

УДК 638: 135

UDC 638:135

**ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТКАНЕВОГО ПРЕПАРАТА МИКРОБИОСТИМ**

**PHARMACO-TOXICOLOGICAL EVALUATION OF TISSUE DRUG MICROBIOSTIM**

Турченко А.Н.  
д. в. н., профессор

Turchenko A.N.  
Dr. Sci. Vet., professor

Горпинченко Е.А.  
аспирант

Gorpinchenko E.A.  
post-graduate student

Коба И.С.  
к. в. н., старший научный сотрудник

Koba I.S.  
Can.Vet. Sci., senior research worker

*Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт, Краснодар, Россия*

*Krasnodar scientific research veterinary institute, Krasnodar, Russia*

Строгонова Т.А.  
к. х. н., доцент

Strogonova T.A.  
Cand. Agr. Sci., assistant professor

Василин В.К.  
к. х. н., доцент

Vasilin V.K.  
Cand. Chem. Sci., assistant professor

*Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия*

*Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia*

В статье дана фармакотоксикологическая оценка препарата Микробиостим, не обладающего токсичным и аллергическим действием, нормализующего биохимические и гематологические показатели крови у коров и уменьшающего кратность введения и расход препаратов при совместном использовании с эндометрогагом -Т, что на 10 % увеличивает терапевтическую эффективность, сокращает на 20,9 дня продолжительность бесплодия, по сравнению с ПДС.

Pharmaco-toxicological evaluation of drug Microbiostim, not possessing toxic and allergic action, normalizing biochemical and hematological blood indexes of cows and decreasing multiple of introduction and expense of drug under combinative use with endometrogan-T, increasing on 10% the therapeutic efficiency and decreasing length of sterility on 20,9 days with comparison with PDS has been given in this article.

Ключевые слова: ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА, ТКАНЕВЫЙ ПРЕПАРАТ МИКРОБИОСТИМ.

Key words: PHARMACO-TOXICOLOGICAL EVALUATION, TISSUE DRUG MICROBIOSTIM.

Промышленная технология ведения животноводства изначально создает искусственные условия содержания продуктивных сельскохозяйственных животных, она обуславливает не естественные параметры существования животного. В результате чего появляются самые различные стрессовые состояния, как всего организма, так и конкретных систем и органов животного.

Стрессовые дезадаптации действуют на организм сельскохозяйственных животных таким образом, что переводят его из нормального состояния в патологическое, из состояния здоровья – в болезнь. Селекционное создание высокопродуктивных животных оказалось мало соответствующим их выращиванию и использованию.

Как правило, на промышленных комплексах на организм животного сразу действует целый ряд стресс-факторов: безвыгульное, скученное содержание, несбалансированное кормление, низкие санитарные условия, технический, человеческий и другие факторы, которые действуют синергически.

Особенно высокие потери от комплекса стресс-факторов допускаются на маточном поголовье в результате резкого снижения воспроизводительной системы маток и их продуктивности.

Так, в молочном скотоводстве из-за вышеуказанных факторов появляется проблема нарушения родового процесса и послеродовых гинекологических заболеваний. У 55–85 % коров в хозяйствах Краснодарского края роды протекают не физиологично; наблюдаются слабые схватки и потуги, удлинение срока выведения плода, травмирование родополового аппарата, задержание последа, атония матки. Как следствие этого, в результате внедрения условно-патогенной микрофлоры возникают различной тяжести эндометриты и метриты, вагиниты, а в дальнейшем – дисфункциональное расстройство яичников. Отмечаются резкие изменения биохимических, гематологических показателей крови, а в дальнейшем – снижение параметров как общей резистентности, так и местного иммунитета.

Практика показала, что даже на комплексах с высокой культурой ведения животноводства невозможно создать условия, адекватные генетической целесообразности животного.

В связи с этим для профилактики стресс-факторов производству предложено немало адаптогенов-стресс-корректоров, как растительного,

так и другого происхождения. Так, исследователи указывают на положительное влияние света гелий-неонного лазера при транспортном стрессе. [1, 3].

Доказана роль АСД фракции 2 на тетравите как адаптогена при стресс-факторах, вызывающих гипофункцию яичников у коров.

Наиболее эффективным способом предупреждения стрессогенной патологии и коррекции защитных приспособительных реакций является применение природных адаптогенов (препараты элеутерококка, женьшеня, лимонника). Однако их производство и применение ограничено из-за целого ряда причин (культуральных особенностей растений, климатических условий, длительного вегетативного периода, низкой продуктивности).

Лекарственные препараты, созданные на основе химических соединений, являются чужеродными веществами для организма животного, они имеют только определенно специфическое действие и их необходимо строго дозировать. С учетом этого наиболее перспективным является разработка и использование препаратов из природного сырья, особенно животного происхождения. Биологические препараты безвредны для живого организма, в то же время обладают специфическим и общим неспецифическим положительным действием на весь организм животного.

Применение тканевых препаратов при болезнях животных, в том числе и болезнях репродуктивной системы коров, имеет огромное значение.

Введение этих препаратов в организм животных в комплексной системе терапии, наряду с улучшением условий содержания, кормления и эксплуатации, обеспечивает нормализацию обмена веществ, повышает искусственный фон и активизирует функциональную деятельность всех систем организма животного [1–3].

В последние годы у многих ученых возник интерес к получению препаратов из плаценты человека и животных. Изучением фармакологи-

ческих и специфических свойств этих препаратов занимались в своих работах ученые, которые указывают на их высокую профилактическую и терапевтическую эффективность при акушерско-гинекологической патологии у сельскохозяйственных животных [4–5].

Целью нашей работы были разработка и изучение аналогичного препарата, обеспечивающего не только нормализацию обмена веществ иммунного статуса, но и обеспечение высокой ретракционной и эвакуаторной способности матки животного. Нами разработан препарат Микробиостим.

Прототипом Микробиостима послужил тканевый препарат ПДЭ. Способ получения Микробиостима конструктивно отличается от способа получения его прототипа, в предложенном способе используют плаценту коров, которую обрабатывают раствором метилолмочевины, чем упрощается технология, повышается извлечение биологически активных веществ из плаценты с одновременной их консервацией при полном отсутствии отходов плаценты (вся плацента входит в препарат). В полученный препарат также входит микроэлемент в виде хлорида, который благотворно влияет на миотропное действие матки.

Препарат представляет собой подвижную жидкость красно-коричневого цвета со специфическим запахом. При стоянии наблюдается выпадение незначительного количества темного хлопьевидного осадка, что не влияет на активность препарата.

Для определения острой токсичности препарата Микробиостим использовали беспородные белые мыши массой 18–20 г. Мыши были разделены на 4 группы по 5 в каждой. Мышам первой и второй групп его вводили подкожно в области спины в дозе 0,3 и 0,5 мл на одну мышь. Мышам третьей группы препарат назначали перорально (внутрижелудочно) в дозе 0,3 мл на мышь. Четвертой группе животных препарат не задавали – отри-

цательный контроль. Опыт проводили в двух повторностях. За мышами всех групп вели наблюдение в течение 14 дней.

По нашим наблюдениям, ухудшения общего состояния и гибели животных во всех группах не наступило, что указывает на отсутствие токсичности препарата.

Раздражающее действие препарата Микробиостим определяли методом конъюнктивальных проб. Изучение проводили на двух кроликах, которым на конъюнктиву, под верхнее веко левого глаза инстиллировали однократно одну каплю препарата (правый глаз служил контролем – 1 каплю воды). Реакцию учитывали дважды. После нанесения Микробиостима, после 5 минут наблюдения гиперемии слезного протока и склеры не наблюдали, реакции не наблюдали также и через 15 минут.

Таким образом, Микробиостим не проявляет раздражающего действия.

Определение биологической активности Микробиостима проводили по общепринятой методике (Д.Ф. Осидзе, 1981) на инфантильных самках белых мышей, которым вводили подкожно в области спины разные дозы препарата (0,3 и 0,5 мл). Через 48 часов введение Микробиостима повторяли в тех же дозах. Мышам контрольной группы препарат Микробиостим не вводили. Всех мышей содержали в одинаковых условиях на полноценном рационе. Через 72 часа мышей усыпляли, вскрывали брюшную полость, извлекали матку с яичниками и после удаления имеющейся жировой и соединительной тканей взвешивали на торсионных весах. Опыт проводили в трех повторностях (таблица 1).

**Таблица 1 – Изменение массы матки с яичниками инфантильных белых мышей под воздействием препарата Микробиостим**

Группы мышей	Доза препарата (мл)	Масса матки с яичниками (мг)
1-я опытная	0,3	126,3 ± 1,1

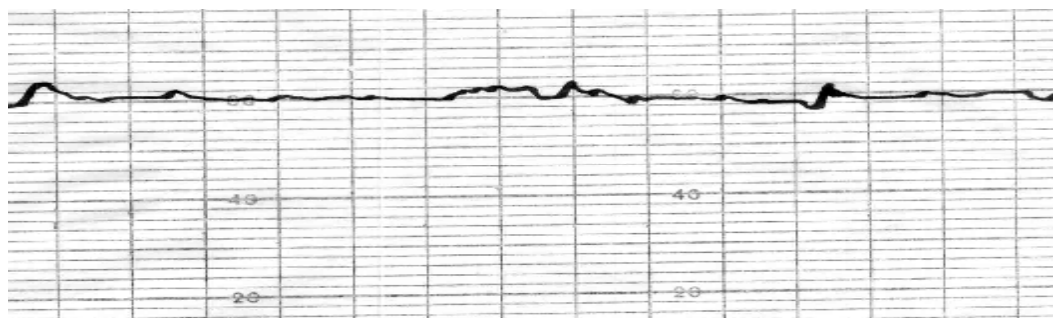
2-я опытная	0,5	$157,9 \pm 2,4$
3-я контрольная	Не вводили	$77,4 \pm 1,1$

Как показывают результаты исследований, приведенные в таблице 1, препарат Микробиостим обладает выраженной биологической активностью в отношении гениталий, что выражается в значительном (в 1,6-2,0 раза) повышении массы матки и яичников.

Нами было определено влияние Микробиостима на моторику матки. Для этого проводили гистерокимографию одноканальным баллонным методом по В.С. Шипилу (1977).

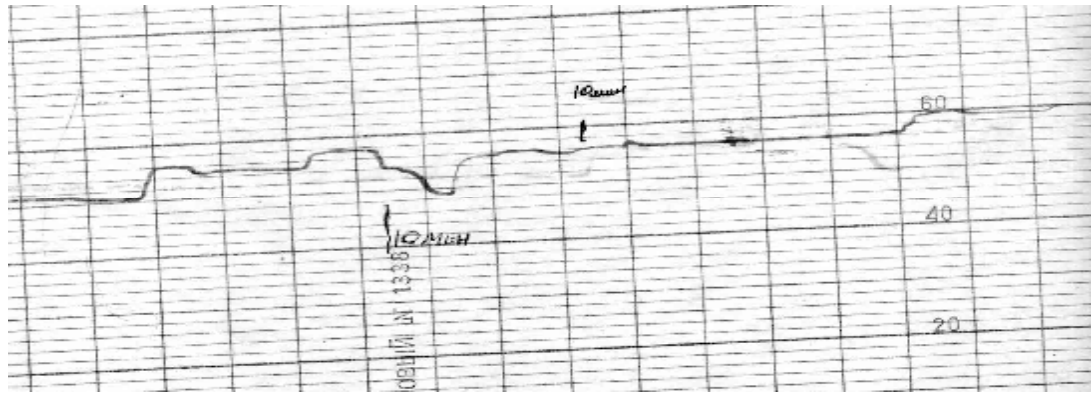
При анализе гистограмм учитывали длительность одного сокращения, частоту сокращения в мм, среднюю амплитуду волн (силу) в мм. В качестве сравнения использовали препарат окситоцин. В опыте использовали 6 животных по 3 в каждой группе. В результате исследований определено фоновое сокращение матки.

#### Фоновое сокращение матки



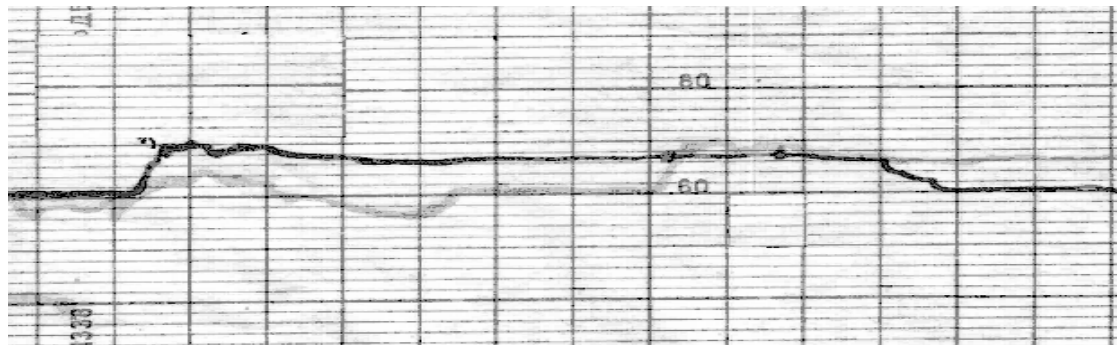
Частота сокращения составила 0,05 мм, длительность одного сокращения – 21,4 мл, средняя амплитуда – 1,1 мм. Под действием препарата пометина-К через 10 минут после инъекции происходит постепенное повышение тонуса матки и увеличение амплитуды сокращения до 20,4 мм.

Через 10 минут после инъекции Микробиостима

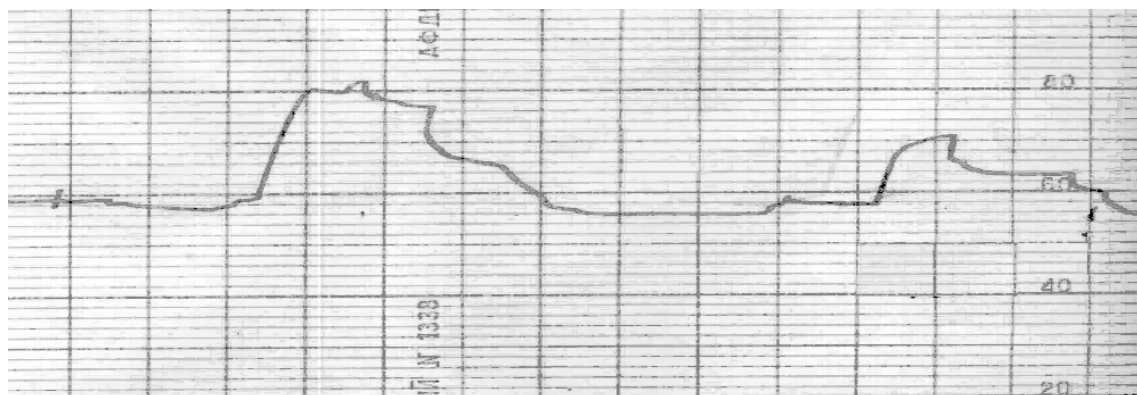


При этом длительность одного сокращения составили 75,6 мм/сек., а частота – 0,11. Через 30 минут после введения длительность одного сокращения было 40 мм/мин, частота – 0,13 мм/сек., средняя амплитуда достигала 26,4 мм. После 1 часа инфузии препарата у опытных животных длительность одного сокращения была 86,3 мм/мин, частота сокращений – 0,14 мм, средняя амплитуда – 21,6 мм.

Через 30 мин после введения препарата Микробиостим

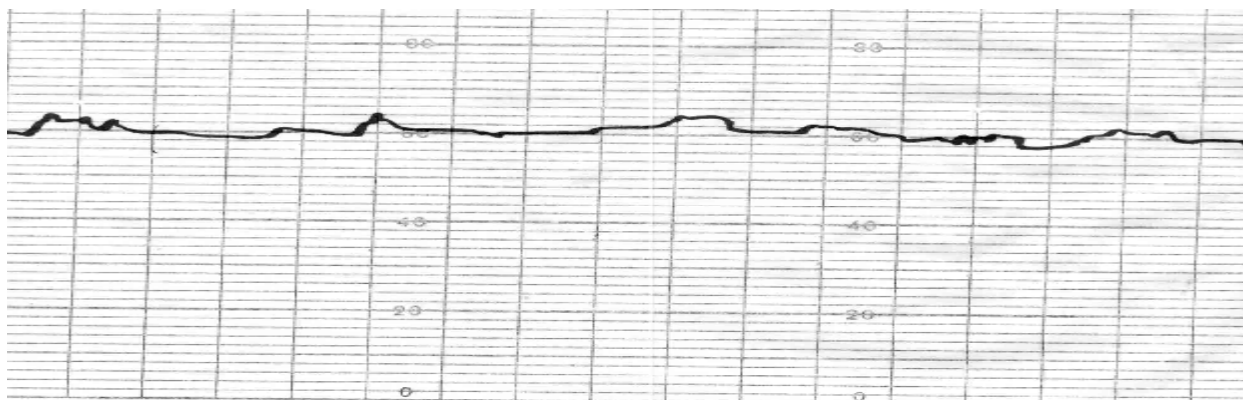


Через 60 мин после введения препарата Микробиостим



В контрольной группе, где применяли окситоцин, все показатели были ниже. Так, через 10 минут после введения окситоцина амплитуда сокращения была 44,2 мм, что на 31 мм ниже, чем в контрольной группе; частота сокращения составила 0,07; средняя амплитуда была ниже на 13,9 мм, по сравнению с контролем. Через 30 минут после инфузии препарата длительность одного сокращения составляла 45,6 мм, частота – 0,075, что на 0,065 мм /сек. ниже, чем в контроле; средняя амплитуда была ниже на 16,4 мм.

Через 30 мин после введения окситоцина



После 1 часа введения окситоцина все показатели гистограммы пришли к фоновым сокращениям (как до введения препарата). Длительность сокращения – 21,8 мм, частота сокращения – 0,063, средняя амплитуда – 1,6 мм.

Таким образом, установлено, что препарат Микробиостим обеспечивает сократительную способность матки и ускоряет эвакуацию экссудата из ее полости.

Нами также была изучена терапевтическая эффективность Микробиостима при остром послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров. В сравнительном аспекте определяли лечебную эффективность микробиостима и ПДС, используемых в качестве средств патогенетической терапии, на фоне местной этиотропной терапии в форме внутрима-



точных введений антимикробного препарата эндометромаг-Т. Для опыта по принципу пар-аналогов (по возрасту, породной принадлежности, упитанности, молочной продуктивности, клиническому статусу) сформировали две группы коров (опытную и контрольную) с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, по 20 животных в каждой группе.

Коровам опытной группы вводили подкожно Микробиостим в дозе 20 мл с интервалом в 96 часов 3–4 инъекций, контрольной группы ПДС – в дозе 20 мл подкожно 3–4 раза с интервалом 96 часов. За животными обеих групп вели систематические наблюдения, учитывая кратность введений препаратов до выздоровления, их расход, срок лечения, терапевтическую эффективность (выздоровление с восстановлением воспроизводительной способности) и продолжительность бесплодия. Результаты опыта отражены в таблице 2.

Клинические исследования, проводимые в процессе лечения, показали, что в опытной группе коров эвакуаторная функция матки усиливается после второго введения Микробиостима. К четвертому – пятому дню лечения выделения из матки приобретали вид тягучей слизи с прожилками гноя, при этом отмечалось постепенное уменьшение гиперемии и отечности преддверия влагалища и влагалищной части шейки матки, и к 6–8 дню лечения выделения прекращаются. Матка к этому времени у большинства коров находится в краниальной части таза с подогнутыми рогами, имеет эластично-упругую консистенцию, хорошо отвечает сокращением на ректальный массаж.

У коров контрольной группы указанные выше показатели изменялись в положительную сторону на 5–6 дней позже. Однако у большинства животных матка находилась в средней или каудальной части таза и слабее реагировала на ректальный массаж.

**Таблица 2 – Терапевтическая эффективность Микробиостима и ПДС при остром послеродовом катарально-гнойном эндометрите у коров**

Группы коров	Кол-во животных	Кратность введения препарата	Расход препарата, мл на животное	Эффективность лечения, %	Продолжительность бесплодия, дни (М)
Опытная	20	3,2	64,0	85,0	97,6
Контрольная	20	3,7	74,0	75,0	118,5

Как видно из данных, представленных в таблице 2, при применении Микробиостима уменьшаются кратность введения и расход препарата, увеличивается на 10 % терапевтическая эффективность, сокращается на 20,9 дня продолжительность бесплодия, по сравнению с ПДС.

Морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови в период лечения животных препаратом эндометромаг-Т совместно с Микробиостимом и ПДС**

Показатели	Единицы	До лечения	Эндометромаг-Т+ Микробиостим	Эндометромаг-Т+ПДС	P
СОЭ	мм/ч	1,6±1,4	0,9±0,23	1,13±0,01	
Гемоглобин	х10 г/л	8,78±0,7	12,1±0,24	10,6±1,45	0,05
Лейкоциты	х10 <sup>9</sup> г/л	9,533±0,2	6,33±0,3	8,72±0,26	0,001
Эритроциты	х10 <sup>12</sup> г/л	5,12±0,23	7,7±0,2	6,1±0,34	0,01
Нейтрофилы:					
палочкоядерные	%	0,667±0,3	1,5±0,167	1,0±0,25	
сегментоядерные	%	45,5±6,2	28,9±0,482	34±0,87	
эозинофилы	%	4,667±0,42	3,8±0,57	3,7±0,39	

моноциты	%	5,3±1,1	2,4±0,542	3,5±0,26	
базофилы	%	0±0	0,9±0,27	0,5±0,24	
лимфоциты	%	43,8±6,3	62,4±1,54	56,4±1,1	
Общий белок	г/л	88,38±1,69	79,4±1,52	83,25±1,46	0,05
Альбумины	%	31,9±2,63	37,8±0,76	32,8±0,71	
Глобулины	%	68,1	62,2	67,2	
альфа-		20,0±0,22	15,8±0,86	19,2±1,46	
бета-		10,9±1,14	14,2±2,16	12,3±4,97	
гамма-		37,2±3,15	32,2±2,74	35,7±3,37	
Кальций	ммоль/л	1,7±0,92	2,3±0,04	1,9±0,3	0,05
Фосфор	ммоль/л	1,0±1,48	1,2±0,06	1,01±0,33	
Мочевина	ммоль/л	1,98±0,64	2,2±0,21	2,2±0,25	
Щелочная ф-за	Ед./л	65,6±12,48	95,8±12,1	78,3±17,2	0,05
AST	Ед./л	70,3±2,3	84,3±3,9	78,7±2,8	
ALT	Ед./л	28,8±1,57	31,3±1,6	29,0±1,9	
%ФА	%	21,7±0,7	31,7±0,523	26,2±2,02	
ФЧ	%	1,65±0,24	2,5±0,123	2,1±0,48	
ФИИ	%	0,33±0,66	0,8±0,12	0,6±0,16	
Т-лимфоциты	%	27,6±1,62	37,2±1,64	30,2±1,48	
В-лимфоциты	%	11,1±0,13	15,0±1,36	14,2±1,98	

Анализ крови коров показал, что у животных опытной группы, в которой применялся Микробиостим, морфологические и биохимические показатели крови приближались к физиологическим нормам. Скорость оседания эритроцитов в опытной группе составила  $0,9 \pm 0,23$  мм/ч, что ниже на 43,7 %, по сравнению с долечebным периодом, в то же время этот показатель был ниже на 20,3 %, по сравнению с группой, где применяли ПДС. Достоверное понижение лейкоцитов и повышение эритроцитов и гемо-

глобина, снижение сегментоядерных нейтрофилов у животных опытной группы на 36,5 % и на 15 %, по сравнению с долечебным периодом и контрольной группой, а также повышение лимфоцитов до  $62,4 \pm 1,54$ , что является физиологической нормой, указывает на уменьшение воспалительного процесса в организме.

Достоверные изменения показателей крови общего белка до 79,4 г/л, по сравнению с долечебным периодом, в котором он составил 88,3 г/л, а в контроле – 83,25 г/л, а также явное повышение концентрации альбуминов крови коров на 18,5 %, по сравнению с долечебным периодом, свидетельствуют о биологической направленности этой фракции белков.

Результаты исследования крови по определению активности индикаторных ферментов щелочной фосфатазы, AST и ALT показывают, что в опытной и контрольной группах отмечается повышение их активности. Как известно, активность индикаторных ферментов крови характеризует адаптивный механизм организма коров, при определенном изменении их физиологического состояния.

Применение Микробиостима и его прототипа благотворно влияет на повышение иммунитета. В сравнении с долечебным периодом, в обеих группах прослеживается тенденция повышения фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Однако в опытной группе, по сравнению с контрольной, эти показатели были выше. Так, процент ФА составил  $31,7 \pm 0,5$  %, а в контроле этот же процент составлял  $26,2 \pm 2,2$  %, ФИ и ФЧ было выше на 19,0 % и 33,3 %, соответственно.

Таким образом, Микробиостим не обладает токсичным и аллергическим действием, нормализует биохимические и гематологические показатели крови у коров и уменьшает кратность введения и расход препаратов при совместном использовании с эндометромагом -Т, при этом терапевтическая эффективность увеличивается на 10 %, продолжительность бесплодия сокращается на 20,9 дня, по сравнению с ПДС.

### Список литературы

1. Востраилова Г.А. Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов плаценты, полученных методом криофракционирования: дис. ... док. биол. наук / Г.А. Востраилова; ВНИВИПФт. – Воронеж, 2007 – 61 с.
2. Ильинский Е.В. Профилактика бесплодия коров в условиях интенсификации молочного скотоводства. – Краснодар: Кн. из-во, 1983. – 170 с.
3. Калашник И.А. Стимулирующая терапия в ветеринарии / И.А. Калашник. – Киев: Колос, 1960. – 125 с.
4. Нежданов, А.Г. Препарат «плацента активное начало» и эффективность его применения для профилактики и терапии послеродовых заболеваний у коров / А.Г. Нежданов, К.А., Лободин, М.Г. Денисенко // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии: Матер. научно-практ. конф. – Краснодар, 2001. – Т.2. К.2. – С. 91–92.
5. Пальчиков А.Ю. Бионормализующее действие препарата из плаценты при задержании последа у коров // Науч. техн. прогресс в животноводстве в России – ресурсосберегающие технологии пр-ва экологически безопас. продукции животноводства. – Дубровицы, 2003. – Ч. 2 – С – 7–9.