0,5 г/кг. Собакам контрольной группы (три) скармливали муку пшеничную. Через 15 и 31 день у подопытных животных с целью характеристики общего состояния в крови определяли количество белка, мочевины, глюкозы, креатинина, холестерина.

Содержание общего белка определяли по биуретовой реакции, глюкозы – унифицированным глюкозооксидазным методом по окислению орто-толидина, мочевины – унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксидом, холестерина в сыворотке крови – методом Илька. Концентрацию общего билирубина выявляли колориметрическим методом с 2,4-дихлоранилином, креатинина – по цветной реакции Яффе. Активность АлАТ и АсАТ оценивали унифицированным динитрофенилгидразиновым методом, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови – по реакции 2,4 – динитрофенилгидрозином (метод Севела – Товарека). [3, 7]

Содержание и уход за экспериментальными животными соответствовали ГОСТу 33216-2014. Данные экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики [5], значимость различий устанавливали по величине критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном из случаев при внутрижелудочном использовании летальных исходов не зарегистрировано, даже при введении максимальной дозы – 2740 мг/кг (табл. 1). Также не отмечалось значимых нарушений общего состояния и поведения животных. Жажда и снижение потребления корма в первые сутки проявлялись и в контрольной группе животных, что, вероятно, связано не с токсическим действием препарата, а со стрессом при пероральном введении больших объемов. Общее состояние и поведение опытных животных и контрольных были аналогичными.

Через две недели после применения «Bisolbi» животные, получившие препарат, не отличались от контрольных.

**Таблица 1.**  
Токсичность препарата «Bisolbi» при внутрижелудочном введении крысам

Доза мг/кг	2410	2740
Объем вводимого раствора, мл/кг	24,1	27,4
Эффект, пало/всего	0/6	0/6

Значения ЛД<sub>50</sub> препарата при внутрижелудочном введении белым крысам определить не представляется возможным — они заводом выше 2740 мг/кг. Дозы более 2200 мг/кг не приводили к их гибели, не оказывали раздражающего действия на слизистые органы пищеварительного тракта.

Таким образом, результаты токсикометрии, наблюдения за экспериментальными животными после введения «Bisolbi», а также результаты патоморфологических исследований позволяют отнести препарат по классификации токсичности Hodge и Sterner к 4 классу (малотоксичные вещества). Состояние переживших острые эксперименты животных свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата.

Согласно ГОСТ 12.1.007-76 ЛД<sub>50</sub> препарата составляет менее 5000 мг/кг — 3 класс опасности — умеренно опасный. [2]

При ежедневном пероральном введении собакам 0,5 г/кг «Bisolbi» общее состояние и поведение опытных животных не изменялось, угнетение, токсикоз и гибель отсутствовали. Необходимо отметить, что внутрижелудочное введение «Bisolbi» в дозе 0,5 г/кг существенно не влияло на колебания биохимических показателей крови (табл. 2). Так, через 15 сут. количество креатина увеличилось на 12,6%, активность ЛДГ повысилась на 9,8, а АсАТ — на 100,6, АлАТ — на 284,7%.

Через 31 сутки после введения препарата количество креатинина увеличилось на 10,6%, активность ЛДГ понизилась на 26,7%, АсАТ повысилась на 43%, АлАТ — на 259,8%.

По мере поступления препарата происходит адаптация организма животных к его действию. Характер изменения показателей свидетельствует о том, что в метаболизме препарата активно участвует печень, «Bisolbi» обладает гепатопротекторным действием.

Кормовая добавка при внутрижелудочном введении собакам в течение 31 суток в дозе 0,5 г/кг не оказывает отрицательного влияния на состояние, поведение животных и на биохимические показатели крови.

По результатам данного исследования можно сделать обоснованное заключение о том, что «Bisolbi» — безопасный и не оказывающий токсического действия при многократном применении препарат.

Уровни летальных доз «Bisolbi» для белых крыс при внутрижелудочном введении находятся выше 2740 мг/кг. Препарат при введении в желудок в максимальном возможных дозах белым крысам не при-

водил к гибели, не вызывал макроскопических изменений внутренних органов животных.

По классификации Hodge и Sterner (1943), а также по данным патоморфологических исследований препарат «Bisolbi» можно отнести к 6 классу токсичности — относительно безвредным [6].

Согласно ГОСТ 12.1.007-76 ЛД<sub>50</sub> препарат относится к 3 классу опасности — веществам умеренно опасным. [2]

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Афанасьев, К.А. Несбалансированное кормление как причина нарушения минерального обмена у коров / К.А. Афанастев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, — Барнаул, — 2017. — № 4 (150). — С. 110–115.
2. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2).
3. Кондрахин, И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. Справочник / И.П. Кондрахин — М.: КолосС. — 2004. — 520 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под общей редакцией доктора медицинских наук А.Н. Миронова — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
5. Солнцева, О.В. Анализ статистических данных в пакете STATISTICA. Практическое руководство для пользователей. / О.В. Солнцева, А.В. Севастьянов — Ульяновск, ГСХА. — 2004. — 43 с.
6. Hodge H., Sterner K. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimor. — 1975. — 427 p.
7. Schirmeister, J. Dtsch /J. Schirmeister, H. Willmann, H. Kiefer et al. //Med. Wschr, 89 (1984) 1640.

**LIST OF SOURCES**

1. Afanas'ev, K.A. Nesbalansirovannoe kormlenie kak prichina narusheniya mineral'nogo obmena u korov / K.A. Afanastev // Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta, — Barnaul, — 2017. — № 4 (150). — S. 110–115.
2. GOST 12.1.007-76 Sistema standartov bezopasnosti truda (SSBT). Vredny'e veshhestva. Klassifikaciya i obshhie trebovaniya bezopasnosti (s Izmeneniyami N 1, 2).
3. Kondraxin, I.P. Metody' veterinarnoj klinicheskij laboratornoj diagnostiki. Spravochnik / I.P. Kondraxin — M.: KolosS. — 2004. — 520 s.
4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskij issledovanij lekarstvenny'x sredstv. Chast' pervaya. / Pod obshhej redakciej doktora medicinskij nauk A.N. Mironova — M.: Grif i K, 2012. — 944 s.
5. Solnceva, O.V. Analiz statisticheskij dannyx v pakete STATISTICA. Prakticheskoe rukovodstvo dlya pol'zovatelej. / O.V. Solnceva, A.V. Sevast'yanov — Ul'yanovsk, GSXA. — 2004. — 43 s.
6. Hodge H., Sterner K. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimor. — 1975. — 427 p.
7. Schirmeister, J. Dtsch /J. Schirmeister, H. Willmann, H. Kiefer et al. //Med. Wschr, 89 (1984) 1640.

**Таблица 2.**

**Биохимические показатели крови собак после введения «Bisolbi» (0,5 г/кг)**

Показатель	15 суток	Контроль	31 суток	Контроль
Общий белок, г/л	62,53±3,14	59,8±1,49	63,8±2,7	65,2±5,3
Глюкоза, ммоль/л	7,9±1,08	7,06±0,02	7,3±0,16	7,28±0,42
Мочевина, ммоль/л	10,5±2,48	13,3±1,06	18,7±2,65	18,04±1,51
Креатинин, мкмоль/л	124,4±9,72	142,3±8,21	88,4±6,13	98,9±4,05
Билирубин, мкмоль/л	33,4±10,21	29,8±12,54	5,23±2,71	4±1,53
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,77	4,33±0,38	3,88±0,54	3,64±0,06
АсАТ, Е/л	44±8,6	21,97±2,51	26,1±5,85	18,23±1,99
АлАТ, Е/л	120,8±91	31,4±1,59	73±54,5	20,3±2,7
ЛДГ, Е/л	134,7±20,7	122±6,43	203,7±54,8	277,7±57,7