

УДК 619:615

**Кузьминский И.И.**, кандидат ветеринарных наук, доцент  
**Степанова Е.А.**, кандидат ветеринарных наук, доцент  
**Лиленко А.В.**, кандидат ветеринарных наук, доцент

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

## **ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА «МЕТРАФАРМ»**

### **Резюме**

*В статье представлены данные по фармако-токсикологической характеристике нового ветеринарный препарат «Метрафарм».*

*Описан опыт по определению острой токсичности препарата, его эмбриотоксического и тератогенного действия на лабораторных животных.*

*Среднесмертельная доза (LD<sub>50</sub>) ветеринарного препарата «Метрафарм» при пероральном введении для белых мышей составила 62500 мг/кг массы тела. Препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD<sub>50</sub> более 5000 мг/кг согласно ГОСТ 12.1.007-76. Лабораторный образец препарата не вызывает каких-либо отклонений от физиологической нормы в клиническом состоянии у мышей, получавших препарат в дозах 1/10, 1/20 и 1/50 дозы LD<sub>50</sub>.*

*Установлено, что ветеринарный препарат «Метрафарм», применяемый в токсической дозе (30000,0 мг/кг массы тела) крысам в различные сроки беременности (периоды эмбриогенеза, органогенеза, плодный период филогенеза и в течение всего периода беременности), не вызывает патологических изменений в течение беременности у крыс, а также отклонений в развитии потомства, уродств, что свидетельствует об отсутствии у него эмбриотоксических и тератогенных свойств.*

### **Summary**

*The article presents data on pharmaco-toxicological characterization of a new veterinary preparation «Metrofarm».*

*The article describes the experience of determining acute toxicity of the drug, embryotoxic and teratogenic effects of the drug on laboratory animals.*

*The average lethal dose (LD<sub>50</sub>) of the veterinary drug Metrafarm when administered orally for white mice was 62500 mg/kg of body weight. The drug belongs to low-hazard substances (class IV) with an LD<sub>50</sub> of more than 5000 mg/kg, according to GOST 12.1.007-76. The laboratory sample of the drug does not cause any deviations from the physiological norm in the clinical state in mice treated with the drug at doses of 1/10, 1/20 and 1/50 of the LD<sub>50</sub> dose.*

*It was found that the veterinary drug «Metrafarm» used in a toxic dose (30000,0 mg/kg body weight) to rats at various stages of pregnancy (periods of embryogenesis, organogenesis, fetal phylogeny and throughout the pregnancy period) does not cause pathological changes during pregnancy in rats, as well as deviations in the development of offspring, deformities, which indicates the absence of embryotoxic and teratogenic properties.*

*Поступила в редакцию 03.12.2020 г.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Для Республики Беларусь высоко-развитое животноводство является основой обеспечения продовольственной безопасности страны, важнейшим условием сохранения суверенитета и независимости государства. В настоящее время в республике отрасль животноводства производит около 60 процентов валовой продукции

сельского хозяйства. Продуктивность животных во многом зависит от генетического потенциала. Однако реализовать его возможно только при условии поддержания здоровья животных [1].

Послеродовой эндометрит имеет наибольшее распространение в хозяйствах с относительно высоким уровнем обеспеченности кормами и благоустроенными

родильными отделениями. Уровень заболеваемости не снижается и в период летнего лагерного содержания и часто развивается после нормальных родов. Для лечения коров, больных эндометритом, в большинстве случаев в практической ветеринарии используются антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и производные хинолоны. Однако в настоящее время в мировой практике накопилось достаточно фактов и имеется множество научных публикаций о развитии резистентности микроорганизмов к различным химиотерапевтическим препаратам, вследствие чего эффективность их значительно снижается. Применение антибиотиков в связи с этим должно быть обоснованным [9, 11].

При несвоевременном или недостаточно эффективном лечении острый эндометрит в большинстве случаев принимает характер хронического течения с развитием необратимых изменений в матке, что в последующем приводит к постоянному бесплодию. Выбраковка коров из стада по причинам гинекологических заболеваний и яловости составляет 8,8–13,9 % (А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, 2005) и иногда до 30 % (В.Л. Ялуга, 2005) [2, 4].

Видовой состав микрофлоры, вызывающей неспецифическое воспаление гениталий у коров, довольно разнообразен, но преобладают в основном стрептококки, диплококки, стафилококки, протей и кишечная палочка [3, 12, 13, 15, 16].

Учитывая, что при воспалительном процессе в матке возникает нарушение местного кровообращения, питания, иммунитета, что приводит к глубоким гистоморфологическим изменениям, отражающимся на воспроизводительной способности и нередко приводящим к бесплодию коров, обоснованным является терапия с применением метаболических препаратов-антигипоксантов, витаминов, дезагрегантов, антиоксидантов, аминокислот, ферментативных препаратов [5, 6, 7, 8].

В связи с вышеизложенным, представляется вполне обоснованным и актуальным разработка препарата с антитоксическими свойствами, стимулирующего ре-

генерацию поврежденных участков слизистой, для лечения коров, больных эндометритом.

В РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» разработан новый ветеринарный препарат «Метрафарм».

**Цель наших исследований** – провести токсикологическую оценку разработанного препарата «Метрафарм».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение острой и хронической токсичности, а также эмбриотоксическое и тератогенное действие ветеринарного препарата «Метрафарм» провели согласно «Методическим указаниям по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» (Минск, 2007) [10, 14, 17].

Для изучения острой токсичности в опыте использовали 36 клинически здоровых белых мышей обоего пола массой 18–20 г. Животные содержались на стандартном рационе со свободным доступом к корму и воде.

Для определения **острой токсичности** использовали «тест накопления». Для этого было сформировано пять опытных и одна контрольная группа, по 6 белых мышей в каждой. Введение препарата осуществляли внутривентрикулярно трехкратно с интервалом между введениями 2 часа. Мышам 1-й группы ввели препарат в дозе 30000,0 мг/кг, 2-й группы – 45000,0 мг/кг, 3-й группы – 60000,0 мг/кг, 4-й группы – 75000,0 мг/кг, 5-й группы – 90000,0 мг/кг, мышам контрольной группы вводили крахмальный клейстер в объеме, соответствующем объему вводимого препарата.

За животными вели постоянное клиническое наблюдение в течение 14 дней, при этом учитывали поведенческие реакции (возбуждение или угнетение), характер поедаемости корма, степень проявления реакции на внешние раздражители, клинический статус, время возникно-

вения и характер проявления интоксикации, сроки наступления гибели животных. Павших животных подвергали патолого-анатомическим исследованиям.

Для определения **хронической токсичности** препарата было сформировано 4 группы белых мышей по 10 животных в каждой живой массой по 18–20 г. Животным 1-й группы внутрижелудочно ввели 1/10 дозы LD<sub>50</sub> (6250 мг/кг), 2-й группы – 1/20 дозы LD<sub>50</sub> (3125 мг/кг), 3-й группы – 1/50 дозы LD<sub>50</sub> (1250 мг/кг), мыши 4-й группы служили контролем.

Ветеринарный препарат «Метрафарм» вводили животным в виде суспензии на крахмальном клейстере внутрижелудочно в течение 3 дней один раз в сутки натошак, контрольной группе мышей вводили крахмальный клейстер. Животных опытных и контрольных групп содержали в одинаковых условиях, кормление и поение их осуществляли спустя 3 часа после введения. Клинические наблюдения за животными вели в течение 14 дней, учитывая общее состояние, активность, состояние шерстного покрова, наличие или отсутствие аппетита, жажды.

Для изучения эмбриотоксического и тератогенного действия лабораторного образца препарата для профилактики и лечения воспалительных заболеваний матки у коров исследование препарата провели на 45 половозрелых белых крысах обоего пола массой тела 220–250 г. Было сформиро-

вано 5 групп: самок разделили на четыре опытные и одну контрольную группы по 7 голов и подсадили 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 мышей) считали началом беременности. Препарат для профилактики и лечения воспалительных заболеваний матки у коров в дозе 30000,0 мг/кг массы тела применили крысам внутрь с кормом: в 1-й группе – с 1-го по 7-й день беременности (период эмбриогенеза), во 2-й группе – с 8-го по 14-й день беременности (период органогенеза), в 3-й группе – с 15 по 19 день беременности (плодный период филогенеза), в 4-й группе – с 1 по 19 день (в течение всего периода беременности). Контрольным крысам препарат не применяли. За крысами велось клиническое наблюдение.

Для выявления эмбриотоксического эффекта по 5 самок крыс из опытных и контрольной групп декапитировали на 20-й день беременности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В процессе проведения опыта по определению острой токсичности ветеринарного препарата «Метрафарм» на белых мышах получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты определения острой токсичности препарата на белых мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество голов	После применения препарата	
			пало	выжило
1-я	30000	6	0	6
2-я	45000	6	1	5
3-я	60000	6	3	3
4-я	75000	6	4	2
5-я	90000	6	6	0
Контроль	-	6	0	6

Выявлено, что у мышей 1-й группы, получавших препарат в дозе 30000,0 мг/кг, в течение всего срока наблюдения (14 дней) не было клинических признаков интоксикации. Клинико-функциональный

статус у всех животных не имел отклонений от физиологического состояния, присущего мышам данной возрастной группы. В течение опытного периода гибели мышей в 1-й группе не было. У животных 2-й

группы (доза 45000,0 мг/кг) была отмечена гибель 1 особи на 6-е сутки наблюдения. У животных 3-й группы (доза 60000,0 мг/кг) в течение первых суток, а также на 3-4-е сутки наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, после чего произошла нормализация выявленных нарушений, а через 16 ч и на 4-е сутки была отмечена гибель по 1 и 2 мыши в указанные сроки. У животных 4-й группы (доза 75000 мг/кг) на 1-2-е сутки была отмечена гибель 4 мышей. У животных 5-й группы (доза 90000,0 мг/кг) в течение первых 24 часов наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, а через 5 ч и 24 ч, а также на 2-е, 3-и, 6-е и 8-е сутки после введения препарата была отмечена гибель по 1 мыши в указанные сроки. Животные контрольной группы оставались клинически здоровы.

Павших животных подвергали вскрытию. Было установлено, что печень, почки, селезенка темно-вишневого цвета и кровенаполнены, катарально-геморрагические изменения в желудочно-кишечном тракте, содержимое в желудке и кишечнике отсутствовало. У выживших мышей при вскрытии патологоанатомических изменений внутренних органов отмечено не было.

При расчете параметров острой токсичности методом Г.Н. Першина установ-

лено, что при пероральном введении ветеринарного препарата «Метрафарм» мышам ЛД<sub>50</sub> составило 62500 мг/кг массы тела. Таким образом, препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD<sub>50</sub> более 5000 мг/кг согласно ГОСТ 12.1.007-76.

В ходе проведения второй серии опыта по определению хронической токсичности ветеринарного препарата «Метрафарм» установлено, что после каждого введения суспензии препарата и в течение всего периода наблюдений у мышей всех опытных и контрольной групп отклонений в клиническом состоянии от физиологической нормы отмечено не было, т.е. животные были активны, охотно поедали корм, жажда отсутствовала, шерстный покров оставался гладким и блестящим.

При определении эмбриотоксического эффекта по результатам 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 количество живых плодов у самок 1-й группы 57, 2-й группы – 60, 3-й группы – 57, 4-й – 56, контрольной – 61 соответственно. Количество мест имплантации совпадало с количеством живых плодов. Мертвых плодов не отмечали (таблица 2).

Таблица 2. – Учет показателей эмбриотоксического эффекта у крыс

№ группы	Количество голов	20-й день беременности		
		Эмбриотоксический эффект		
		количество живых плодов	количество мест имплантации	количество мертвых плодов
1-я	5	11+13+10+12+11=57	11+13+10+12+11=57	0
2-я	5	11+14+12+13+10=60	11+14+12+13+10=60	0
3-я	5	12+10+11+11+13=57	12+10+11+11+13=57	0
4-я	5	11+10+11+12+12=56	11+10+11+12+12=56	0
Контроль	5	11+11+13+12+14=61	11+11+13+12+14=61	0

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 (анофтальмия, микрофтальмия и др.), мозга (мозговая грыжа и прочие аномалии),

лицевого черепа (заячья губа, волчья пасть и др.), конечностей, пальцев, хвоста, позвоночника, передней брюшной стенки не выявлено, что подтверждает отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия комплексного препарата на эмбрионы крысят (таблица 3).

Таблица 3. – Результаты изучения тератогенного действия лабораторного образца препарата при введении белым крысам

Показатели	№ группы, количество голов				
	1-я (n=5)	2-я (n=5)	3-я (n=5)	4-я (n=5)	Контроль (n=5)
Количество мест имплантаций в матке	11,2±0,20	11,6±0,81	11,4±0,50	12,0±0,31	12,0±0,70
Количество живых плодов	11,2±0,20	11,6±0,81	11,4±0,50	12,0±0,31	12,0±0,70
Количество погибших плодов	0	0	0	0	0
Аномалии развития внутренних органов и скелета	отсутствуют				
Уродства	отсутствуют				
Масса эмбрионов, г	3,13±0,02	3,12±0,03	3,14±0,03	3,13±0,02	3,12±0,02

Таким образом, препарат не имеет тератогенных свойств.

Для выяснения органогенеза в постнатальном периоде было получено потомство от двух самок из каждой группы, за которым вели клиническое наблюдение в течение 2 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 (таблица 4).

Таблица 4. – Учет показателей органогенеза в постнатальном периоде у крыс

№ группы	Кол-во голов	Постнатальный период					
		кол-во потомства, голов	мертворожденных животных	двигательная активность	сосательный рефлекс	опушение крысят, дн.	открылись глаза, дн.
1-я	2	11+13=24	0	+	+	8–10	14–17
2-я	2	11+12=23	0	+	+	7–9	15–18
3-я	2	12+13=25	0	+	+	8–10	15–17
4-я	2	10+13=23	0	+	+	7–10	14–17
Контроль	2	13+11=24	0	+	+	7–10	15–18

Отмечали рождение 24 крысят в 1-й группе, 23 крысят во 2-й группе, 25 крысят в 3-й, 23 крысят в 4-й группе и 24 крысят в контрольной группе. Двигательная активность крысят нарушена не была. Кожные покровы целостные, сосательный рефлекс хороший. Опушение крысят начиналось в 1-й группе на 8–10-й день, глаза полностью открылись на 14–17-й день; во 2 группе – на 7–9-й день, глаза полностью открылись на 15–18-й день; в 3-й группе – на 8–10-й, глаза полностью открылись на 15–17-й день; в 4-й группе – на 7–10-й, глаза полностью открылись на 14–17-й день; в 5-й группе – на 7–10-й и 15–18-й день соответственно.

Наблюдение за крысятами на протяжении 2 месяцев показало, что отклоне-

ний в их поведении, развитии и физиологическом состоянии не было отмечено. Аппетит был хороший, животные подвижные. Потомство во всех группах развивалось одинаково, без каких-либо изменений, сохранность составила 100 %.

Таким образом, ветеринарный препарат «Метрафарм», применяемый в дозе 30000,0 мг/кг массы тела крысам в различные сроки беременности (периоды эмбриогенеза, органогенеза, плодный период филогенеза и в течение всего периода беременности), не вызывает патологических изменений в течение беременности у крыс, а также отклонений в развитии потомства, что свидетельствует об отсутствии у препарата тератогенных, мутагенных и эмбриотоксических свойств.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Среднесмертельная доза (LD<sub>50</sub>) ветеринарного препарата «Метрафарм» при пероральном введении для белых мышей составила 62500 мг/кг массы тела. Препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD<sub>50</sub> более 5000 мг/кг согласно ГОСТ 12.1.007-76. Лабораторный образец препарата не вызывает каких-либо отклонений от физиологической нормы в клиническом состоянии у мышей, получавших 1/10, 1/20 и 1/50 дозы LD<sub>50</sub>.

Установлено что ветеринарный препарат «Метрафарм», применяемый в токсической дозе (30000,0 мг/кг массы тела) крысам в различные сроки беременности (периоды эмбриогенеза, органогенеза, плодный период филогенеза и в течение всего периода беременности) не вызывает патологических изменений в течение беременности у крыс, а также отклонений в развитии потомства, уродств, что свидетельствует об отсутствии у него эмбриотоксических и тератогенных свойств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агафонычев, В. А. Фармакопрофилактика симптоматического бесплодия коров на почве слабых схваток, субинволюции половой сферы и эндометрита : автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / В. А. Агафонычев. – Ставрополь, 1989. – 23 с.
2. Андреева, А. В. Некоторые показатели естественной резистентности организма коров, больных эндометритами / А. В. Андреева // Вестник ветеринарии : научные труды Академии ветеринарной медицины. – Вып. V. – Оренбург, 2002. – С. 13–17.
3. Багманов, М. А. Микрофлора матки коров после нормальных и патологических родов / М. А. Багманов // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии : сб. науч. тр. – Ставрополь, 1998. – С. 179–181.
4. Баженова, Н. Б. Лечение коров при остром эндометрите / Н. Б. Баженова // Ветеринария. – 1989. – Вып. 2. – С. 42–43.
5. Валюшкин, К. Д. Акушерско-гинекологическая диспансеризация-коров и телок / К. Д. Валюшкин. – Минск, 1987. – 126 с.
6. Гавриш, В. Г. Субклинический эндометрит у коров (диагностика и терапия) / В. Г. Гавриш // Ветеринария. – 1998. – № 1. – С. 36–38.
7. Грига, О. Э. Комплексная фармако-коррекция гнойно-катарального эндометрита у коров : автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / О. Э. Грига. – Краснодар, 2006. – 17 с.
8. Губаревич, Я. Г. Акушерство, гинекология и основы искусственного осеменения сельскохозяйственных животных / Я. Г. Губаревич. – Л. : Сельхозгиз, 1948. – 399 с.
9. Машиковский, М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей : справочник / М. Д. Машиковский. – 15-е изд. – М. : Новая Волна, 2005. – 1164 с.
10. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Беларуси, Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского ; сост. : А. Э. Высоцкий [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с.
11. Мозгов, И. Е. Фармакология / И. Е. Мозгов. – М. : Агропромиздат, 1985. – 455 с.
12. Муртазин, Б. Ф. Бактериальная флора при эндометритах у коров (идентификация и терапия) : автореф. дисс. ... канд. ветеринар. наук / Б. Ф. Муртазин. – М., 1972. – 20 с.
13. Напримеров, В. А. Микрофлора матки при гнойно-катаральных эндометритах у коров / В. А. Напримеров // Актуальные проблемы сельскохозяйственной экологии. – Новосибирск, 2004. – С. 39–42.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : ЗАО ИИА «Ремедиум», 2005. – 398 с.
15. Сафронова, Л. А. Характеристика микрофлоры выделенной при эндометритах крупного рогатого скота / Л. А. Сафронова, В. А. Кудрявцев, А. И. Осадчая // Микробиологический журнал. – 1991. – Т. 53 – № 6. – С. 71–77.
16. Сидоров, М. А. Нормальная микрофлора животных и ее коррекция пробиотиками / М. А. Сидоров, В. В. Субботин, Н. В. Данилевская // Ветеринария. – 2000. – № 11. – С. 17–21.
17. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности : ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 01.01.77. – М. : Изд-во стандартов, 1976.