



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 619:615.281.9:615.9:618.14-002

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.88

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «ЭНДОСЕПТАМ»

Ерошин А.И. * – мл. науч. сотр. сектора дезинфекционных средств (ORCID 0000-0002-3108-410X); **Тремасова А.М.** – д-р биол. наук, зав. отделением биотехнологии (ORCID 0000-0002-1706-134X); **Бирюля В.В.** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0003-0428-0997); **Ганиев И.М.** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0002-6171-5347); **Хамидуллин Р.Р.** – асп. (ORCID 0009-0009-7902-4235).

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»

* crosartur@yandex.ru

Ключевые слова: эндометрит, крупный рогатый скот, средство для лечения, эмбриотоксичность, тератогенность

Key words: endometritis, cattle, a remedy for the treatment, embryotoxicity, teratogenicity

Поступила: 10.04.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

Большинство заболеваний, поражающих коров на ранних сроках лактации, имеют воспалительную природу и связаны со снижением репродуктивной функции. Неблагоприятные факторы внешней среды вызывают нарушения обмена веществ, гормональные расстройства и снижение резистентности организма. Создаются благоприятные условия для развития в репродуктивных органах коров условно-патогенной микрофлоры, вызывающей воспалительные процессы, которые могут привести к бесплодию, снижению молочной продуктивности и большим экономическим потерям. Все это оправдывает тот большой интерес, который проявляют к изучению акушерско-гинекологической патологии зооветеринарные специалисты, считающие разработку и проведение профилактических и лечебных мероприятий по борьбе с бесплодием актуальной и серьезной задачей. Послеродовой эндометрит – часто встречающееся заболевание в молочных стадах. Антибиотики в схемах лечения становятся не эффективными, поскольку у патогенов, инфицирующих полость матки, возникает к ним устойчивость. Необходимы комплексные средства, оказывающие антисептическое, миотропное, ранозаживляющее и противовоспалительное действия. Разработан терапевтический препарат ветеринарного назначения «Эндосептам», доказана его высокая эффективность при профилактике и лечении эндометритов. Проводятся исследования по установлению профиля безопасно-

сти средства. В этом материале изложены результаты изучения эмбриотоксического действия вновь разработанного препарата. В опыте использовались белые крысы. Средство вводилось лабораторным животным *per os* в дозах 2000 мг/кг и 20000 мг/кг в течение 19 дней беременности. На 20-й день беременности часть животных подвергалась эвтаназии и вскрытию для оценки эффектов действия «Эндосептам» на развивающиеся эмбрионы/плоды. За оставшейся частью животных в эксперименте велось наблюдение для регистрации роста и развития потомства. Полученные данные подтверждают отсутствие токсического действия на развивающиеся эмбрионы/плоды комплексного средства для профилактики и лечения эндометритов. При наблюдении за физическим развитием потомства нарушений эмбрионального развития, проявляющихся в постнатальном периоде жизни, не зарегистрировано. Препарат «Эндосептам» не оказывает эмбриотоксического действия.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

У молочных коров распространены послеродовые заболевания, что способствует снижению фертильности и увеличению риска выбраковки животных. Эндометриты являются одним из наиболее встречающихся заболеваний репродуктивной системы после отела животных. При эндометрите воспалительные процессы являются следствием травм, связанных с дистоцией, и проникновением в среду матки условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, повреждающие эндометрий, наблюдаются гнойные или слизисто-гнойные выделения из влагалища. Внутриматочное введение антибиотиков или противомикробных препаратов является основным вариантом терапии в ветеринарной практике. Многочисленные исследования предоставили убедительные доказательства того, что в результате чрезмерного и неизбирательного применения антибиотиков при лечении широкого спектра инфекций матки привело к появлению устойчивости к ним патогенов. Более того, хозяйство несет производственные потери, поскольку молоко от коров после лечения некоторыми антибиотиками приходится утилизировать. Существует огромная потребность в создании новых и доступных терапевтических препаратов ветеринарного назначения [1-5].

Разработано новое комплексное средство «Эндосептам», предназначенное для профилактики и лечения эндометритов у животных. В составе препарата антисептический компонент из группы катионных детергентов, а также бета-

адреноблокатор и дерматотропное средство в качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих миотропное, ранозаживляющее и противовоспалительное действие [6]. «Эндосептам» обладает выраженным антибактериальным и фунгистатическим действием в отношении микроорганизмов, являющихся возбудителями эндометритов у коров в сельскохозяйственных [7]. Проведение токсикологической оценки является неотъемлемой частью установления профиля безопасности лечебного средства. При изучении общетоксических свойств препарат «Эндосептам» определен как средство IV класса опасности [8].

Цель данного исследования – изучение эмбриотоксического действия препарата «Эндосептам».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проведены в отделении биотехнологии ФГБНУ «ФИЦРБ-ВНИВИ» (г. Казань). Изучение эмбриотоксического действия препарата проводили общепринятыми методами [9,10]. Эксперимент проводился на нелинейных белых крысах. У здоровых половозрелых самок по состоянию эпителия вагинальных мазков определялась стадия полового цикла. Самок в состоянии охоты подсаживали к самцам в соотношении 2:1. Обнаружение сперматозоидов в вагинальном мазке определяли как начало беременности. Таким образом, было сформировано две группы оплодотворенных самок белых крыс по 20 голов в каждой.

С 1-го по 19-й день беременности животным опытных групп *per os* вводили

препарат «Эндосептам» в минимальной (2000 мг/кг) и максимальной (20000 мг/кг) дозах, использованных в исследованиях по изучению хронической токсичности, в виде раствора объемом 1 см³, а крысам контрольной группы в том же объеме физиологический раствор. Клинический осмотр проводили ежедневно в течение всего периода беременности. Масса тела регистрировалась в первый день беременности, затем на 5, 10 и 20 сутки путем взвешивания на электронных весах.

На 20-й день беременности 10 голов в каждой группе подвергали эвтаназии и вскрытию для оценки эффектов действия изучаемого препарата. Извлеченные матку и яичники помещали в чашку Петри с физиологическим раствором. В яичниках подсчитывали количество желтых тел, во вскрытой матке – количество живых и мертвых плодов, а также мест имплантаций и резорбций зародышей. Вычисляли показатель предимплантационной гибели эмбрионов, который представлял разность между количеством желтых тел и мест имплантаций, отнесенную к числу желтых тел, принятых за 100 %. Определяли показатель постимплантационной гибели, который представлял разность между числом мест имплантаций и живых плодов, отнесенную к числу мест имплантаций, принятых за 100 %. Проводили внешний осмотр плодов, который позволял обнаружить дефекты глаз, мозга, лицевого черепа, конечностей, позво-

ночника, наружные кровоизлияния. Плоды взвешивали, определяли их краниокаудальный размер. Состояние внутренних органов и костной системы плодов исследовали по Wilson [11] и Dawson [12]. За оставшимися в опыте животными вели наблюдение, регистрируя рождение и развитие потомства.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. Статистическую достоверность разницы определяли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при 95 % доверительной вероятности ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В период беременности признаков интоксикации у крыс или гибели животных в контрольной и опытных группах не наблюдалось. Темпы прироста массы тела беременных самок не отличались. В таблице 1 представлены значения показателей эмбриотоксичности. Стоит отметить, что если в группах опыт 1 и опыт 2 относительно группы контроль наблюдается повышение уровня предимплантационной эмбриональной смертности на 0,4 % и 2,65 %, соответственно, то уровень постимплантационной эмбриональной гибели в группах опыт 1 и опыт 2 ниже относительно группы контроль на 3,03 % и 3,79 %, соответственно. Общей задержки развития плодов не выявлено, при анатомическом и гистологическом исследовании

Таблица 1 – Исследование эмбриотоксического действия препарата «Эндосептам» на белых крысах ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группа животных		
	Контроль (0,9 % NaCl)	Опыт 1 (2000 мг/кг)	Опыт 2 (20000 мг/кг)
Количество желтых тел	12,80 ± 0,34	13,20 ± 0,26	14,00 ± 0,47
Количество мест имплантаций	12,00 ± 0,35	12,30 ± 0,23	12,90 ± 0,25
Количество живых плодов	10,70 ± 0,50	11,30 ± 0,16	11,90 ± 0,43
Предимплантационная гибель, %	6,26 ± 1,12	6,66 ± 1,77	8,91 ± 2,04
Постимплантационная гибель, %	10,98 ± 2,56	7,95 ± 1,71	7,19 ± 2,04
Краниокаудальный размер плода, мм	30,20 ± 0,34	29,98 ± 0,51	29,93 ± 0,59
Грубые аномалии развития, %	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Аномалии внутренних органов, %	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Примечание – $p > 0,05$			

Таблица 2 – Показатели развития потомства экспериментальных крыс (M±m, n = 10)

Показатели	Группа животных		
	Контроль (0,9 % NaCl)	Опыт 1 (2000 мг/кг)	Опыт 2 (20000 мг/кг)
Продолжительность беременности, сут.	21,75±0,17	21,72±0,16	21,68±0,21
Число родившихся крыс от одной самки, гол.	10,30±0,42	10,80±0,35	10,70±0,35
Мертворождение, %	2,00±1,41	2,25±1,21	2,31±1,24
Краниокаудальный размер плода при рождении, мм	44,20±0,07	43,70±0,05	43,50±0,09
Масса тела, г:			
новорожденные	6,15±0,07	5,70±0,05	5,73±0,06
на 4 сут.	8,55±0,02	8,30±0,04	8,34±0,04
на 7 сут.	11,73±0,05	11,49±0,02	11,52±0,03
на 14 сут.	19,01±0,01	18,70±0,02	18,77±0,03
на 21 сут.	22,69±0,04	22,41±0,07	22,52±0,02
на 28 сут.	33,19±0,02	32,73±0,04	32,88±0,04
Срок отлипания ушей, сут.	6,15±0,01	6,15±0,01	6,15±0,01
Срок опушения, сут.	7,53±0,02	7,53±0,01	7,51±0,03
Срок прозрения, сут.	14,54±0,01	14,51±0,01	14,52±0,02
Срок прорезывания резцов, сут.	8,72±0,03	8,70±0,01	8,71±0,01
Постнатальная смертность, %	3,84±0,03	3,82±0,01	3,81±0,01
Примечание – $p > 0,05$			

отклонений от нормы не обнаружено. Полученные данные подтверждают отсутствие токсического действия на развивающиеся эмбрионы/плоды комплексного средства «Эндосептам».

В таблице 2 представлены средние значения размера помета одной крысы, роста и физиологического развития приплода. Краниокаудальный размер плодов и масса тела крысят при рождении в трех группах не имеют существенных отличий. За 28 суток отмечен равномерный прирост молодняка. Опушение, прозрение крысят, отлипание ушей и прорезывание резцов наблюдались в одинаковые сроки.

По результатам проведенного исследования препарат «Эндосептам», задаваемый крысам в течение 19 дней беременности в дозах 2000 мг/кг и 20000 мг/кг не оказывал токсического действия на развитие эмбрионов/плодов в течение всего антенатального периода. Известно, что у всех млекопитающих часть эмбрионов погибает в любом периоде беременности, что и подтверждается значениями предимплантационной и постимплантацион-

ной эмбриональной гибели у крыс в контрольной группе. Также могут быть и спонтанные аномалии развития плодов, и мертворождения. При наблюдении за физическим развитием молодняка нарушений эмбрионального развития, проявляющихся в постнатальном периоде жизни, не зарегистрировано.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Нарушения репродуктивной функции у крупного рогатого скота в настоящее время составляют одну из основных проблем животноводства. Поэтому предупреждение и своевременное эффективное лечение акушерско-гинекологических болезней животных необходимо рассматривать как важнейшее звено в системе мероприятий по оздоровлению поголовья в животноводческой отрасли. Существующие схемы лечения предполагают введение животному целого ряда терапевтических средств, что ведет к дополнительным затратам. В связи с этим возникает необходимость в разработке эффективных, комплексных средств и методов лечения и профилактики заболеваний репродуктивных органов у животных. Тре-

бования к безопасности новых средств для ветеринарного применения касаются подтверждения их безвредности и отсутствия токсичности на лабораторных животных. При изучении способности нового комплексного средства «Эндосептам», предназначенного для профилактики и лечения эндометритов у животных, оказывать токсическое действие на развивающиеся эмбрионы/плоды, из полученных в совокупности данных можно заключить, что препарат в дозах 2000-20000 мг/кг не оказывает эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемого в антенатальном и постнатальном периодах развития.

STUDY OF THE EMBRYOTOXIC EFFECT OF THE DRUG «ENDOSEPTAM»

Eroshin A.I. * – Junior Researcher in the Disinfectants Sector (ORCID 0000-0002-3108-410X); **Tremasova A.M.** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Biotechnology Department (ORCID 0000-0002-1706-134X); **Biryulya V.V.** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0003-0428-0997); **Ganiev I.M.** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0002-6171-5347); **Khamidullin R.R.** – Postgraduate (ORCID 0009-0009-7902-4235).

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety

* erosartur@yandex.ru

ABSTRACT

Most diseases affecting cows in the early stages of lactation are of an inflammatory nature and are associated with a decrease in reproductive function. Unfavorable environmental factors cause metabolic disorders, hormonal disorders and a decrease in the body's resistance. Favorable conditions are created for the development of opportunistic microflora in the reproductive organs of cows, causing inflammatory processes that can lead to infertility, decreased milk

productivity and large economic losses. All this justifies the great interest shown in the study of obstetric and gynecological pathology by veterinary specialists, who consider the development and implementation of preventive and therapeutic measures to combat infertility as an urgent and serious task. Postpartum endometritis is a common disease in dairy herds. Antibiotics in treatment regimens become ineffective because pathogens infecting the uterine cavity develop resistance to them. Complex remedies are needed that have antiseptic, myotropic, wound healing and anti-inflammatory effects. A therapeutic veterinary drug «Endoseptam» has been developed, its high effectiveness in the prevention and treatment of endometritis has been proven. Studies are being conducted to establish the safety profile of the product. This article presents the results of studying the embryotoxic effect of the newly developed drug. White rats were used in the experiment. The drug was administered to laboratory animals *per os* at doses of 2000 mg/kg and 20,000 mg/kg during 19 days of pregnancy. On the 20th day of pregnancy, some of the animals were euthanized and autopsied to assess the effects of «Endoseptam» on developing embryos/fetuses. The remaining part of the animals in the experiment was monitored to record the growth and development of offspring. The data obtained confirm the absence of toxic effects on developing embryos/fetuses of a complex remedy for the prevention and treatment of endometritis. When observing the physical development of offspring, there were no violations of embryonic development manifested in the postnatal period of life. The drug «Endoseptam» does not have an embryotoxic effect.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Поиск и разработка способа терапии при послеродовых эндометритах у коров / С. П. Перерядкина, А. А. Болдарев, П. В. Колесников, В. А. Гальченко // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 204-209.
2. Induced endometritis in early lactation compromises production and reproduction in

- dairy cows / A. Husnain, U. Arshad, M.B. Poindexter [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2023. – Vol. 106, Iss. 6. – P. 4198-4213 – DOI 10.3168/jds.2022-22846.
3. Uterine microbial ecology and disease in cattle: A review / U. Çömlekcioglu, S. Jezierska, G. Opsomer, O. B. Pascottini // *Theriogenology*. – 2024. – Vol. 213. – P. 66-78. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2023.09.016.
4. Грибы рода *Aspergillus* – возбудители болезней животных и птиц / Р. М. Потехина, Е. Ю. Тарасова, Л. Е. Матросова и др. – Казань: Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 2020. – 121 с.
5. Микробиоценоз половых путей у коров при остром послеродовом эндометрите / Р. Р. Хамидуллин, А. М. Тремасова, И. И. Идиятов [и др.] // *Ветеринарный врач*. – 2023. – № 1. – С. 64-69. – DOI 10.33632/1998-698X_2023_1_64.
6. Изучение действия нового средства на процесс формирования биопленок бактериями, участвующими в развитии эндометрита у коров / Р. Р. Хамидуллин, А. М. Тремасова, И. М. Ганиев, Ю. М. Тремасов // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2022. – № 8. – С. 121-125.
7. Изучение антибактериальной и фунгистатической активности средства для лечения и профилактики эндометритов у коров / И. М. Ганиев, Р. Р. Хамидуллин, А. М. Тремасова [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2023. – Т. 253, № 1. – С. 77-81. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_1_253_77.
8. Хамидуллин, Р. Р. Изучение токсичности нового средства для лечения и профилактики эндометритов у коров / Р. Р. Хамидуллин // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2023. – № 7. – С. 94-98.
9. Изучение эмбриотоксического свойства нового противопаразитарного препарата "Стоппар" / А. В. Зайцева, М. Х. Лутфуллин, Р. Р. Гиззатуллин, Р. Р. Тимербаева // *Ветеринарный врач*. – 2023. – № 5. – С. 68-72. – DOI 10.33632/1998-698X_2023_5_68.
10. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А. Н. Миронов – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. Wilson, J. Embriological consideration in teratology methods administering agents and detecting malformations in experimental animals / J. Wilson // *Techniques*. Univ. Chicago Press, 1965. – P. 231-262.
12. Dawson, A. B. Note on the staining of the sceleton cleared specimens with alizarin reds / A. B. Dawson // *Stain Tecnol*. – 1926. – №1. – P. 123-128.

REFERENCES

1. Search and development of a treatment method for postpartum endometritis in cows / S. P. Pereryadkina, A. A. Boldarev, P. V. Kolesnikov, V. A. Galchenko // *International Bulletin of Veterinary Medicine*. – 2020. – № 2. – P. 204-209. (In Russ.)
2. Induced endometritis in early lactation compromises production and reproduction in dairy cows / A. Husnain, U. Arshad, M.B. Poindexter [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2023. – Vol. 106, Iss. 6. – P. 4198-4213 – DOI 10.3168/jds.2022-22846. (In Eng.)
3. Uterine microbial ecology and disease in cattle: A review / U. Çömlekcioglu, S. Jezierska, G. Opsomer, O. B. Pascottini // *Theriogenology*. – 2024. – Vol. 213. – P. 66-78. – DOI 10.1016/j.theriogenology.2023.09.016. (In Eng.)
4. Fungi of the genus *Aspergillus* – pathogens of animal and bird diseases / R. M. Potekhina, E. Y. Tarasova, L. E. Matrosova, et al. – Kazan: Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, 2020. – 121 p. (In Russ.)
5. Microbiocenosis of the genital tract in cows with acute postpartum endometritis / R. R. Khamidullin, A. M. Tremasova, I. I. Idiyatov [et al.] // *Veterinary doctor*. – 2023. – № 1. – P. 64-69. – DOI 10.33632/1998-698X_2023_1_64. (In Russ.)
6. Study of the effect of a new agent on the process of biofilm formation by bacteria involved in the development of endometritis in cows / R. R. Khamidullin, A. M. Tremasova, I. M. Ganiev, Yu. M. Tremasov // *Bul-*

- letin of the Kursk State Agricultural Academy. – 2022. – № 8. – P. 121-125. (In Russ.)
7. Study of antibacterial and fungistatic activity of a drug for the treatment and prevention of endometritis in cows / I. M. Ganiev, R. R. Khamidullin, A. M. Tremasova [et al.] // Scientific notes of the Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine. – 2023. – Vol. 253, № 1. – P. 77–81. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_1_253_77. (In Russ.)
8. Khamidullin, R. R. Study of toxicity of a new drug for the treatment and prevention of endometritis in cows / R. R. Khamidullin // Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. – 2023. – № 7. – P. 94-98. (In Russ.)
9. Study of the embryotoxic properties of a new antiparasitic drug "Stoppar" / A. V. Zaitseva, M. Kh. Lutfullin, R. R. Gizzatullin, R. R. Timerbaeva // Veterinary doctor. – 2023. – № 5. – P. 68-72. – DOI 10.33632/1998-698X_2023_5_68. (In Russ.)
10. Mironov, A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. / A. N. Mironov – M.: Vulture and K, 2012. – 944 p. (In Russ.)
11. Wilson, J. Embriological consideration in teratology methods administering agents and detecting malformations in experimental animals / J. Wilson // Techniques. Univ. Chicago Press. – 1965. – P. 231-262. (In Eng.)
12. Dawson, A. B. Note on the staining of the skeleton cleared specimens with alizarin reds / A. B. Dawson // Stain Technol. – 1926. – №1. – P. 123-128. (In Eng.)