



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 636.4

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.77

ВЛИЯНИЕ КАРБЕТОЦИНА НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ СВИНЕЙ

Филатов А.В.¹ – д-р ветеринар. наук, проф. (ORCID 0000-0003-4557-844X);
Минин А.В.² – канд. ветеринар. наук, глав. ветеринар. врач

¹ ФГБОУ ВО «Вятский государственный агротехнологический университет»,
Институт агробиотехнологий им. А.В. Журавского Коми научного центра УрО РАН

² ООО «Восточный»

*fav6819@yandex.ru

Ключевые слова: свиноматки, карбетоцин, лактация, молозиво, концентрация иммуноглобулинов.

Keywords: sows, carbetocin, lactation, colostrum, immunoglobulin concentration.

Поступила: 25.01.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ

Карбетоцин (дезамин-1-монокарба-(2-О-метилтирозин)-окситоцин) относится к пролонгированному по действию, синтетическому аналогу окситоцина, имеет аналогичные с натуральным окситоцином фармакодинамические свойства. Препараты содержащие карбетоцин нашли применение при патологии родов и послеродового периода. Вместе с тем в литературе имеются ограниченные сведения о влиянии данного фармакологического средства на молочную железу животных. Целью представленной экспериментальной работы являлось изучение влияния карбетоцина на молочную железу свиноматок в послеродовой период. Исследования выполнены на основных свиноматках в ранний послеродовой период. Животные по принципу аналогов были разделены на 2 группы: опытную и контрольную. Свиноматкам опытной группы парентерально вводили карбетоцин в дозе 0,07 мг с интервалом 24 часа, а контрольной – утеротонические средства не использовали. У животных опытной группы фиксировали время индуцированного выделения секрета молочной железы после введения карбетоцина. В молозиве (молоке) всех исследуемых животных определяли концентрацию иммуноглобулинов с помощью рефрактометра по Brix. Установлено, что после инъекции карбетоцина средняя продолжительность выведения секрета молочных желез у свиноматок не имела значительных различий в течение 1 и 2 суток после родов и составила $363,00 \pm 8,40$ и $355,50 \pm 8,51$ минут, соответственно. Его свободное выделение у животных происходит в течение 4-7 часов после введения пролонгированного аналога окситоцина. Применение карбетоцина свиноматкам в послеродовой период не приводит к увеличению в молозиве или переходном молоке количества иммуноглобулинов вне зависимости от доли молочной железы. При этом регистрируется достоверное снижение иммунных белков через 24 часа к первоначальному уровню.

ВВЕДЕНИЕ/ INTRODUCTION

Карбетоцин (дезамино-1-монокарба-(2-О-метилтирозин)-окситоцин) относится к длительно действующим синтетическим аналогом окситоцина, имеет аналогичные с натуральным окситоцином фармакодинамические свойства. Однако он структурно отличается от окситоцина из-за замены аминокислоты цистеина атомом водорода, модификации дисульфидной связи тиоэфирной связью и замены гидроксильной группы тирозина метилокисильной группой. Эти молекулярные модификации придают карбетоцину большую стабильность и позволяют избежать раннего разложения ферментами дисульфидазой, аминопептидазой и оксидоредуктазой [1].

Для родовспоможения и профилактики послеродовых осложнений воспалительного характера матки и молочной железы в практическую практику предложено использование препаратов, содержащих карбетоцин [2, 3]. Показано, что парентеральное введение карбетоцина в послеродовой период способствует повышению регуляторных механизмов сократительной деятельности маточных структур. После его введения свиноматкам после родов сократительная активность миометрия достигает максимального уровня через 3 часа и сохраняется в течение 24 часов. Инъекция карбетоцина через 12-16 часов после опороса с повторным введением в течение 2 суток в дозе 0,07 мг через 24 часа снижает развитие послеродового эндометрита в 2,4 раза, а послеродовую дисгалактию в 3,04 раза [4].

В литературе имеются ограниченные сведения о влиянии данного фармакологического средства на молочную железу животных. В биомедицинских исследованиях показано, что применение карбетоцина для получения образцов молока от мышей является более эффективным неинвазивным методом, чем в аналогичной дозе ранее использовавшегося окситоцина. Молоко начинало поступать через 1,5 минуты после введения карбетоцина, при этом удается получить до 0,89 г молока от одной мыши за 20 минут [1]. При внутри-

мышечной инъекции 0,2-0,6 мг дезамино-1-монокарба-(2-О-метилтирозин)-окситоцина здоровым лактирующим свиноматкам продолжительность эффекта выделения молока составляет 6,2 часа [5].

Целью представленной экспериментальной работы являлось изучение влияния карбетоцина на молочную железу свиноматок в послеродовой период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования по определению влияния карбетоцина на молочную железу свиноматок провели в условиях промышленного свиноводческого комплекса. В качестве объекта исследования использовались основные свиноматки в первые двое суток после опороса, а источника карбетоцина – препарат Рутоцин (ООО «Рубикон», Р. Беларусь) в дозе 1 мл на животное, содержащий 0,07 мг действующего вещества.

Животных разделили на две аналоговые группы. Свиноматкам опытной группы (n=20) внутримышечно вводили карбетоцин с интервалом 24 часа. Животным контрольной группы (n=20) утеротонические средства не использовали. У свиноматок опытной группы в 1 и 2 сутки после родов фиксировали время выделения молозива или переходного молока после инъекции препарата, содержащего карбетоцин. Также у всех животных опытной и контрольной группы определяли концентрацию иммуноглобулинов в молозиве (молоке) полученного из передних, средних и задних долей вымени. Определение уровня иммуноглобулинов проводили с помощью рефрактометра по Brix.

Полученные результаты подвергали статистической обработке включающую вычисление среднего арифметического, стандартного отклонения и достоверности по Стьюденту [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Парентеральное введение карбетоцина приводит к индуцированному выведению секрета молочных желез у свиноматок в ранний послеродовой период (табл. 1). Средняя продолжительность его выведения не имеет значительных различий в

течение 1 и 2 суток после родов и составляет $363,00 \pm 8,40$ и $355,50 \pm 8,51$ минут, соответственно. Свободное выделение молозива (молока) у свиноматок происходит в диапазоне от 4 до 7 часов после инъекции карбетоцина. Так, выделение секрета у 10-15% животных происходило в течение от 4 до 5 часов, у 50% – от 5 до 6 часов и у 35-40% – более 6 часов. Повидимому, под действием утеротонического средства миоэпителиальные клетки, расположенные в основании альвеол, сокращаясь проводят к уменьшению объема альвеол, что сопровождается выведением через мелкие и средние протоки скопившегося в них секрета. При анатомической особенности молочной железы свиней,

как отсутствие цистерны, секрет продвигается по более крупным выводным протокам и легко выделяется через молочные ходы на поверхности соска. Свободно выделяемое молозиво становится более доступным для новорожденных поросят в первые дни неонатального периода, что особенно важно для слабого потомства приводящее к повышению его жизнеспособности. Вероятно, повышение извлеченности молозива поросятами из молочной железы создает предпосылки для повышения его синтеза в ней. Также введение карбетоцина может рассматриваться как средство для профилактики развития послеродовой дисгалактии связанное с нарушением лактации у свиноматок.

Таблица 1 - Продолжительность индуцированного выделения молозива после введения карбетоцина (n=20)

Время выделения молозива (молока), ч	1 сутки после родов		2 сутки после родов	
	количество животных	%	количество животных	%
4-00 – 4-30	1	5	1	5
4-30 – 5-00	1	5	2	10
5-00 – 5-30	3	15	4	20
5-30 – 6-00	7	35	6	30
6-00 – 6-30	6	30	6	30
6-30 – 7-00	2	10	1	5

Таблица 2 - Количество иммуноглобулинов (г/100 мл; n=20)

Доля молочной железы	Группа	
	опытная	контрольная
Передняя	$18,45 \pm 0,63$ $16,40 \pm 0,57^*$	$18,30 \pm 0,49$ $16,15 \pm 0,46^{**}$
Средняя	$18,75 \pm 0,50$ $16,70 \pm 0,45^{**}$	$19,20 \pm 0,47$ $16,65 \pm 0,54^{**}$
Задняя	$19,35 \pm 0,57$ $17,70 \pm 0,52^*$	$19,35 \pm 0,44$ $16,90 \pm 0,47^{***}$

Примечание: числитель - через сутки после родов, знаменатель - через 2 суток после родов; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ - по отношению к первоначальным значениям.

На фоне применения карбетоцина через 1 сутки после родов концентрация иммуноглобулинов в молозиве во всех исследуемых долях молочной железы свиноматок имеет идентичные цифровые значения с показателями контрольной

группы. При определении количества иммуноглобулинов через 2 суток после окончания родового процесса регистрируется незначительное их увеличение у опытных животных по сравнению с интактными. Отсутствие значимых разли-

чий в количестве иммунных белков в молозиве на 1 и 2 сутки после опроса между исследуемыми группами позволяет сделать утверждение, что применение пролонгированного аналога окситоцина свиноматкам в послеродовой период не приводит к увеличению в молозиве количества иммуноглобулинов. Результаты исследования согласуются с ранее полученными нами данными о том, что трехкратное введение супрафизиологических доз окситоцина (75 ЕД) после родов не изменяет количество иммуноглобулинов в молозиве маточного поголовья и в сыворотке крови приплода [7].

Необходимо отметить, что количество иммунных белков в молозиве достоверно снижается по отношению к первоначальным значениям во всех исследуемых группах. Так, в опытной группе снижение данного показателя в молозиве в передних долях произошло на 11,11% ($p < 0,05$), в средних – на 10,93% ($p < 0,01$) и задних – на 8,53% ($p < 0,05$), в контрольной группе на 11,75% ($p < 0,01$), 13,28% ($p < 0,01$) и 12,66% ($p < 0,001$), соответственно. Полученные данные указывают на снижение синтеза иммуноглобулинов в период продолжающейся лактации при переходе от молозива к молоку. Идентичное снижение в исследуемых группах количественных значений иммуноглобулинов также свидетельствует об отсутствии влияния карбетоцина на образование в секрете при дальнейшем лактогенезе. Наши данные согласуются с ранее полученными S. Nasan et. al. о том, что концентрация иммуноглобулина G снижается в среднем на 50% ($p < 0,01$) в течение первых суток лактации [8]. Общее содержание белка первого молозива было примерно в 3 раза выше его уровня в молоке к концу лактации. Все белковые фракции снижаются в период лактации за исключением казеина [9].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Карбетоцин при парентеральном введении обеспечивает индуцированное выделение секрета из молочной железы у свиноматок в раннем послеродовом периоде в течение 355,5-363,0 минут. Свобод-

ное выделение молозива (молока) создает доступность его для новорожденных поросят в первые дни неонатального периода, что особенно важно для слабого потомства с целью повышения его жизнеспособности. Применение окситоцинподобного утеротонического средства свиноматкам в послеродовой период не сопровождается увеличением количества иммуноглобулинов в молозиве. Также его содержание в секрете не различается между отделами молочной железы.

THE EFFECT OF CARBETOCIN ON THE MAMMARY GLAND OF PIGS

Filatov A.V.¹ – doctor of veterinary sciences, professor; Minin A.V.² – candidate of veterinary sciences, chief veterinarian.

¹ Vyatka State Agrotechnological University, leading researcher, Zhuravsky Institute of Agrobiotechnologies of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

² Vostochny LLC

*fav6819@yandex.ru

ABSTRACT

Carbetocin (deamino-1-monocarba-(2-O-methylthytrosine)-oxytocin) refers to a prolonged-acting, synthetic analogue of oxytocin, has pharmacodynamic properties similar to natural oxytocin. Drugs containing carbetocin have been used in the pathology of childbirth and the postpartum period. However, there is limited information in the literature on the effect of this pharmacological agent on the mammary gland of animals. The aim of the presented experimental work was to study the effect of carbetocin on the mammary gland of sows in the postpartum period. The studies were performed on the main sows in the early postpartum period. According to the principle of analogues, the animals were divided into 2 groups: experimental and control. Carbetocin was parenterally administered to sows of the experimental group at a dose of 0.07 mg with an interval of 24 hours, and uterotonic agents were not used in the control group. In animals of the experimental group, the time of

induced secretion of breast secretions after administration of cabetocin was recorded. The concentration of immunoglobulins in colostrum (milk) of all studied animals was determined using a Brix refractometer. It was found that after carbetocin injection, the average duration of excretion of mammary gland secretions in sows had no significant differences during 1 and 2 days after delivery and amounted to 363.00 ± 8.40 and 355.50 ± 8.51 minutes, respectively. Its free release in animals occurs within 4-7 hours after administration of a prolonged oxytocin analog. The use of carbetocin in sows in the postpartum period does not lead to an increase in the amount of immunoglobulins in colostrum or transitional milk, regardless of the proportion of the mammary gland. At the same time, a significant decrease in immune proteins is recorded after 24 hours to the initial level.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Klein P., Kleinova I., Rucka V., Nevoral J. Non-invasive method of obtaining milk from mice using carbetocin, a synthetic analogue of oxytocin February 2022 Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 114(1):107158 DOI: 10.1016/j.vascn.2022.107158.
2. Ward Sophia A., Kirkwood R.N., Plush K.L. Effects of oxytocin and carbetocin on farrowing performance, Animal Reproduction Science, Volume 205, 2019, P. 88-93 DOI: 10.1016/j.anireprosci.2019.04.007.
3. Минин, А. В. Профилактическая эффективность "Рутоцина" в послеродовой период / А. В. Минин, А. В. Филатов // Свиноводство. – 2023. – № 5. – С. 40-42. – DOI 10.37925/0039-713X-2023-5-40-42.
4. Минин, А. В. Утеротоническая активность препарата Рутоцин при применении высокопродуктивным свиноматкам в послеродовой период / А. В. Минин, А. В. Филатов // Ветеринария. – 2023. – № 9. – С. 42-45. – DOI 10.30896/0042-4846.2023.26.9.42-45.
5. Cort N., Einarsson S., Aström G. Effect of oxytocin and its long-acting analog on milk let-down and intramammary pressure in healthy lactating sows.-Am J Vet Res.

1982 Jul;43(7):1283-5.

6. Ивантер Э.В., Коросов А.В. Элементарная биометрия. Петрозаводск, 2005. 104с.
7. Минин, А. В. Эффективность применения больших доз окситоцина высокопродуктивным свиноматкам в послеродовой период / А. В. Минин, А. В. Филатов // Свиноводство. – 2022. – № 7. – С. 35-37. – DOI 10.37925/0039-713X-2022-7-35-37.
8. Hasan, S., Junnikkala, S., Valros, A., Peltoniemi, O., & Oliviero, C. (2016). Validation of Brix refractometer to estimate colostrum immunoglobulin G content and composition in the sow. Animal, 10(10), 1728-1733. DOI 10.1017/S1751731116000896
9. Csapó J. et al. Protein, fats, vitamin and mineral concentrations in porcine colostrum and milk from parturition to 60 days // International Dairy Journal. – 1996. – Т. 6. – №. 8-9. – С. 881-902. DOI 10.1016/0958-6946(95)00072-0

REFERENCES

1. Klein P., Kleinova I., Rucka V., Nevoral J. A non-invasive method for obtaining milk from mice using carbetocin, a synthetic analogue of oxytocin February 2022. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 114(1):107158 DOI: 10.1016/J.vascn.2022.107158.
2. Ward Sofia A., Kirkwood R. N., Plush K.L. The effect of oxytocin and carbetocin on farrowing indicators, Animal Reproduction Science, Volume 205, 2019, pp. 88-93 DOI: 10.1016/j.anireprosci.2019.04.007.
3. Minin, A.V. Preventive effectiveness of Rutocin in the postpartum period / A.V. Minin, A.V. Filatov // Pig breeding. – 2023. – No. 5. – pp. 40-42. – DOI 10.37925/0039-713X-2023-5-40-42.
4. Minin, A.V. Uterotonic activity of the drug Rutocin when used in highly productive sows in the postpartum period / A.V. Minin, A.V. Filatov // Veterinary medicine. - 2023. – No. 9. – pp. 42-45. - DOI 10.30896/0042-4846.2023.26.9.42-45.
5. Kort N., Einarsson S., Astrom G. The effect of oxytocin and its long-acting analog on milk production and intramammary pressure in healthy lactating sows. - Am J Vet Res. 1982 July; 43(7): 1283-5.

6. Ivanter E.V., Korosov A.V. Elementary biometrics. Petrozavodsk, 2005. 104с.
7. Minin, A.V. The effectiveness of using high doses of oxytocin to highly productive sows in the postpartum period / A.V. Minin, A.V. Filatov // Pig breeding. – 2022. – No. 7. – pp. 35-37. – DOI 10.37925/0039-713X-2022-7-35-37.
8. Hassan S., Junnikkala S., Valros A., Peltoniemi O. and Oliviero S. (2016). Validation of the Brix refractometer to assess the content and composition of immunoglobulin G in sow colostrum. *Animal*, 10(10), 1728-1733. DOI 10.1017/S1751731116000896
9. Chapo J. and others. The concentration of proteins, fats, vitamins and minerals in colostrum and milk of pigs from birth to 60 days // *International Dairy Journal*. – 1996. – vol. 6. – No. 8-9. – pp. 881-902. DOI 10.1016/0958-6946(95)00072-0