

УДК 619:618.19-002:636.22/.2

<https://doi.org/10.47612/2224-168X-2021-2-59-63>

Жешко Н.В., младший научный сотрудник

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелеского», г. Минск

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО И ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ, РАЗДРАЖАЮЩИХ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ, СТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «МАСТИН»

Резюме

В статье представлены данные изучения эмбриотоксического и тератогенного действия, раздражающих и аллергизирующих свойств, стабильности при хранении нового ветеринарного препарата «Мастин», предназначенного для лечения субклинических и клинических маститов коров.

Установлено, что противомаститный препарат «Мастин» не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, не имеет раздражающих и аллергизирующих свойств. Препарат стабилен в течение 6 месяцев в условиях ускоренного старения, что соответствует сроку годности 2 года от даты изготовления при соблюдении условий хранения, а показатели качества отвечают требованиям технических условий.

Ключевые слова: мастин, мастит, эмбриотоксическое действие, тератогенное действие, раздражающее свойство, аллергизирующее свойство, стабильность.

Summary

The article presents data on the study of embryotoxic and teratogenic effects, irritating and allergizing properties, stability during storage of the new veterinary drug «Mastin», intended for the treatment of subclinical and clinical mastitis of cows.

It was established that the antimastitis drug «Mastin» does not have an embryotoxic and teratogenic effect, does not have irritating and allergizing properties. The veterinary drug «Mastin» is stable for 6 months under conditions of accelerated aging, which corresponds to a shelf life of 2 years from the date of manufacture, subject to storage conditions, and quality indicators meet the requirements of technical specifications.

Keywords: mastitis, mastitis, embryotoxic effect, teratogenic effect, irritating property, allergenic property, stability.

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Получение экологически безопасной продукции является одной из важных задач современного молочного скотоводства. Ухудшение таких показателей качества молока, как бактериальная обсемененность, уровень содержания соматических клеток, наличие антибиотиков и других ингибирующих веществ свидетельствует о присутствии в стаде коров, больных маститом. Воспалительные процессы в вымени являются устойчивой проблемой во многих странах с развитым молочным скотоводством [1, 2, 4, 11, 12, 13]. В результате заболевания коров маститом изменяется не только качественный состав молока, но и снижается молочная продуктивность (не

менее чем на 20 %), увеличиваются расходы на лечение [7, 9]. После длительного периода болезни многие животные утрачивают способность интенсивно лактировать вследствие атрофии одной или нескольких четвертей вымени [5].

Течение и форма мастита зависят от степени вирулентности микрофлоры, состояния местных и общих защитных систем организма животного, влияния неблагоприятных условий, эффективности и своевременности профилактических мероприятий [10]. Особую опасность представляют скрытые (субклинические) маститы, часто остающиеся незамеченными и регистрирующиеся в 5–10 раз чаще, чем клинически выраженные [8, 10].

Воспалительный процесс в молочной железе развивается, как правило, в ответ на действие неблагоприятных биологических, физических и химических факторов внешней среды [10]. Запущенный патологический механизм приводит к нарушению функционирования молочной железы, изменениям в работе других систем и органов животных. Исходя из этого лечение мастита должно быть комплексным, направленным не только на подавление размножения возбудителей, но и на купирование воспалительной реакции.

В отделе патологии размножения и ветеринарной санитарии РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» разработан новый противомаститный препарат «Мастин», обладающий антибактериальным, противовоспалительным, анальгезирующим действием.

Целью наших исследований было изучение эмбриотоксического и тератогенного действия, раздражающих и аллергизирующих свойств, стабильности при хранении нового ветеринарного препарата «Мастин» для лечения мастита коров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение тератогенного и эмбриотоксического влияния экспериментального образца противомаститного препарата на организм лабораторных животных проводили согласно Методическим указаниям по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии (Минск, 2007).

Исследование препарата провели на 45 половозрелых белых крысах обоего пола массой тела 220–250 г. Самок разделили на четыре опытные и одну контрольную группы по 7 голов, в каждой группе – по 2 самца. Самок подсаживали в клетку к самцу вечером, а утром следующего дня исследовали мазок из влагалища. День обнаружения спермиев в мазке крыс или влагалищной пробки у крыс считали началом беременности. Препарат в токсической дозе, установленной при определении хронической токсичности (29000 мг/кг массы тела),

применили внутрь с кормом: крысам первой группы – с 1-го по 7-й день беременности (период эмбриогенеза), второй группы – с 8-го по 14-й день беременности (период органогенеза), третьей – с 15-го по 19-й день беременности (плодный период филогенеза), четвертой – с 1-го по 19-й день (в течение всего периода беременности). Крысам контрольной группы препарат не применяли. За животными велось клиническое наблюдение.

В опыте по определению местного раздражающего действия препарата на кожные покровы были использованы 3 кролика массой 2,0–2,5 кг. Препарат наносили на выстриженные участки боковой поверхности кожи 1,5×2,0 см (правая сторона) в разведениях 1:10, 1:50 и 1:100 на этаноле. Контролем служила противоположная (левая) сторона тела, куда наносили в этой же дозе этанол. Экспозиция составила 4 ч, после чего остатки вещества аккуратно смыли. Наблюдение вели первые 8 ч ежедневно, а затем – через 16 ч после экспозиции.

При определении раздражающего действия препарата на слизистые оболочки использовали метод конъюнктивальной пробы на 3 кроликах массой 2,0–2,5 кг.

Изучение сенсibilизирующей (аллергенной) способности препарата определяли методом накожных аппликаций на 5 морских свинок массой 320–350 г. Для этого препарат наносили путём многократных аппликаций на участок кожи подопытных свинок ежедневно в течение 15 дней в разведении 1:50 и 1:100 на этаноле. Контрольным животным наносили этанол по аналогичной методике. Затем после 14-дневного перерыва на свежестриженные участки кожи с противоположной стороны наносили аналогично разрешающую дозу испытуемого препарата. Реакцию учитывали в течение 72 ч.

Изучение стабильности препарата ветеринарного «Мастин» с целью подтверждения сохранения физико-химических показателей в течение заявленного срока годности проводили согласно мето-

дике изучения стабильности в условиях ускоренного старения МУ 09140.07-2004.

Установление срока годности препарата определяли путем его выдержки в потребительской упаковке в течение трех месяцев при температуре плюс 40 ± 2 °С.

Физико-химические и биологические характеристики препарата изучались согласно методике сразу после изготовления, через 3 и 6 месяцев.

Для хранения образцов использовали термостат суховоздушный с возможностью поддержания температуры плюс 40 ± 2 °С и влажности 75 ± 5 %.

Оценку качества препарата проводили по основным показателям, предусмотренным проектом ТУ ВУ 600049853.097.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выявления эмбриотоксического эффекта по 5 самок из опытных и контрольной групп декапитировали на 20-й день беременности. После вскрытия матки и обследования плаценты, плодов, определения

числа желтых тел беременности в яичниках, количества мест имплантации в матке, количества живых и мертвых зародышей установлено, что суммарное количество живых плодов у самок первой группы – 53, второй группы – 52, третьей – 51, четвертой – 50, контрольной – 53. Количество мест имплантации совпадало с количеством живых плодов. Мертвых плодов не отмечали (таблица).

Для выявления тератогенного эффекта плоды переносили в чашки Петри с физиологическим раствором и исследовали под бинокулярной лупой с целью выявления уродств. При этом аномалий глаз (аноптальмия, микрофтальмия и др.), мозга (мозговая грыжа и др.), лицевого черепа (заячья губа, волчья пасть и др.), конечностей, пальцев, хвоста, позвоночника, передней брюшной стенки не выявлено, что подтверждает отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия препарата на эмбрионы крысят.

Таблица. – Результаты изучения эмбриотоксического действия противомаститного препарата при введении белым крысам

Показатели	Группа животных				
	1-я опытная (n=5)	2-я опытная (n=5)	3-я опытная (n=5)	4-я опытная (n=5)	контрольная (n=5)
Количество мест имплантаций в матке, в среднем у одной самки	10,6±0,51	10,4±0,81	10,2±0,86	10±0,71	10,9±0,60
Количество живых плодов, в среднем у одной самки	10,6±0,51	10,4±0,81	10,2±0,86	10±0,71	10,9±0,60
Количество погибших плодов, в среднем у одной самки	0	0	0	0	0
Аномалии развития внутренних органов и скелета	отсутствуют				
Уродства	отсутствуют				
Масса эмбрионов, г	3,10±0,02	3,14±0,02	3,13±0,03	3,15±0,02	3,16±0,02

Для выяснения органогенеза в постнатальном периоде было получено потомство от двух самок из каждой группы, за которым вели клиническое наблюдение в течение двух месяцев. При этом учитывали двигательную активность, сроки открытия глаз, появление шерстного покрова и т.д.

Результаты исследований показали, что во всех опытных и контрольной группах патологических родов, уродств и мертворожденных животных не наблюдали. Отмечали рождение 23 крысят в первой группе, 21 крысенок – во второй, 20 крысят – в третьей, 22 крысят – в четвертой и 21 кры-

сенка – в пятой группе. Двигательная активность крысят нарушена не была. Кожные покровы целостные, сосательный рефлекс хороший. Опушение начиналось в 1-й группе на 9–11-й день, глаза полностью открылись на 16–17-й день; во 2-й группе – на 10–12-й день, глаза полностью открылись на 16–18-й день; в 3-й группе – на 9–11-й, глаза полностью открылись на 15–17-й день; в 4-й группе – на 8–10-й, глаза полностью открылись на 15–17-й день; в 5-й группе – на 9–11-й и 16–18-й день соответственно. В период срока наблюдения отклонений в поведении крысят, их развития и физиологическом состоянии отмечено не было. Аппетит был хороший, животные подвижные.

Таким образом, препарат, применяемый в токсической дозе в различные сроки беременности (периоды эмбриогенеза, органогенеза, плодный период филогенеза и в течение всего периода беременности), не вызывает патологических изменений течения беременности у крыс, а также отклонений в развитии потомства, что свидетельствует об отсутствии у препарата тератогенных, мутагенных и эмбриотоксических свойств (оформлен акт испытаний).

Провели оценку местного раздражающего действия экспериментального образца противомаститного препарата на кожные покровы, исследование раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и алергизирующих свойств.

В опыте по определению местного раздражающего действия на кожные покровы установлено, что препарат не обладает местным раздражающим действием на кожу животных, так как на протяжении всего периода наблюдений не отмечено каких-либо покраснений, припухлостей, болезненности и других изменений в месте применения препарата.

При определении раздражающего действия на слизистые оболочки определили, что внесение препарата в дозе 50 мг однократно в конъюнктивальный мешок глаза кроликов вызывало незначительное слезотечение и покраснение слизистой оболочки глаза, которое проходило через 30–60 ми-

нут. При дальнейшем наблюдении через 24 и 48 ч каких-либо патологических изменений со стороны конъюнктивы и склеры не отмечалось. В результате опыта установлено, что препарат не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки и органы зрения животных, так как покраснения, припухлости, болезненности, расчесов в области конъюнктивального мешка не отмечено.

Данные изучения сенсibiliзирующих (аллергенных) свойств препарата свидетельствуют о том, что он не обладает сенсibiliзирующим действием, так как не вызывает реакции при использовании после перерыва в длительном применении.

В ходе изучения стабильности препарата установлено, что за период наблюдения (6 месяцев) характеристики показателей (содержание цефкинома) не претерпевали существенных изменений. Препарат сохраняет первоначальный вид (суспензия от белого до желтого цвета, допускается расслоение при хранении). Массовая доля входящих в состав препарата ингредиентов оставалась в пределах значений, обозначенных техническими условиями.

Результаты исследований показали, что в условиях ускоренного старения при температуре плюс 40 ± 2 °C и влажности 75 ± 5 % в течение 6 месяцев качественный и количественный состав препарата сохраняется. Следовательно, срок годности препарата ветеринарного «Мастин» составляет 2 года от даты изготовления при соблюдении условий хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования подтверждают, что новый противомаститный препарат «Мастин» не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, не имеет раздражающих и алергизирующих свойств. Препарат стабилен в течение 6 месяцев в условиях ускоренного старения, что соответствует сроку годности 2 года от даты изготовления при соблюдении условий хранения, а показатели качества отвечают требованиям ТУ ВУ 600049853.097.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов, А. А. Адекватное лечение при острых маститах – залог благополучия стада / А. А. Архипов // *Ветеринария*. – 2008. – № 11. – С. 15–17.
2. Богуш, А. А. Мероприятия по профилактике, диагностике и лечению мастита у коров / А. А. Богуш, В. Е. Иванов, Л. М. Бородич // *Эпизоотология, иммунобиология, фармакология, санитария*. – 2008. – № 4. – С. 61–70.
3. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств : метод. указания // М. Е. Пархач, А. В. Якимова, О. В. Сколубович ; утв. концерном «Белбиофарм» 21.01.2004, рег. № МУ 09140.07-2004, рег. ГКНТ № 20031459. – Минск : УП «ЛОТИОС», 2004. – 57 с.
4. Кузьмич, Р. Г. Проблемы маститов у коров в хозяйствах Республики Беларусь и пути их решения / Р. Г. Кузьмич, О. В. Кузьмич // *Ученые записки УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. – 2005. – Т. 41, вып. 2, ч. 3. – С. 29–31.
5. Максимович, Н. В. Взаимосвязь мастита коров с состоянием вымени / Н. В. Максимович, Н. А. Кузнецов // *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства : сб. науч. тр. / Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, Главное управление образования, науки и кадров, УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия»*. – Горки, 2012. – Вып. 15, ч. 2. – С. 233–239.
6. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Беларуси, РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышеслесского» ; сост. А. Э. Высоцкий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с.
7. Пониткин, Д. М. Предупреждение мастита у коров – основа повышения продуктивности и качества молока / Д. М. Пониткин, Н. Т. Климов, Н. В. Приткин // *Зоотехния*. – 2007. – № 7. – С. 21–22.
8. Соколова, Т. П. Изменение биохимического состава секрета молочных желез сухостойных коров при субклиническом мастите : сб. науч. тр. / ДонСХИ, 1990. – С. 13–14.
9. Филпот, В. Н. Как победить мастит / В. Н. Филпот, Ш. С. Никерсон. – М. : ГЕА Вестфалия Сердж, 2009. – 240 с.
10. Шахов, А. Г. Неотложные задачи профилактики мастита у коров / А. Г. Шахов, В. Д. Мисайлов // *Ветеринария*. – 2005. – № 8. – С. 3–7.
11. Hashemi, M. The prevalence of clinical and subclinical mastitis in dairy cows in the central region of Fars province, south of Iran / M. Hashemi, M. Kaft, M. Safdarian // *Iranian Journal of Veterinary Research*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 236–241.
12. Hogeveen, H. Economic aspects of mastitis: new developments / H. Hogeveen, K. Huijps, T. J. G. M. Lam // *New Zealand Veterinary Journal*. – 2011. – Vol. 59, № 1. – P. 16–23.
13. Occurrence, forms and etiologic agents of mastitis in Poland depending on size of farm. Występowanie, postacie i czynniki etiologiczne zapalen' wymienia w Polsce w zależności od wielkości gospodarstwa / S. Smulski [et al.] // *Medycyna Weterynaryjna*. – 2011. – Vol. 67, № 3. – P. 190–193.

наша продукция

