го излучения на усиление иммунной функции: модель кролика / Юхонг Чжанг [и др.] // Журнал международных медицинских исследований. – 2021. – № 49. – С. 13.

References. *1. Buldakov, L. A. Radiacionnoe vozdejstvie na organizm – polozhitel'nye effekty / L. A. Buldakov, V. S. Kalistratova. – Moskva : Inform-Atom, 2005. – 247 s. 2. Vliyanie malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya na formennye elementy perifericheskoj krovi / A. A. ZHigarev [i dr.] // Studencheskaya nauka – vzglyad v budushchee : materialy HV Vserossijskoj studencheskoj nauchnoj konferencii , Krasnoyarskij GAU, 26-27 marta 2020 g. – Krasnoyarsk, 2020. – S. 275 – 278. 3. Instrukciya po primeneniyu nabora reagentov «Gemoglobin-ol'veks» dlya opredeleniya koncentracii gemoglobina v krovi. 4. Kulakova, N. V. Vliyanie ekstrakta eleuterokokka na razvitie luchevoj bolezni u krolikov, vyzvannoj vneshnim gamma – oblucheniem / N. V. Kulakova. – Krasnoyarsk, 2003. – 72 s. 5. Publikaciya 103 Mezhdunarodnoj Komissii po radiacionnoj zashchite (MKRZ) / Pod obshchej red. M.F. Kiselyova, N.K. SHandaly. – M.: Izd. OOOPKF «Alana», 2009. – 344 s. 6. Smolin, C. G. Fiziologiya sistemy krovi : metodicheskie ukazaniya / S. G. Smolin ; Krasnoyar. gos. agrar. un-t. – Krasnoyarsk, 2014. - S.24-26. 7. Trubina, N. K. Instrumental'nye metody issledovaniya : uchebnoe posobie / N. K. Trubina, M. A. Sklyarova. – Omsk : FGBOU VO Omskij GAU, 2018. – 101 c. 8. Fedotova, A. S. Kinetika generacii svobodnyh form kisloroda v perifericheskoj krovi krupnogo rogatogo skota pri vozdejstvii «in vitro» malyh doz ioniziruyushchego izluchenii / A. S. Fedotova, G. V. Makarskaya, S. V. Tarskih // Vestnik Krasnoyarskogo GAU. – 2019. – Vyp. 4. – S. 88–97. 9. CHzhang, YUhong. Issledovanie optimal'nogo znacheniya nizko ioniziruyushchego izlucheniya na usilenie immunnoj funkcii: model' krolika / YUhong CHzhang [i dr.] // ZHurnal mezhdunarodnyh medicinskih issledovanij. – 2021. – № 49. – C. 13.*

Поступила в редакцию 27.05.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-3-73-77
УДК 619:616.36:636.1

СОЗДАНИЕ КОМПОЗИЦИОННОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1М2П}$» НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ

Филатова А.В. ORCID ID 0000-0002-6432-996X, Козлов С.В. ORCID ID 0000-0003-2164-8140, Бибаева Ю.В. ORCID ID 0000-0003-3890-9378, Авдеенко В.С. ORCID ID 0000-0001-6154-275X, Лощинин С.О. ORCID ID 0000-0001-9662-3453
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»,
г. Саратов, Российская Федерация

Внутрижелудочное введение разработанного средства крысам в максимально возможной дозе не приводит к нарушениям физиологических функций и гибели животных. Накожное нанесение средства крысам и белым мышам в дозах от 6000 до 10000 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на гематологические показатели животных и не приводит к их гибели. Чувствительность крыс и мышей к общетоксическому действию разработанного средства на организм относится к 4 классу опасности – веществам малоопасным. Установлено, что гигиеническое средство не обладают раздражающим действием на слизистые оболочки глаз и кожи. Так после 15 минут нанесения на конъюнктиву глаза не отмечается помутнений роговицы, радужная оболочка без видимых изменений, химотоз отсутствует. Гигиеническое средство после нанесения на сосок вымени после доения создают прозрачную пленку, которая удерживается в период между доениями.
Ключевые слова: *средство «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1М2П}$», био-фармако-токсикология.*

DEVELOPMENT OF COMPOSITIONAL HYGIENE PRODUCT "GAL$_{F127}$K$_{EL}$MU$_{1M2P}$" BASED ON POLYMER MATRICES

Filatova A.V., Kozlov S.V., Bibaeva Yu.V., Avdeenko V.S., Loshinin S.O.
Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation

Studies have shown that a single intragastric administration of the developed drug to rats in the maximum possible dose does not lead to disturbances in physiological functions and death of animals. Skin application of the drug to rats and white mice in doses from 6000 to 10000 mg / kg neither adversely affects the hematological parameters of animals nor leads to their death. The sensitivity of rats and mice to the general toxic effect of the drug belongs to hazard class 4 – low-hazard substances. It has been established that the hygiene product does not have an irritating effect on the mucous membranes of the eyes and skin. So, after 15 minutes' application on the conjunctiva of the eye, there are no corneal opacities, the iris is without visible changes, and no hematosis observed. Hygienic means after application to the udder nipple after milking creates a transparent blue film which is kept in the period between milking.
Keywords: *the drug "GAL$_{F127}$K$_{EL}$MU$_{1m2p}$", bio-pharmaco-toxicology.*

Введение. Результатом использования новейших технологий по всему миру является увеличение молочной продуктивности животных, а также повышение качества полученного молока [1]. Речь идет о таких заболеваниях, как мастит и гиперкератоз сосков, проявляющихся во время лактации [5]. Что касается субклинической формы мастита, ее диагностируют у 35,0–50,0% животных в период лактации [2]. Важный фактор, приводящий к болезням сосков и вымени, - попадание микроорганизмов в молочную железу, которые проникают через канал в соске [3]. Когда на кожных покровах соска по-

является и размножается стафилококк золотистый, риски внутримаммарной инфекции многократно возрастают [6]. При дезинфекции кожных покровов на этих участках число бактерий резко сокращается [7]. В ряде исследований концентрация *S. Aureus,* снятого с кожных покровов на сосках, оказывается более низкой, если соски после доения окунались в дезинфицирующий раствор. На необработанных сосках концентрация *S. Aureus* была выше [4]. Согласно результатам исследования [8], использование хлоргексидина биглюконата помогает снизить количество *S. Agalactiae и S. aureus* в экспериментальных условиях.

Цель: изучение фармако-токсикологических свойств средства «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1М2П}$» для профилактики заболеваний вымени у коров в период лактации.

Материалы и методы исследований. Оценку общетоксического действия на лабораторных животных проводили в соответствии с Методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [9].

При оценке внутрижелудочной токсичности испытуемое средство вводили крысам и мышам через зонд непосредственно в желудок. «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» вводили в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме. Контрольным крысам и мышам вводили однократно внутрижелудочно 0,9% раствор натрия хлорида в объеме для крыс 2 мл, для мышей − 0,2 мл.

При оценке накожной токсичности испытуемый препарат наносили на предварительно выстриженный участок кожи спины размером 4х4. Для проведения эксперимента было сформировано по принципу аналогов 3 группы крыс – самцов, массой 200-230 г, по 15 голов в каждой. Средство «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» наносили по лекарственной форме крысам-самцам в дозах: 6000 мг/кг (в объеме 0,6 мл (6000 мг/кг) однократно), 8000 мг/кг (в объеме 0,8 мл (8000 мг/кг) однократно) и 10000 мг/кг (в объеме 1 мл (10000 мг/кг) 2 раза в течение 2 часов). Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней. Через 14 дней после введения препарата у крыс проводили исследование гематологических и биохимических показателей. Взятие крови производили из сердца, с применением средств для наркоза.

На протяжении субхронического эксперимента животных обследовали, используя интегральные и специфические показатели. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе MicroCC 20plus (США). Биохимические исследования − на анализаторе «BA-88A Mindray» с помощью стандартных наборов реагентов ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS». Для проверки точности определения биохимических показателей в сыворотке крови животных использовали контрольную сыворотку для биохимических исследований по ТУ 9398-022-09807247-2009, ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp. USA) и пакета статистического анализа данных StatPlus 2009 professional 5.8.4 for Windows (StatSoft Inc., USA) с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследований. Средство «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» по внешнему виду представляет собой однородную прозрачную гелеобразную жидкость светло-желтого цвета, плотно ложится на кожу и быстро впитывается.

Результаты исследования влияния препарата «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» на основные параметры крови крыс при оральном введении представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Гематологические показатели крови крыс при внутрижелудочном введении средства «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$»

Показатели	1 группа (6000 мг/кг)	2 группа (8000 мг/кг)	3 группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
WBCx10^9/L	9,9±1,06	8,8±0,84	8,4±1,71	8,8±1,36
LYMx10^9/L	7,4±0,82	5,6±1,51	6,2±1,54	6,7±1,38
MIDx10^9/L	0,4±0,19	1,9±1,37	0,2±0,14	0,2±0,17
GRAx10^9/L	2,2±0,9	1,3±0,76	2±0,32	1,9±0,3
LYM,%	74,3±5,68	63,7±11,07	73,8±3,92	75,5±4,83
MID,%	3,9±2,06	21,9±16,79	1,8±1,36	2,4±1,71
GRA,%	21,9±7,32	14,4±7,96	24,4±4,6	22,2±6,02
RBCx10^{12}/L	8,6±1,44	8,3±0,84	8,7±1,5	8,2±1,44
HGB, g/L	138,8±22,4	122,8±17,72	141,3±22,72	132,3±23,43
HCT,%	43,4±7,71	39,2±4,93	45,5±9,04	43,2±8,07
MCV, Fl	50,5±0,68	47,1±4,86	52,2±1,67	52,3±1,55
MCH,Pg	16,2±0,63	14,8±1,77	16,3±0,64	16,1±0,64
MCHC,g/L	320,3±14,99	313,3±13,19	312,2±14,77	306,7±6,6
RDWc, Fl	18,5±2,42	15,4±5,4	18,2±2,75	19±2,54

У животных, которым вводили внутрижелудочно средство в дозах 6000 и 8000 мг/ кг массы тела по лекарственной форме, симптомов интоксикации и гибели не наблюдалось, $ЛД_{100}$ установить не удалось, $ЛД_{50}$ составляет более 10000 мг/кг.

Результаты накожного нанесения испытуемого препарата «$ГАЛ_{F127}К_{EL}МУ_{1м2п}$» крысам-самцам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме: не привело к гибели крыс – самцов, а $ЛД_{100}$ установить не удалось, $ЛД_{50}$ составляло более 10000 мг/кг.

Клинический анализ периферической крови показал (таблица 2), что накожное нанесение средства «$ГАЛ_{F127}К_{EL}МУ_{1м2п}$» на предварительно выстриженный участок кожи крыс-самцов в дозах 1 и 5 мл/кг 1 раз в день на протяжении 14 дней не приводит к достоверному изменению гематологических показателей.

Таблица 2 – Гематологические показатели крыс после накожного нанесения препарата «$ГАЛ_{F127}К_{EL}МУ_{1м2п}$»

Показатели	День эксперимента					
	Через 14 дней			Через 30 суток		
	1 опытная	2 опытная	Контроль	1 опытная	2 опытная	Контроль
АЛТ, Е/л	61,45±4,03	60,02±4,5	63,33±2,73	58,01±2,92	60,4±3,98	61,68±3,73
АСТ, Е/л	53,44±3,29	52,53±4,04	50,93±3,03	50,65±2,57	52,51±3,35	50,37±3,52
Щелочная фосфатаза, Е/л	263,03±21,51	256,9±19,87	275,5±18,18	262,98±19,16	256,98±10,33	260,67±19,55
Мочевина, ммоль/л	6,37±0,32	6,44±0,44	6,65±0,34	6,48±0,38	6,71±0,24	6,44±0,27
Креатинин, ммоль/л	40,67±2,96	40,23±2,83	40,98±2,83	40,85±2,99	40,17±2,5	39,47±1,81
Билирубин, мкмоль/л	0,2±0,02	0,2±0,01	0,2±0,02	0,2±0,02	0,21±0,01	0,2±0,02
Белок общий, г/л	60,05±4,14	58,53±3,49	55,56±2,78	58,51±3,03	58,55±3,18	59,58±2,64
Альбумин, г/л	25,46±1,18	26,55±1,61	28,16±1,67	26,84±2,09	27,89±1,47	27,7±1,78
Глобулин, г/л	34,59±4,79	31,98±4,21	27,4±3,06	31,68±4,01	30,66±3,07	31,88±3,08

*Примечание. * Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами (Р ≤ 0,05 при tкритическом 2,10).*

Таблица 3 - Показатели мочи крыс после накожного нанесения средства «$ГАЛ_{F27}К_{EL}МУ_{1м2п}$»

Показатели	День эксперимента					
	Через 14 дней			Через 30 суток		
	1 опытная	2 опытная	Контроль	1 опытная	2 опытная	Контроль
Кровь, Rbc/µL	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Билирубин, мг/100мл	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Уробилиноген, мг/100 мл	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Кетон, mg/100 ml	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Белок, мг/100мл	2,1±0,01	2,1±0,01	2,11±0,02	2±0,01	2±0,01	2,1±0,01
Нитриты	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
pH	6,5±0,03	6,5±0,04	6,5±0,03	6,5±0,03	6,5±0,02	6,5±0,03
Глюкоза, мг/100 мл	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Относительная плотность	1,024±0,004	1,022±0,008	1,027±0,005	1,026±0,004	1,026±0,004	1,022±0,003

*Примечание. * Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами (Р ≤ 0,05 при tкритическом 2,10).*

Из приведенных в таблице данных следует, что при длительном накожном нанесении средства «$ГАЛ_{F27}К_{EL}МУ_{1м2п}$» на выстриженный участок кожи 1 раз в день в течение 14 дней отклонений от физиологических значений основных показателей мочи не наблюдается.

Общая микробная контаминация секрета молочной железы и сосков коров после применения средства «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Общая микробная контаминация до и после обработки средством «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$»

Показатели применения гигиенического средства	Кол-во проб	Контаминация	
		секрет вымени (10^3 бактерий/мл)	кожа сосков (10^3 бактерий/см^2)
До доения	20	178,83±0,756	32,7±0,453
После доения	20	142,54±0,438**	3,59±0,475**
Соски не обрабатывали	20	187,1±0,651	30,2±0,339

После обработки сосков средством «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» их бактериальная обсемененность снижалась до 3,59±0,475 тыс. бактерий/см^2, т.е. более чем в 9 раз. Контаминация секрета вымени снижалась до 142,54±0,438 тыс. бактерий/мл, т.е. на 21,3%. Нет достоверных различий по содержанию СОМО, жира, белка и лактозы в составе молока после обработки сосков вымени средством «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» до и после доения

Заключение. Разработанное средство «ГАЛ$_{F127}$К$_{EL}$МУ$_{1м2п}$» содержит в качестве активнодействующих веществ сок алоэ древовидного и метиурацил, а также вспомогательные вещества. По внешнему виду средство представляет собой однородную прозрачную гелеобразную жидкость светло-желтого цвета, плотно ложится на кожу и быстро впитывается. При замораживании, оттаивании и хранении при комнатной температуре препарат не расслаивается и не теряет указанных свойств. Внутрижелудочное введение средства крысам и мышам в максимально возможной дозе не приводит к нарушениям физиологических функций и гибели животных. Накожное нанесение средства крысам в дозах от 6000 до 10000 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на гематологические показатели. Чувствительность крыс и мышей к общетоксическому действию средства не имеет достоверных различий и по степени воздействия на организм согласно ГОСТ 12.1.0076 относится к 4 классу опасности – веществам малоопасным. Статистический анализ полученных данных не установил достоверных изменений в качественных показателях молока коров после обработки сосков вымени разработанным средством до и после доения.

Conclusion. The developed product "GALF$_{127}$K$_{EL}$MU$_{1m2p}$" contains aloe vera juice and methiuracil as active substances, as well as auxiliary substances. In appearance, the product is a homogeneous transparent gel-like liquid of light-yellow color, fits tightly on the skin and is quickly absorbed. When frozen, thawed and stored at room temperature, the drug does not delaminate and does not lose these properties. Intragastric administration of the drug to rats and mice in the maximum permissible dose does not lead to physiological disfunction and death of animals. Skin application of the drug to rats in doses from 6000 to 10000 mg/kg does not have a negative effect on hematological parameters. The sensitivity of rats and mice to the general toxic effect of the drug has no significant differences and in terms of the degree of exposure to the body according to GOST 12.1.0076 belongs to hazard class 4 – low-hazard substances. Statistical analysis of the data obtained did not establish significant changes in the qualitative indicators of cow's milk after the treatment of the udder nipples before and after milking with the developed drug.

Список литературы. *1. Доклиническая оценка гигиенических средств на основе хлоргексидина биглюконата / А. В. Филатова [и др.] // Научная жизнь. – Москва, 2020. – С. 1683-1693; 2. A systematic review of the effects of early separation on dairy cow and calf health / Annabelle Beaver Rebecca K. [et al] // Journal of Dairy Science. – 2019. – Vol. 102, Is. 7. – P. 5784–5810; 3. Baumberger, C. Effect of 2 different pre-milking teat sanitation routines on reduction of bacterial counts on teat skin of cows on commercial dairy farms / C. Baumberger, J. F. Guarín, P. L. Ruegg // J. Dairy Sci. – 2016. – Vol. 99. – P. 2915–2929; 4. H. Fjeld E. Lingaas. Polyhexanide - Safety and efficacy as an antiseptic / H. Fjeld E. Lingaas // Tidsskrift for den Norske laegeforening. – 2016. – Vol. 136(8. – P. 707-711; 5. Re-evaluation of polihexanide use in wound antisepsis in order to clarify ambiguities of two animal studies / A. Kramer [et al] // Journal of Wound Care. – 2019. – Vol. 28, No. 4. – https: //doi.org /10.12968/ jowc. 2019. 28.4.246; 6. Evaluation of the efficacy of antibacterial medical gloves in the ICU setting / B. M. Kahar [et al] // J Hosp Infect. – 2015. – Vol. 90(3). – P. 248–252; 7. Antibacterial activity of a sterile antimicrobial polyisoprene surgical glove against transient flora following a 2-hours simulated use / J. Leitgeb [et al] // BMC Surg. – 2015. – Vol. 15. – P. 81; 8. Functional state of the udder of cows after the treatment of the udder nipples with hygiene products during milking / A. V. Filatova [et al] // BIO Web of Conferences 36 , 06035 (2021); 9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств первая / под ред. А. Н Миронова. - М.: ГрифиК, 2012. – Ч. 1. – 944 с.*

References. *1. Doklinicheskaya ocenka gigienicheskih sredstv na osnove hlorgeksidina biglyukonata / A. V. Filatova [i dr.] // Nauchnaya zhizn'. – Moskva, 2020. – S. 1683-1693; 2. A systematic review of the effects of early separation on dairy cow and calf health / Annabelle Beaver Rebecca K. [et al] // Journal of Dairy Science. – 2019. – Vol. 102, Is. 7. – P. 5784–5810; 3. Baumberger, C. Effect of 2 different pre-milking teat sanitation routines on reduction of bacterial counts on teat skin of cows on commercial dairy farms / C. Baumberger, J. F. Guarín, P. L. Ruegg // J. Dairy Sci. – 2016. – Vol. 99. – P. 2915–2929; 4. H. Fjeld E. Lingaas. Polyhexanide - Safety and efficacy as an antiseptic / H. Fjeld E. Lin-*

gaas // Tidsskrift for den Norske laegeforening. – 2016. – Vol. 136(8. – P. 707-711; 5. Re-evaluation of polihexanide use in wound antisepsis in order to clarify ambiguities of two animal studies / A. Kramer [et al] // Journal of Wound Care. – 2019. – Vol. 28, No. 4. – https: //doi.org /10.12968/ jowc. 2019. 28.4.246; 6. Evaluation of the efficacy of antibacterial medical gloves in the ICU setting / B. M. Kahar [et al] // J Hosp Infect. – 2015. – Vol. 90(3). – P. 248–252; 7. Antibacterial activity of a sterile antimicrobial polyisoprene surgical glove against transient flora following a 2-hours simulated use / J. Leitgeb [et al] // BMC Surg. – 2015. – Vol. 15. – P. 81; 8. Functional state of the udder of cows after the treatment of the udder nipples with hygiene products during milking / A. V. Filatova [et al] // BIO Web of Conferences 36 , 06035 (2021); 9. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv pervaya / pod red. A. N Mironova. - M.: GrifiK, 2012. – Ch. 1. – 944 c.

Поступила в редакцию 27.04.2022.