

УДК 619:615.9:616-008.9

Кучинский М.П., доктор ветеринарных наук, профессор
Сонов А.А., научный сотрудник
Савчук Т.М., научный сотрудник

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

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ, ТЕРАТОГЕННОСТИ И КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «КАЛЬЦЕМАГФОСВИТ»

Резюме

В статье приводятся результаты доклинических исследований по изучению эмбриотоксического и тератогенного, а также кожно-резорбтивного воздействия экспериментального образца нового ветеринарного препарата на лабораторных животных – белых крысах. На основании проведенных исследований и полученных результатов установлено, что фармацевтическая композиция не вызывает эмбриотоксического и тератогенного действия на эмбрионы и потомство лабораторных животных, а также не оказывает кожно-резорбтивного действия на кожу.

Summary

The article presents the results of preclinical research of the study of embryotoxic and teratogenic, skin-resorptive effects of an experimental sample of a new veterinary drug for laboratory animals – white rats. Based on the research the results obtained, that the pharmaceutical composition has not embryotoxic and teratogenic effects on the embryos and newborns of laboratory animals, and also does not have a skin-resorptive effect for skin.

Поступила в редакцию 05.05.2020 г.

ВВЕДЕНИЕ

Животноводство является ведущей отраслью агропромышленного комплекса Республики Беларусь. От его эффективности зависит уровень удовлетворения населения продуктами питания и экономическое благополучие аграрного сектора в целом. Для увеличения количества и качества получаемой животноводческой продукции в последние годы активно идет процесс интенсификации производства, увеличивается поголовье животных [8].

Стремление к постоянному увеличению продуктивности как молочного, так и мясного поголовья крупного рогатого скота на животноводческих комплексах обуславливает также и увеличение частоты проявления патологий различного генеза, среди которых преобладают заболевания, связанные с недостаточностью и дисбалансом биоэлементов. Это приводит к нарушению всех типов обмена веществ, следовательно, и к снижению количества и качества получаемой продукции [2, 6].

Для увеличения производства продукции животноводства важно использовать современные достижения научно-технического прогресса, в том числе в области ветеринарной фармакологии. С целью устранения дефицита макро- и микроэлементов в организме продуктивных животных актуально применение парентеральных ветеринарных препаратов, использование которых позволяет быстро нормализовать минеральный обмен, а также профилактировать возникновение гипобиозэлементозов [4].

Новые препараты, внедряемые в практику ветеринарной медицины, должны соответствовать современным требованиям безопасности, а также быть эффективными при лечении больных животных, повышать их продуктивность и воспроизводительную способность [5].

Одним из этапов оценки безопасности нового ветеринарного препарата на стадии доклинических испытаний является определение на лабораторных животных

его тератогенного, эмбриотоксического и кожно-резорбтивного действия. Под тератогенностью понимают способность некоторых физических, химических и биологических факторов, влияющих на организм беременной самки, вызывать анатомические аномалии (уродства) у развивающихся эмбрионов или плодов. Эмбриотоксичность – способность некоторых химических веществ и биологических агентов при проникновении в организм беременных животных вызывать гибель эмбрионов [3]. На более поздних сроках проявляется фетотоксическое действие.

Задачей изучения кожно-резорбтивного действия является получение ответа о возможности веществ, входящих в состав препарата, проникать через неповрежденную кожу и вызывать интоксикацию организма [7].

Следовательно, изучение эмбриотоксичности и тератогенности необходимо для исключения возможности токсического влияния препарата на эмбрионы животных, а также на развитие плодов и молодняка в постнатальный период. Ввиду того, что некоторые действующие и вспомогательные вещества препаратов могут вызывать преждевременные аборт, аномалии развития плодов и уродства, высокую смертность в первые месяцы жизни, такие исследования являются основополагающим при планировании доклинических испытаний экспериментального образца нового лекарственного средства.

Также важным начальным этапом исследований по созданию новых ветеринарных препаратов является определение кожно-резорбтивного действия на лабораторных животных. Это позволяет оценить способность новой фармацевтической композиции оказывать токсическое действие на кожные покровы, а также определить степень этих повреждений.

С учетом вышеизложенного, изучение эмбриотоксичности и тератогенности новых лекарственных средств, а также кожно-резорбтивного действия является важным и обязательным этапом их доклинических исследований.

Целью настоящих исследований явилось изучение на лабораторных животных возможной эмбриотоксичности и тератогенности нового ветеринарного препарата на основе макроэлементов «Кальцемагфосвит», а также определение его кожно-резорбтивного действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Комплексный ветеринарный препарат «Кальцемагфосвит» представляет собой прозрачную бесцветную жидкость или светло-желтого цвета без механических включений. В своем составе содержит кальций (в форме кальция глюконата), магний (в форме магния хлорида), фосфор (в форме бутофосфана), глюкозу, аскорбиновую и борную кислоту.

Исследования проводились на базе вивария и отдела токсикологии и незаразных болезней животных РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского». Животные – белые крысы – содержались согласно санитарным правилам при стандартном освещении, температуре воздуха 18–22 °С и относительной влажности 65–70 %, с одинаковыми условиями кормления и поения у всех групп животных.

Опыт по изучению тератогенного и эмбриотоксического влияния препарата проводили на 5 группах (1–4 – опытные, 5 – контрольная) половозрелых самок белых крыс массой 190–250 г согласно Методическим рекомендациям по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии [1]. В каждой группе находилось по 8 животных.

Самок каждой группы подсаживали вечером к двум половозрелым самцам. Утром следующего дня готовили мазки из влагалища, затем исследовали их с помощью микроскопии. День обнаружения сперматозоидов в мазке считали началом беременности. Интактные самцы после подтверждения беременности из эксперимента были исключены.

Препарат самкам крыс вводили подкожно один раз в сутки в одно и то же вре-

ма в дозе 15625 мг/кг массы тела: 1-й группе – с 1-го по 7-й день беременности (период эмбриогенеза); 2-й группе – с 8-го по 14-й день беременности (период органогенеза); 3-й группе – с 15-го по 19-й день беременности (плодный период филогенеза); 4-й группе – с 1-го по 19-й день (в течение всего периода беременности). Животным контрольной группы кальцемагфосвит не применяли. За крысами велось ежедневное клиническое наблюдение.

Для выявления возможного эмбриотоксического и тератогенного эффекта на 20-й день беременности под эфирным наркозом было декапитировано по 6 самок из каждой группы. После их вскрытия проводилось исследование матки, плаценты, плодов, подсчет их количества, количества мест имплантации в матке. Для выявления тератогенного эффекта плоды переносили в чашки Петри с физиологическим раствором и исследовали под лупой с целью выявления уродств. От двух самок из каждой группы получали потомство, за которым вели клиническое наблюдение в течение 2 месяцев. При этом учитывали двигательную активность, сроки открытия глаз, появления шерстного покрова. Опыт по оценке кожно-резорбтивного действия препарата проводили согласно Методическим указаниям по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ве-

теринарии [7]. Из 16 белых крыс живой массой 150–170 г было сформировано две равные группы (контрольная и опытная).

Животных обеих групп фиксировали в горизонтальном положении, при этом хвосты погружали в пробирки, на 2/3 заполненные экспериментальным образцом препарата «Кальцемагфосвит», а в опытной группе – дистиллированной водой. Экспозиция составляла 4 часа, а учет результатов опыта проводили через 1 и 16 часов после его окончания. Наблюдение за общим состоянием вели в течение 14 суток [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При вскрытии беременных крыс, находившихся в опыте по определению эмбриотоксичности и тератогенности, установлено, что количество плодов у самок первой группы составило 61, второй – 63, третьей – 59, четвертой – 60, в контрольной группе – 60 соответственно. При этом количество мест имплантации совпадало с количеством плодов.

Исследования показали, что у плодов аномалий глаз (аноптальмия, микрофтальмия и др.), мозга (мозговая грыжа и др.), черепа (заячья губа, волчья пасть и др.), конечностей, пальцев, хвоста, позвоночника, передней брюшной стенки не выявлено (таблица).

Таблица. – Результаты изучения эмбриотоксического и тератогенного действия препарата «Кальцемагфосвит» при введении белым крысам

Показатели	Группа животных				
	1	2	3	4	5 (контроль)
Количество беременных самок	6	6	6	6	6
Количество плодов на одну самку	10,2	10,5	9,8	10	10
Количество мест имплантации	61	63	59	60	60
Аномалии развития внутренних органов и скелета	-	-	-	-	-
Уродства	-	-	-	-	-

Результаты наблюдений за рожденными крысятами показали, что в опытных группах патологических родов, уродств и мертворожденных животных не наблюдали. Количество рожденных крысят по группам составило: 24 (1-я), 25 (2-я), 22 (3-я), 20 (4-я) и 21 (контроль). У новорожденных

отмечали нормальную двигательную активность, хороший сосательный рефлекс, целостные кожные покровы. Опушение крысят начиналось в среднем на 9–10-й дни во всех группах, глаза открывались на 15–16-й дни. Во время наблюдений за рожденными крысятами в течение 2 месяцев

отклонений в развитии и физиологическом состоянии выявлено не было.

Таким образом, препарат, применяемый в различные сроки беременности (периоды эмбриогенеза, органогенеза, плодный период филогенеза и в течение всей беременности), не вызывает патологических изменений у беременных крыс, а также отклонений в развитии потомства, что свидетельствует об отсутствии у препарата тератогенных и эмбриотоксических свойств.

При проведении опыта по определению кожно-резорбтивного действия экспериментального образца препарата «Кальцемагфосвит» установлено, что отклонений в состоянии кожного покрова в опытной и контрольной группах не наблюдалось: отсутствовали гиперемия, изъязвления, дерматит и т.д. Клиническое состояние животных в обеих группах оставалось удовлетворительным в течение 14 суток наблюдения после окончания опыта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном животноводстве ветеринарные препараты достаточно широко используются для профилактики болезней, лечения больных животных, повышения резистентности, продуктивности и воспроизводительной способности. Тем не менее, одной из основополагающих задач совре-

менной фармакологии является дальнейший поиск новых, более эффективных и безопасных для организма животных лекарственных средств, а также разработка схем и рекомендаций по их применению. Мишенью большинства препаратов являются ферменты организма животных. Поэтому весьма актуальной является разработка комплексных лекарственных средств, действующих на многие звенья биохимического гомеостаза организма. С учетом того, что у животных сельхозпредприятий Республики Беларусь достаточно часто диагностируются болезни, обусловленные дефицитом и нарушением обмена макроэлементов, создание на их основе эффективных и безопасных препаратов имеет важное значение для ветеринарной науки и практики.

Доклинические фармакологические исследования по определению эмбриотоксичности и тератогенности, а также кожно-резорбтивного действия экспериментального образца нового ветеринарного препарата «Кальцемагфосвит», проведенные в условиях вивария РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», показали, что разработанный препарат на основе макроэлементов не обладает негативным влиянием на беременных самок, эмбрионы и потомство лабораторных животных, а также не оказывает кожно-резорбтивного действия на кожу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзунов, М. Н. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии / М. Н. Арзунов, Л. Б. Сафонова, В. В. Василенко. – Воронеж, 1998. – 24 с.
2. Зенькова, Н. Снова о кормах, качестве и технологиях / Н. Зенькова, Н. Разумовский // Белорусское сельское хозяйство – 2017. – № 5 (181) – С. 44–46.
3. Краткий токсикологический словарь / под ред. А. В. Иванова. – М. : ФГБНУ «Росинформагротех», 2012. – 252 с.
4. Кучинский, М. П. Болезни обмена веществ у сельскохозяйственных животных и их профилактика / М. П. Кучинский // Наука и инновации. – 2014. – № 8 (138). – С. 15–20.
5. Кучинский, М. П. Биоэлементный статус организма сельскохозяйственных животных хозяйств Республики Беларусь, способы и средства его коррекции / М. П. Кучинский // Экология и животный мир. – 2014. – № 2. – С. 37–45.
6. Кучинский, М. П. Витамины и минералы в рационах / М. П. Кучинский // Животноводство России – 2016. – № 10. – С. 53–55.
7. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / Э. А. Высоцкий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с.
8. Мищенко, В. А. Современное состояние и направления повышения эффективности производства продукции животноводства в Республике Беларусь / В. А. Мищенко, Л. В. Мищенко // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – С. 51–57.