

УДК: 619:615.284.32

## ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ФЕНБЕНДАЗОЛА, ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНАЯ ОЦЕНКА МЯСА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БОЛЮСОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Ятусевич И.А., Жуковская Н.И.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье представлены данные об определении остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов в органах и тканях крупного рогатого скота. При использовании метода ВЭЖХ остаточных количеств препарата не обнаружено. Применение болюсов пролонгированного действия для крупного рогатого скота не ухудшает ветеринарно-санитарные показатели мяса, а также не оказывает существенного влияния на его качество.*

*In the article we submit results of detection of fenbendazole and its metabolites in the cattle organs and tissues. After using HPLH residues of drug no determined. Using the sustained release antigelminthic bolus in cattle no impairs veterinary measures of meat and no influence to his quality.*

**Введение.** Проблема безопасности продовольствия в последние годы приобретает все большее значение и актуальность в связи со стремительно развивающимися процессами глобализации мировой экономики и необходимостью обеспечения продовольственной безопасности и повышения стабильности качества сельскохозяйственной продукции в Республике Беларусь. Создание эффективного механизма, обеспечивающего безопасность продуктов питания, является одной из приоритетных государственных задач [5].

Особое место в мире занимает профилактика загрязнения пищевых продуктов соединениями различной природы, в том числе и лекарственными препаратами. В последнее время профессиональный интерес ученых и внимание общественности распространяются на нежелательную контаминацию продуктов животного происхождения (мясо, молоко, яйцо) остаточными количествами ветеринарных препаратов, без применения которых не обходится современное животноводство [4,6].

Общее руководство по этой проблеме осуществляет Объединенный Комитет Экспертов FAO/WHO по пищевым добавкам и ветеринарным препаратам (FAO – Food and Agriculture Organization, WHO – World Health Organization) при Организации Объединенных Наций. Данным комитетом для большинства химических веществ установлены МДУ (максимально допустимые уровни), регламентирующие допустимые их количества или их активных компонентов в продуктах животноводства, предназначенных для пищевых целей [1].

Так как фенбендазол в организме метаболизируется посредством оксидации до фенбендазол-сульфоксида (оксфендазол), а затем до неактивного метаболита фенбендазол-сульфона, то для этих соединений определены общие максимально допустимые уровни в органах и тканях животных [18].

Согласно FAO/WHO, безопасными являются остаточные количества фенбендазола и его метаболитов, равные 100 мкг/кг в мясе, жире, почках; 500 мкг/кг - в печени и 100 мкг/л – в молоке крупного рогатого скота [14, 15].

**Материалы и методы.** Созданный и предложенный нами препарат пролонгированного действия на основе фенбендазола находится продолжительное время в организме крупного рогатого скота. На протяжении всего этого периода происходит постоянное поступление активно действующего вещества в желудочно-кишечный тракт. Для того, чтобы определить сроки использования говядины и ликвидировать случаи поступления токсических компонентов в организм потребителей, мы проводили определение остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов во внутренних органах крупного рогатого скота.

Ввиду того, что параметры МДУ находятся на достаточно низких пределах, то для обнаружения остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов требуются высокочувствительные методы. Согласно данным литературы, одним из таких методов признана высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая с успехом применяется для обнаружения остаточных количеств препаратов группы бензимидазолкарбаматов [3, 12, 14, 17, 19, 20].

Процедура определения остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах включает: отбор средней пробы, подготовку образца, экстракцию пестицидов, подготовку экстракта к анализу, собственно анализ. Одной из наиболее важных операций в анализе является процесс экстракции, поскольку от полноты извлечения исследуемых веществ зависит успех дальнейшего определения.

Основными способами извлечения органических веществ из биологических объектов являются: твердофазная матричная дисперсия, которая в настоящее время широко используется для извлечения остаточных количеств пестицидов из биологических объектов; твердофазная экстракция, при которой происходит первоначальное извлечение целевых компонентов органическим растворителем – ацетонитрилом, ацетоном, или буферным раствором при гомогенизации образца, и последующее ступенчатое выделение на сорбентах различной полярности; жидкость-жидкостная экстракция, характеризующаяся трудоемкостью (разделение фаз, разрушение образовавшихся эмульсий), а также значительными потерями выделяемых компонентов и высокой степенью загрязненности образцов [8, 9, 10, 11].

Фенбендазол, являясь производным карбаминовой кислоты, практически не растворим в воде [16]. Это, с одной стороны, объясняет низкую биодоступность вещества (5-30%), с другой – создает проблемы при их выделении из биологических объектов.

Согласно анализу литературных данных, основными и наиболее распространенными методами подготовки проб к анализу определения остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов являются жидкость-жидкостная экстракция полярными растворителями и твердофазная экстракция на неполярных сорбентах [7, 12, 13, 15, 17].

Одними из важных физических свойств фенбендазола и других производных 2-аминобензимидазола являются характерный электронный спектр, максимум поглощения и молярный коэффициент, составляющие 290-300 нм и 10000 – 15000 соответственно. Поэтому большинство методик анализа основаны на ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Линейный диапазон определяемых концентраций составляет около 2-х порядков (10-1000 нг/мл), пределы обнаружения - около 10-25 нг/мл [3].

После введения животным препарата пролонгированного действия «Фебольшет» в дозе один болюс на животное, остаточные количества фенбендазола и его метаболитов определяли в мясе и внутренних органах крупного рогатого скота. Животных подвергали диагностическому убою через 35 и 80 дней после введения препарата. На данном этапе опыта животные были свободными от стронгилят, что было подтверждено гельминто-овоскопическими исследованиями. Для определения остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов после убоя животных отбирали кусочки печени, почек, сердце, жировую и мышечную ткани [2]. Исследования проводились в испытательной лаборатории ГУ «Белорусский государственный ветеринарный центр» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты исследования** по определению остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов во внутренних органах и тканях животных представлены в таблице 1.

Таким образом, при применении болюсов пролонгированного действия с фенбендазолом, остаточных количеств действующего вещества и его метаболитов не обнаружено.

Ветеринарно-санитарная оценка мяса крупного рогатого скота.

При определении ветеринарно-санитарных показателей мяса после применения болюсов пролонгированного действия на основе фенбендазола при стронгилятозах пищеварительного тракта крупного рогатого скота нами были проведены опыты по изучению органолептических, физико-химических параметров, биологической ценности и безвредности мяса. Для этого проводили диагностический убой крупного рогатого скота, получавшего препарат «Фебольшет», а также животных контрольной группы, свободной от инвазии.

**Таблица 1 – Остаточные количества фенбендазола и его метаболитов в органах и тканях крупного рогатого скота при применении пролонгированного антигельминтика**

Внутренние органы и ткани	Обнаружено вещества, мкг/кг	
	35 день	80 день
Сердце	Не обнаружено	
Печень	Не обнаружено	
Почки	Не обнаружено	
Жировая ткань	Не обнаружено	
Мышечная ткань	Не обнаружено	

При проведении органолептических исследований определяли внешний вид, цвет, консистенцию и запах мяса, состояние жира, сухожилий, проводили пробу варки, принимая во внимание прозрачность и аромат бульона.

Нами было исследовано 5 туш, полученных от обработанного болюсами спонтанно инвазированного стронгилятами крупного рогатого скота. Контролем служили 3 туши от здоровых животных.

По окончании исследования было установлено, что при применении болюсов пролонгированного действия с фенбендазолом степень обескровливания туш была хорошей. Через 24-48 часов хранения в холодильнике у всех туш корочка подсыхания хорошо выражена, мышечная ткань на разрезе была плотной консистенции, от светло-красного до красного цвета, поверхность разреза увлажненная, запах специфический для говядины. Сухожилия плотные, упругие. Жировая ткань белого цвета с желтоватым оттенком. При пробе варкой нами было установлено, что бульон был прозрачный, ароматный, без посторонних запахов. В контрольной группе органолептические показатели туш здоровых животных не имели отклонений от таковых показателей свежего мяса здоровых животных.

При исследовании физико-химических показателей нами была определена активность фермента пероксидазы, реакция среды (рН), наличие продуктов первичного распада белков в бульоне (реакция с сернистой медью) через 24 и 72 часа после диагностического убоя. Данные приведены в таблице 2.

**Таблица 2 – Физико-химические показатели мяса крупного рогатого скота после применения болюсов пролонгированного действия на основе фенбендазола**

Группы	Показатели			
	рН		Реакция на пероксидазу	Реакция с сернистой медью
	Через 24 часа	Через 72 часа		
1 группа	6,17±0,02	5,91±0,04	положительная	отрицательная
2 группа	6,18±0,04	5,97±0,03	положительная	отрицательная

По результатам исследований, представленных в таблице, видно, что реакция на определение продуктов первичного распада белка – отрицательная, качественная реакция на активность фермента пероксидазы во всех пробах мяса – положительная. Показатель рН мяса в первой группе через 24 часа после убоя находился на уровне 6,17±0,02, а через трое суток уменьшился до 5,91±0,04. Во второй группе через сутки данный показа-

тель составлял  $6,18 \pm 0,04$ , через трое – снизился до уровня  $6,18 \pm 0,04$ . Таким образом, органолептические и физико-химические показатели мяса крупного рогатого скота обеих групп не имели значительных отклонений друг от друга

Биологическая ценность - специфический показатель, определяющий оптимальную потребность продукта, его соответствие нормальным потребностям организма человека. Биологическая ценность складывается из питательности, безвредности, органолептических качеств и биологической активности продукта. Другими словами она характеризует пищевые свойства, вкусовые достоинства, энергетические возможности и, главным образом, качество белка и способности его к усвоению в организме человека.

Для определения биологической ценности мяса и печени использовали тест-объект — реснитчатых инфузорий Тетрахимена пириформис.

Данный показатель определяли по интенсивности размножения инфузорий на питательном субстрате, содержащем в качестве источника белка и стимуляторов роста исследуемые образцы. Результаты определения относительной биологической ценности мяса отображены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что снижение биологической ценности мяса от обработанных боллосами пролонгированного действия животных произошло незначительно. Если мясо контрольных животных принимаем за 100%, то в опытной группе снижение произошло всего на 1,04%, т.е. разница между группами не достоверна.

**Таблица 3 – Относительная биологическая ценность мяса крупного рогатого скота**

Группы	Количество инфузорий в 1 мл $\times 10^4$	Относительная биологическая ценность, %
1 группа	$288 \pm 2$	98,96
2 группа (контроль)	$291 \pm 3$	100

Безвредность характеризуется отсутствием у продукта вредных свойств, способных вызывать у потребителя различные заболевания с нарушением обмена веществ, интоксикацией, токсикоинфекцией, аллергией, гормональной дисфункцией и т.п.

Для определения безвредности продуктов убоя животных обеих групп (опытной и контрольной) по показателям токсичности мы использовали мышечную ткань и исследовали её с помощью тест-объекта — инфузорий Тетрахимена пириформис. Токсичность исследуемых образцов продукта определяли по наличию погибших инфузорий, изменению их формы, характера движения и наличию несвойственных включений в клетках Тетрахимены. Погибшими инфузориями считали те особи, которые не проявляли признаков подвижности и имели признаки разрушения. Изменение формы выражалось в образовании различных выпячиваний, деформации, удлинении или укорачивании клеток инфузорий. Изменение характера движения определяли по наличию клеток с вращательным, веретенообразным или круговым движением. Угнетение роста инфузорий определяли по меньшему количеству размножившихся особей по сравнению с контролем.

При определении токсичности было установлено, что во всех пробах мяса, полученных от животных первой и второй групп, признаки токсичности не отмечались.

**Заключение.** На основании проведенных исследований установлено, что остаточных количеств фенбендазола и его метаболитов не обнаружено в организме крупного рогатого скота при применении боллосов пролонгированного действия. Следовательно, рекомендуется употребление говядины, внутренних органов крупного рогатого скота в пищу людям без ограничений.

Применение боллосов пролонгированного действия на основе фенбендазола при стронгилятозах крупного рогатого скота не ухудшает ветеринарно-санитарные показатели мяса, а также не оказывает существенно влияния на его качество.

**Литература.** 1. Волков, И.Б. Остаточные количества химических веществ в продуктах животного происхождения / И.Б.Волков, В.Ф.Ковалев // Ветеринария. – 1996. – №4. – С.42-44. 2. ГОСТ 7269-79. Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести. – Взамен ГОСТ 7269-54; Введ. 23.02.79. – М.: Изд-во стандартов, 1980. – 5 с. 3. Москалькова, А.А. Определение остаточных количеств альбендазола во внутренних органах и тканях овец после применения данного антигельминтика в пролонгированной форме / А.А.Москалькова, Н.А.Алексеев // Ветеринарная наука – производству: научные труды / НАН Беларуси, РНИУП ИЗВ им. С.И. Вышелесского НАН Беларуси. – Минск. – 2005. – Вып.37. – С.293-300. 4. Расторгуев, П.В. Основные направления политики в области повышения качества сельскохозяйственной продукции в Республике Беларусь / П.В. Расторгуев // Белорусский научно-исследовательский институт аграрной экономики. Экономические вопросы развития сельского хозяйства Беларуси. Межведомственный тематический сборник. – 2001. – Выпуск 29. – Минск, БелНИИАЭ. – С.97-106. 5. Расторгуев, Н. Теоретические и методологические подходы к обеспечению безопасности сельскохозяйственной продукции / Н.Расторгуев // Аграрная экономика. – 2007. – №5. – С.11-15. 6. Хоченков, А.А. Лекарственные препараты и качество животноводческой продукции / А.А.Хоченков // Международный аграрный журнал. – 2000. – №5. – С.36-37. 7. Barker, S.A. Drug residues in tissues of calves delivered from fenbendazole treated cows / S.A.Barker, M.Claxton, L.C.Kappel // J. vet. Pharmacology and Therapeutics. – 1997. – V.20. – P.163-165. 8. Cerkvenik, V. Ivermectin pharmacokinetic in lactating sheep / V. Cerkvenik, I. Grabnar, V. Skubic // Veterinary Parasitology. – 2002. – Vol.104. – P. 175-185. 9. Conformation of eprinomectin, moxidectin, abamectin, doramectin and ivermectin in beef liver by liquid chromatography / positive ion atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry / M.S. Ali [et al.] // J. AOAC Int. – 2000. – V.83. – №1. – P.39-52. 10. Danaher M.,.. Extraction and isolation of avermectins and milbemycins from liver samples using unmodified supercritical CO<sub>2</sub> with in-line trapping on basis alumina / M. Danaher, M. O'Keefe, J.D. Glennon // J. Chromatogr. B. – 2001. – Vol.761. – P. 115-123. 11. Desbrow C., Extraction of veterinary drugs from tissue samples using MSPD and solid phase extraction clean-up procedures / C.Desbrow, A. Howells // Pittsburgh Conf. Anal. Chem. And Appl. Spectrosc. – Orlando, 1999. – P. 2327. 12. Lehr K.H., Damm P. Simultaneous determination of fenbendazole and its two metabolites and two triclabendazole metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography // J. Chromatogr. – 1986. – Vol. 382. – P. 355-360. 13. Long, A.R. Matrix solid-phase dispersion isolation and liquid-chromatographic determination of five benzimidazole anthelmintics in fortified beef liver / A.R. Long, M.S. Malbrough, L.C. Hsieh // Journal of the Official Analytical Chemists International. – 1990. – Vol. 73, № 6. – P. 860-863. 14. Monoclonal Antibody to Fenbendazole: Utility in Residue Studies / David L. Brandon [et al.] // Food and Agricultural Immunology. –

2002. - №14. - P. 275-283. 14. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Monographs prepared by the 50<sup>th</sup> meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 17-26 February. - 1998. - FAO/Food and nutrition paper 41/11. - 1999. - 145 p. 15. Sanchez Bruni, S.F. Pharmacological approaches towards rationalizing the use of endoparasitic drug in small animals / S.F. Sanchez Bruni, D.G. Jones, Q.A. McKellar // J. vet. Pharmacol. Therap. - 2006. - V.29. - P. 443-457. 16. Sorensen, L.K. Determination of fenbendazole and its metabolites in trout by a high-performance liquid chromatographic method / L.K.Sorensen, H.Hansen // Analyst. - 1998. - V.123. - P.2559-2562. 17. Szpengier-Juszkiewicz, T. Farmakokinetyka oraz utrzymywanie sie fenbendazolu i jego metabolitow w mleku / T. Szpengier-Juszkiewicz, W. Junkuszew, S. Semeniuk / Medycyna weterynaryjna. - Vol.54. - №12. - P.833-837. 18. Szpengier-Juszkiewicz T., Semeniuk, S., Włodarczyk, B. Plasma kinetics and tissue residues of fenbendazole following oral administration to pigs // Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy. - 2002. - Vol. 46. - №1. - P. 119-125. 19. Trace multiresidue analysis of fenbendazole and its sulfoxide, sulfone, and p-hydroxylated metabolites in milk by liquid chromatography / Dimitrios J.Fletouris [et al.] // J. Agric. Food Chem. - 1996. - Vol.44. - №12. - P. 3882 - 3886.

УДК: 619:615.284.32

## ПАРАМЕТРЫ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО АНТИГЕЛЬМИНТИКА

Ятусевич И.А., Жуковская Н.И.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье представлены результаты исследования острой и хронической токсичности болюсов пролонгированного действия. Данные свидетельствуют, что препарат не оказывает отрицательного влияния на опытных животных и по параметрам острой оральной токсичности относится к умеренно опасным соединениям.*

*In the article results of investigation acute and chronic toxicity of the sustained release anthelmintic bolus are given. This data argue that drug had no negative effects on experiment animals organism and the fenbendazole bolus belongs to moderate-toxic drugs in according to acute oral toxicity parameters.*

**Введение.** В настоящее время трудно представить успешное развитие растениеводства и животноводства без пестицидов. Химическая промышленность выпускает огромное количество средств для борьбы с заболеваниями, возбудителями которых являются паразиты животных и растений. Ввиду того, что сегодня химические вещества широко употребляются и их применение планируется в будущем, одним из важных вопросов в настоящее время является ранняя оценка биологического действия химических соединений с учетом их возможного влияния на здоровье людей, животных и окружающую среду. Кроме того, необходимо наметить пути, реализация которых позволит радикально снизить негативное воздействие химических средств на животных [7, 8].

Определение количественных критериев потенциальной и реальной опасности препаратов, позволяющих объективно решать вопрос о возможности использования данных веществ в сельском хозяйстве и обосновывать допустимые суточные дозы и гигиенические стандарты содержания в продуктах животноводства - важное направление исследований по токсикологии.

На сегодняшний день в некоторых хозяйствах нашей страны зараженность животных гельминтами составляет 90-95%, а проведенные в последние годы исследования свидетельствуют, что инвазированность молодняка крупного рогатого скота стронгилятами желудочно-кишечного тракта достигает в некоторых районах 84,48 - 100% [3]. Введение в практику планомерной дегельминтизации комбинированными препаратами, состоящими из ограниченного количества антигельминтных веществ, несомненно, привело к снижению заболеваемости животных. Но, вместе с тем, использование этих средств создает в ряде случаев условия для селекции устойчивых к препаратам изолятов и штаммов паразитов, что в конечном итоге усложняет борьбу с ними [2].

За последние десятилетия в медицинской и ветеринарной практике все чаще стали использовать лекарственные вещества в пролонгированной форме, которые представляют собой один из вариантов экономичного и эффективного способа профилактики и лечения гельминтозных заболеваний животных [1, 10]. Под пролонгированием подразумевается продление времени пребывания лекарственного вещества в организме. Основными принципами удлинения периода пребывания лекарственного вещества в организме являются замедление всасывания, повышение способности связываться с белками, замедление биотрансформации, уменьшение скорости выделения.

Пролонгированные препараты позволяют обеспечить постоянное дозированное поступление и поддержание в крови на определенном уровне препарата [4], снижают вероятность развития побочных эффектов и стрессовое воздействие на животных [1], сокращают расходы на лекарственные средства, уменьшают затраты труда ветеринарных специалистов на лечебную и профилактическую дачу препаратов, предотвращают значительный экономический ущерб, наносимый гельминтами [9].

Сотрудниками УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» в лабораторных условиях были подобраны компоненты, отработана технология и изготовлены опытные образцы болюсов пролонгированного действия на основе фенбендазола для борьбы со стронгилятозами желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота.

**Материалы и методы.** Изучение токсических свойств и определение токсикологических параметров болюсов с фенбендазолом проводили согласно методическим указаниям [5, 6]. При определении острой токсичности на белых мышах массой 18-20 г было испытано 5 доз препарата 400; 800; 1200; 1600; 2000 мг/кг живой массы. Каждую дозу препарата испытывали на 10 животных. Мышам антигельминтик пролонгированного действия вводили интрагастрально в виде суспензии на 2%-м растворе крахмала с использованием полой иглы. Пе-