

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАТОГЕННОСТИ ПРЕПАРАТА МАРБОТРИМ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ

Results of embryotoxicity and teratogenicity study of Marbotrim in white rats

Богданова М. С., аспирант,

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии
(г. Воронеж)

Мельникова Н. В., кандидат ветеринарных наук, доцент,

Воронежский государственный аграрный университет им. императора Петра I
(г. Воронеж)

Левченко В. В., младший научный сотрудник,

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии
(г. Воронеж)

Аннотация

В статье представлены данные по результатам изучения эмбриотоксического действия нового комплексного препарата Марботрим на белых крысах. Было установлено, что в дозах 22 мг/кг и 220 мг/кг Марботрим не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Ключевые слова: эмбриотоксичность, тератогенное действие, Марботрим, белые крысы.

Summary

The article presents data on the embryotoxic effects of the new complex drug Marbotrim in white rats. At doses of 22 mg/kg and 220 mg/kg, Marbotrim was found to be non-embryotoxic and teratogenic.

Keywords: embryotoxicity, teratogenic action, Marbotrim, white rats.

Введение. Внедрение ветеринарных препаратов возможно при условии изучения их безопасности в ходе экспериментальных доклинических исследований. Тестированию на репродуктивную токсичность обязательно подвергаются все новые оригинальные фармакологические вещества и комбинированные лекарственные средства, кроме веществ, рекомендуемых для применения по жизненным показаниям [4]. При этом оценку репродуктивной токсичности при применении лекарственного препарата дают на основании изучения влияния на репродуктивную функцию, эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемого в антенатальном и постнатальном периоде развития [4].

В ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» разработано новое комплексное антимикробное средство Марботрим, который в качестве действующих веществ содержит марбофлоксацин и триметоприм [2]. Препарат предназначен для применения при широком круге патологий, в частности, лактирующим коровам. Поэтому изучение эмбриотоксических свойств препарата является важным и необходимым этапом регистрации.

Эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов проявляются повышением эмбриональной или перинатальной смертности, изменением массы тела, размеров плодов, общей задержке развития и отклонения от нормы [1, 4].

Цель и задачи. Цель исследования - провести оценку эмбриотоксического действия нового комплексного антимикробного препарата Марботрим.

Материалы и методы исследования. Изучение эмбриотоксичности и тератогенности Марботрима проводили в соответствии с утвержденными методами на самках белых крыс при внутримышечном введении препарата с 1 по 19 дни беременности в терапевтической дозе 22 мг/кг и десятикратно превышающей терапевтическую дозу 220 мг/кг [3]. Крысам

контрольной группы вводили воду для инъекций. Условия содержания и кормления животных, процедуры испытаний соответствовали установленным требованиям [1].

Половина самок из каждой группы (по n=6) была умерщвлена за день до предполагаемых родов для взвешивания беременных маток, определения количества желтых тел, наличия погибших эмбрионов и жизнеспособных плодов, их пола. Каждый плод был изучен на наличие внешних изменений мягких тканей и скелета (тератогенного действия). Вторую половину белых крыс (n=18) оставляли до родов для проведения оценки влияния препарата по следующим критериям: продолжительность беременности, число крысят в помете, их размер, масса тела после рождения, срок отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открывания глаз и постнатальной смертности [3].

Результаты исследований. Введение препарата Марботрим белым крысам в течение беременности не вызывало каких-либо патологий, изменений в поведении, потреблении корма и воды, снижения массы тела [5]. За один день до предполагаемых родов половина животных была выведена из эксперимента для оценки эмбриотоксического действия Марботрима. Результаты опыта представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты оценки эмбриотоксического действия Марботрима

Показатели	Группа		
	контрольная	опытная 1	опытная 2
Количество желтых тел	71/14,2*	72/14,4	72/14,4
Количество мест имплантации	55/11,0	55/11,0	55/11,0
Количество живых плодов	50/10,0	51/10,2	49/9,8
Количество резорбций	5/1,0	4/0,8	5/1,2
Количество мертвых плодов	1/0,2	0/0	1/0,2
Предимплантационная гибель, %	22,7±4,71	23,8±5,81	23,54±4,62
Постимплантационная гибель, %	8,5±2,33	6,7±2,91	10,8±1,25
Масса плода, г	2,7±0,03	2,6±0,03	2,7±0,03
Краниокаудальный размер, см	3,6±0,04	3,7±0,03	3,7±0,03

*здесь и далее: в числителе – общее количество, в знаменателе – на одну самку

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что введение Марботрима в течение беременности не влияет на оплодотворяемость самок белых крыс и антенатальное развитие плодов. Количество мест имплантаций, живых плодов, их масса и других показателей в опытных группах были такими же, как и в контрольной группе. Внешний осмотр плодов, изучение их внутренних органов и костей не выявило аномалий развития. Статистически достоверных различий по изучаемым показателям в опытных группах по сравнению с группой контроля не наблюдали.

Беременность у оставшихся до родов самок обеих опытных групп проходила нормально. За двое-трое суток до родов они формировали гнездо из сена. Роды в опытной и контрольной группах животных прошли без осложнений, каннибализма не наблюдали. В опытных группах уродств и мертворожденных крысят не было зафиксировано. У новорожденных отмечали нормальную двигательную активность и хороший сосательный рефлекс. У крысят всех трех групп отлипание ушной раковины в среднем наблюдалось на 2-е сутки, появление первичного волосяного покрова начиналось на 5-е сутки, прорезывание зубов на 7-8-е сутки, а глаза открывались на 15–16-е сутки. За время наблюдений за крысятами в течение 2 месяцев гибели, отклонений в развитии и физиологическом состоянии выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии тератогенного эффекта у Марботрима.

Стоит отметить, что полученные нами при изучении тератогенного и эмбриотоксического действия Марботрима результаты не противоречат данным, которые представлены зарубежными авторами. Так в опытах на кроликах и крысах не установлена связь между применением триметоприма и марбофлоксацина во время беременности и последующими врожденными дефектами у потомства, а также его влияние на мужскую или женскую

фертильность, имплантацию и т.д. в дозе, соответствующей NOEL – 30 мг/кг массы тела в день [6, 7].

Выводы. Таким образом, на основании результатов, полученных при введении Марботрима в течение беременности белым крысам в исследуемой дозе 22 мг/кг и десятикратно превышающей условно-терапевтическую (220 мг/кг) дозе, установлено, что препарат не вызывает патологических изменений у животных, не влияет на течение беременности, а также не вызывает отклонений в развитии потомства, то есть не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Библиографический список

1. ГОСТ 32378-2013. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной токсичности одного поколения. – М.: Стандартиформ, 2019. – 12 с.

2. Патент № 2762088 РФ. Способ лечения мастита у коров: № 2021113137: заявл. 05.05.2021; опубл. 15.12.2021 / С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова, Л.В. Ческидова, Г.Н. Близначева, Н.Т. Климов, П.А. Паршин, М.С. Богданова, Н.А. Хохлова; заявитель ФГБНУ "ВНИВИПФиТ". Бюл. 35.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. - М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. - 832 с.

5. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О. и др. Проблема нормы в токсикологии / Под ред. И.М. Трахтенберга. - М.: Медицина, 1991. - 208 с.

6. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/MRL/693/992-FINAL. Oct 1999. Committee for veterinary medicinal products. Marbofloxacin. Summary report 2. - www.ema.europa.eu.

7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/MRL/255/97-FINAL. Sep 1997. Committee for veterinary medicinal products. Trimethoprim. Summary report 2. - www.ema.europa.eu.