

ОЦЕНКА МУТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «СУБМАСТИН-КРС»

**Востроилова Г.А. ORCID ID 0000-0002-2960-038X, Грицюк В.А. ORCID ID 0000-0001-7457-3774,
Шабанов Д.И. ORCID ID 0000-0002-1574-1317, Корчагина А.А. ORCID ID 0000-0002-8561-417X,
Хохлова Н.А. ORCID ID 0000-0001-6861-2554**

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

*В данном исследовании нами было проведено изучение потенциального мутагенного и токсического действия препарата «Субмастин-КРС», имеющего в составе в качестве действующих веществ смесь видоспецифических бычьих рекомбинантных цитокинов и витамин А, на организм белых лабораторных беспородных мышей (n=48). Животные были распределены на 8 групп, по 6 особей в каждой. Однократное введение субмастина-КРС в терапевтической и высокой дозе (1/10 от LD50) не привело к статистически значимому повышению частоты полиморфоядерных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами и снижению доли ПХЭ в костном мозге мышей. Совместное введение субмастина-КРС и экспериментальных мутагенов (диоксидин, митомоцилин С) также не вызвало ни потенцирования мутагенной активности, ни снижения частоты ПХЭ с микроядрами. Четырехкратное введение субмастина-КРС в высокой дозе с интервалом в 24 ч перед инъекцией митомоцилина С оказывало антитоксическое воздействие, которое выразилось в статистически значимом повышении доли ПХЭ в костном мозге, относительно мышей, получавших только митомоцилин С. Аналогичное введение диоксилина совместно с субмастином-КРС не приводило к отличиям в доле ПХЭ относительно этого показателя при введении одного диоксилина. Таким образом, препарат «Субмастин-КРС» не проявлял мутагенных и токсических свойств по отношению к клеткам костного мозга мышей, а также оказывал антитоксическое действие при митомоцилин-индуцированной супрессии гематопоза, что может являться свидетельством его безопасности. **Ключевые слова:** субмастин-КРС, интерфероны, витамин А, мыши, микроядерный тест, полихроматофильные эритроциты.*

EVALUATION OF THE MUTAGENIC EFFECT OF THE DRUG SUBMASTIN-KRS

Vostroilova G.A., Gritsyuk V.A., Shabanov D.I., Korchagina A.A., Khokhlova N.A.
FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy",
Voronezh, Russian Federation

*In this research, we studied the potential mutagenic and toxic effects of the drug Submastin-KRS, which contains a mixture of species-specific bovine recombinant cytokines and vitamin A as active ingredients, on the body of white laboratory outbred mice (n=48). The animals were divided into 8 groups, 6 individuals in each one. A single injection of Submastin-KRS at a therapeutic and high dose (1/10 of LD50) did not lead to a statistically significant increase in the frequency of polymorphonuclear erythrocytes (PCE) with micronuclei and a decrease in the proportion of PCE in the bone marrow of the mice. The combined administration of Submastin-KRS and experimental mutagens (dioxidin, mitomycin C) it also caused neither potentiation of mutagenic activity nor a decrease in the frequency of PCE with micronuclei. Fourfold administration of Submastin-KRS at a high dose with an interval of 24 hours before the injection of mitomycin C had an antitoxic effect that was expressed in a statistically significant increase in the proportion of PCE in the bone marrow, relative to mice that received only mitomycin C. A similar administration of dioxidine together with Submastin-KRS did not lead to differences in the proportion of PCE relative to this indicator with the introduction of dioxidine alone. Thus, Submastin-KRS showed no mutagenic and toxic properties in relation to mouse bone marrow cells and also had an antitoxic effect in mitomycin-induced suppression of hematopoiesis that may serve as the evidence of its safety. **Keywords:** Submastin-KRS, interferons, vitamin A, mice, micronucleus test, polychromatophilic erythrocytes.*

Введение. В настоящее время внедрение в ветеринарную практику эффективных терапевтических подходов включает использование препаратов с цитокинами, для стимуляции адаптивных реакций и модуляции иммунной системы крупного рогатого скота [1]. Организацией ООО НПЦ «ПроБио-Тех» был разработан препарат «Субмастин-КРС», предназначенный для стимуляции неспецифической резистентности организма крупного рогатого скота. В 1,0 см³ препарата содержится: смесь видоспецифических для коров рекомбинантных цитокинов суммарной активностью не менее 10⁴ МЕ/мл, витамин А-75000 МЕ, вспомогательные вещества и растворитель - до 1,0 см³. Цитокинами, используемыми в препарате «Субмастин-КРС», являются интерфероны -α и -γ (ИФН-α и -γ), которые известны своими разнообразными функциями в организме животных.

Интерфероны – цитокины, которые глубоко вовлечены в регуляцию и активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Они обладают выраженной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью, что позволяет использовать их в терапии различных вирусных заболеваний, новообразований и иммуноопосредованных нарушений [2]. Использование препаратов рекомбинантных интерферонов может увеличить эффективность терапии благодаря пролонгированному действию ИФН экзогенного происхождения [3]. Кроме того использование рекомбинантных ИФН позволяет избежать ряда возможных побочных эффектов и снизить дозу препарата [1]. Витамин А,

входящий в состав субмастина-КРС, имеет ряд иммуномодулирующих эффектов, влияет на прооксидантно-антиоксидантные процессы и обладает антимуtagenным действием [4]. Ряд антиоксидантов, в том числе и витамины в сочетании с интерферонами, проявляли повышенное антивирусное действие, таким образом, наблюдался синергидный противовирусный эффект, что делает комбинацию рекомбинантных ИФН и витаминов перспективным сочетанием [5]. Взаимодействие препаратов на основе рекомбинантных цитокинов с веществами, способными индуцировать цитогенетическую нестабильность в организме животных, представляет отдельный интерес, поскольку не до конца известны эффекты их комбинирования. Поэтому целью нашей работы явилось изучение влияния препарата «Субмастин-КРС» на цитогенетическую стабильность мышей отдельно или в комбинации с некоторыми экспериментальными мутагенами.

Материалы и методы исследований. При проведении оценки потенциального мутагенного действия методом исследования частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга были использованы белые лабораторные мыши (n=48) массой тела $20 \pm 2,0$ г разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария (температура воздуха $+18-23^\circ\text{C}$, относительная влажность 45-60%). Доступ к воде и корму был свободным. Все процедуры с животными, предусмотренные в исследовании, были предварительно рассмотрены и одобрены на заседании биоэтической комиссии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» до начала экспериментальной работы и соответствовали правилам, принятым в European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

Были сформированы отдельные группы экспериментальных животных, которых перед началом работы выдерживали для адаптации в течение 7 суток (таблица 1).

Таблица 1 - Экспериментальные группы

Группа	n животных	Применяемые препараты	Дозы	Способ введения	Кратность введения
I	6	Изотонический раствор NaCl	0,1 мл	Внутримышечно	Однократно
II	6	Субмастин-КРС	0,02 мг/кг (терапевтическая доза)	Внутримышечно	Однократно
III	6	Субмастин-КРС	549,63 мг/кг (высокая доза равная 1/10 от ЛД ₅₀)	Внутримышечно	Однократно
IV	6	Диоксидин (Новосибхимфарм, Россия)	200,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
V	6	Диоксидин (Новосибхимфарм, Россия)	200,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
		Субмастин-КРС	549,63 мг/кг	Внутримышечно	Однократно
VI	6	Диоксидин (Новосибхимфарм, Россия)	200,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
		Субмастин-КРС	549,63 мг/кг	Внутримышечно	Четырехкратно
VII	6	Митомицин С (Киова Хакко Когио Ко., Лтд, Япония)	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
		Субмастин-КРС	549,63 мг/кг	Внутримышечно	Четырехкратно
VIII	6	Митомицин С (Киова Хакко Когио Ко., Лтд, Япония)	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно

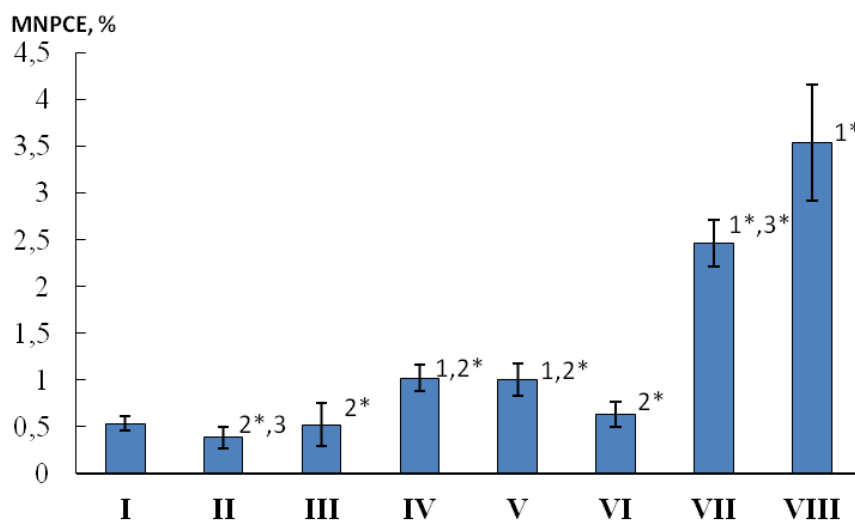
Примечание. Объем введения всех препаратов составил 0,1 мл на животное.

После финальной инъекции через 24 ч животные подвергались эвтаназии путем передозировки CO₂ в специальной камере, с последующим забором костного мозга из бедренных костей и изготовлением препаратов микроядер согласно рекомендациям [7]. Полученные препараты микроскопировали с использованием микроскопа Микромед-3 («Микромед», Китай) при увеличении $\times 1000$. Частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (МЯГХЭ) определяли в 2000 полихроматофиль-

ных эритроцитов (ПХЭ). Для оценки токсического действия исследуемых веществ определяли содержание ПХЭ от 500 эритроцитов (ПХЭ и нормохромных эритроцитов) [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием U-теста Манна-Уитни с помощью пакета программ STATISTACA 10.

Результаты исследований. В результате экспериментов нами были получены показатели частоты МЯПХЭ и доли ПХЭ в костном мозге мышей после введения исследуемых препаратов (рисунки 1, 2).

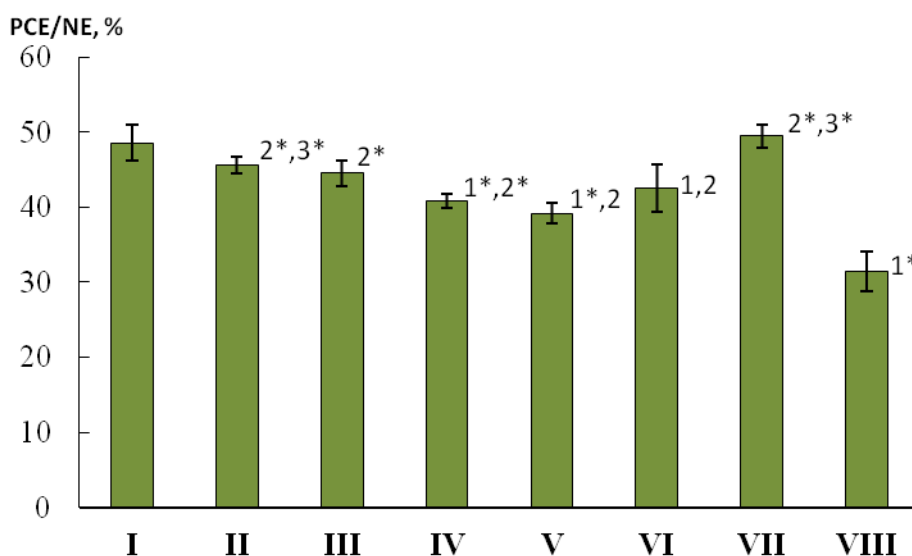


МНПСЕ – частота полихроматофильных эритроцитов с микродрями, %; I – VIII – исследуемые группы (описание в тексте); $M \pm SE$ (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка); ¹ – статистически значимые различия при $p < 0,05$ относительно группы негативного контроля (группа I); ^{1*} – при $p < 0,005$ относительно группы негативного контроля; ² – при $p < 0,05$ относительно группы позитивного контроля (группа VIII); ^{2*} – при $p < 0,005$ относительно группы позитивного контроля; ³ – при $p < 0,05$ относительно группы IV (диоксидин 200,0 мг/кг); ^{3*} – при $p < 0,005$ относительно группы IV

Рисунок 1 — Частота полихроматофильных эритроцитов с микродрями в костном мозге мышей после применения препарата «Субмастин-КРС»

Полученные данные демонстрируют отсутствие влияния субмастина-КРС на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга при введении препарата в однократной терапевтической дозе и высокой дозе (группы II и III), при этом в данных группах частота МЯПХЭ составляла $0,38 \pm 0,11$ и $0,52 \pm 0,23\%$ соответственно. В то же время в группе негативного контроля (группа I) частота МЯПХЭ составила $0,53 \pm 0,07\%$. Применение диоксидина (ДН) и митомицина С (ММС) по отдельности или совместно с субмастином-КРС приводило к стимуляции цитогенетической нестабильности. Так внутрибрюшинное введение ДН и ММС индуцировало увеличение МЯПХЭ до $1,02 \pm 0,14\%$ в группе IV и до $3,53 \pm 0,62\%$ в группе VIII относительно группы I. При этом однократное введение высокой дозы субмастина-КРС вместе с ДН также вызывало статистически значимое повышение МЯПХЭ относительно негативного контроля. Частота МЯПХЭ в группе V составляла $1,0 \pm 0,17\%$. Вместе с тем четырехкратное введение высокой дозы субмастина-КРС перед однократным введением ДН не вызывало повышение частоты МЯПХЭ относительно группы I ($0,63 \pm 0,13\%$). Впрочем, частота МЯПХЭ статистически значимо не снижалась относительно группы IV, которой вводили один ДН. Не наблюдалось также и статистически значимого снижения частоты МЯПХЭ при четырехкратном применении высокой дозы субмастина-КРС перед введением ММС (группа VII, $2,47 \pm 0,25\%$) относительно группы позитивного контроля (группа VIII). Таким образом, применение субмастина-КРС не вызывало существенного изменения цитогенетической стабильности при воздействии ММС, обладающего алкилирующим действием и ДН, оказывающим мутагенное действие преимущественно в связи с индукцией генерации свободных радикалов [6, 8].

Применение субмастина-КРС в терапевтической и высокой дозах не вызывало также и изменения доли ПХЭ относительно группы негативного контроля. В группах I, II и III доля ПХЭ составляла $48,6 \pm 2,4$, $45,7 \pm 1,1$ и $44,5 \pm 1,7\%$, соответственно. Однократная инъекция ДН в дозе 200,0 мг/кг приводила к значимому снижению содержания ПХЭ при использовании одного antimicrobial препарата (группа IV, $40,9 \pm 0,9\%$), а также при совместном использовании ДС с субмастином-КРС при его однократном (группа V, $39,2 \pm 1,4\%$) и четырехкратном применении (группа VI, $39,2 \pm 1,4\%$). Введение ММС (группа VIII) индуцировало падение доли ПХЭ в костном мозге до $39,2 \pm 1,4\%$ относительно группы негативного контроля. Интересно, что четырехкратные инъекции субмастина-КРС в высокой дозе перед введением ММС не вызвали статистически значимого снижения доли ПХЭ в костном мозге относительно группы негативного контроля (группа VII, $31,5 \pm 2,6\%$), при этом доля ПХЭ в группе VII была статистически значимо выше показателей группы VIII.



PCE/NE – частота полихроматофильных эритроцитов на 500 ПХЭ+НЭ, %; I – VIII – исследуемые группы (описание в тексте); $M \pm SE$ (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка); ¹ – статистически значимые различия при $p < 0,05$ относительно группы негативного контроля (группа I); ^{1*} – при $p < 0,005$ относительно группы негативного контроля; ² – при $p < 0,05$ относительно группы позитивного контроля (группа VIII); ^{2*} – при $p < 0,005$ относительно группы позитивного контроля; ³ – при $p < 0,05$ относительно группы IV (диоксидин 200,0 мг/кг); ^{3*} – при $p < 0,005$ относительно группы IV

Рисунок 2 — Доля полихроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей после применения препарата «Субмастин-КРС»

Как видно из представленных данных, субмастин-КРС не оказывал токсического и мутагенного действия на организм мышей, определяемого по доли ПХЭ и частоте МЯПХЭ в костном мозге, при использовании препарата в терапевтической и высоких дозах, что согласуется с ранее полученными нами данными [9]. Вызывает интерес, что применение субмастина-КРС совместно с ММС или ДН продемонстрировало некоторые отличия в реакции клеток костного мозга на различные сочетания препаратов. Так четырехкратное применение субмастина-КРС совместно с ММС не приводило к значимому снижению частоты МЯПХЭ в группе VII, данный параметр был выше показателей группы негативного контроля на 366,0%, в то время как курсовое применение субмастина-КРС перед инъекцией ДН не приводило к статистически значимому повышению частоты МЯПХЭ (группа VI). Впрочем, отсутствие значимого снижения частоты МЯПХЭ в группе VI в сравнении с группой IV (ДН в дозе 200,0 мг/кг) не позволяет сделать вывод о антимуtagenном действии субмастина-КРС. Возможно, выявленные эффекты наблюдаются в связи с меньшей индукцией цитогенетической нестабильности в костном мозге при введении ДН, поскольку если при инъекции ММС частота МЯПХЭ (группа VII) относительно группы негативного контроля повышалась на 564,0%, то при введении ДН (группа IV) она повышалась на 92,5%. Вероятно, выявленные отличия в действии исследуемых препаратов связаны с механизмами мутагенного действия ММС и ДН, поскольку ММС известен как препарат алкилирующий ДНК, в то время как ДН индуцирует активацию процессов свободнорадикального окисления [6, 8].

Токсическое действие субмастина-КРС, оцениваемое по изменению доли ПХЭ в костном мозге, не было выявлено при использовании препарата, как в терапевтической, так и в высокой дозе. Вместе с тем при введении ДН отдельно или совместно с субмастином-КРС доля ПХЭ статистически значимо снижалась на 15,9; 19,8 и 12,5% в группах IV, V и VI соответственно относительно группы негативного контроля. Таким образом, нами не выявлено антитокического действия субмастина-КРС по отношению к угнетению гематопоеза, индуцированного ДН. В то время как при введении исследуемого препарата совместно с ММС наблюдалось статистически значимое увеличение доли ПХЭ на 18,0% относительно показателей группы, получившей только ММС (группа VIII). Вероятно, обнаруженные различия также связаны с механизмом токсического действия веществ, использованных нами в качестве индукторов цитогенетической нестабильности. Так препарат ДН проявляет свою токсическую активность через индукцию процессов окисления свободными радикалами, активирует перекисное окисление липидов в клетках, нарушает биосинтез ДНК, повреждает мембранные белки и вызывает структурные изменения в цитоплазме. При этом его токсическое и генотоксическое действие проявляется тканеспецифично. Диоксидин выводится из организма в неизмененном виде без метаболических превращений. Возможно, антигенотоксическое влияние диоксидина на костный мозг связано с активацией образования активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами, которые присутствуют в костном мозге в значительных количествах [10]. ММС в отличие от ДН стимулирует процессы свободнорадикального окисления только после метаболической активации в организме, и претер-

певают химические изменения в организме. Однако основным механизмом его токсического действия является образование поперечных сшивок между нитями ДНК [6]. Антитоксическое действие по отношению к препарату из фармакологической группы противоопухолевых антибиотиков (ММС) со стороны субмастина-КРС, возможно, связано с действием рекомбинантных интерферонов, входящих в состав субмастина-КРС, которые способны оказывать влияние на процессы гематопозеза через регуляцию клеточного цикла гематопозитических клеток, поскольку клетки в определенных фазах клеточного цикла менее чувствительны к ДНК-повреждающему действию препаратов-алкиляторов, а также, возможно, на процессы детоксикации ксенобиотиков в организме мышей, поскольку ММС в отличие от ДН метаболизируется в организме [11].

Заключение. Исходя из полученных нами данных, можно заключить, что препарат «Субмастин-КРС» не обладает мутагенным и токсическим действием при использовании его в терапевтической и высокой дозе, равной 1/10 от ЛД50. Совместное применение субмастина-КРС с диоксидином и митомцином С не привело к потенцированию мутагенного эффекта. Обнаружено антитоксическое действие субмастина-КРС по отношению к митомцин-индуцированному угнетению гематопозеза в костном мозге, которое не выявлялось при совместном введении диоксида и субмастина-КРС. Таким образом, в ходе проведенного эксперимента не установлено мутагенное и токсическое действие препарата «Субмастин-КРС», что может быть свидетельством безопасности его применения целевым видам животных.

Conclusion. Based on the data obtained, we can conclude that Submastin-KRS does not possess a mutagenic and toxic effect when used at a therapeutic and high dose equal to 1/10 of LD50. The combined use of Submastin-KRS with dioxidine and mitomycin C did not lead to the potentiation of the mutagenic effect. An antitoxic effect of Submastin-KRS was found in relation to mitomycin-induced inhibition of hematoipoiesis in the bone marrow, which was not detected with the combined administration of dioxidine and Submastin-KRS. Thus, no mutagenic and toxic effects of Submastin-KRS have been detected that may serve as the evidence of the safety of its use.

Список литературы. 1. Применение цитокинов и их индукторов молодняку сельскохозяйственных животных (обзор) / А. Г. Шахов [и др.] // *Ветеринарная патология*. – 2019. – Т. 2. – С. 70–79. 2. Klotz, D. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases / D. Klotz, W. Baumgärtner, I. Gerhauser // *Veterinary immunology and immunopathology*. – 2017. – Vol. 191. – P. 80–93. – DOI 10.1016/j.vetimm.2017.08.006. 3. Карабельский, А. В. Рекомбинантные интерфероны-альфа человека пролонгированного действия / А. В. Карабельский, М. В. Падкина // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*. – 2007. – № 4. – С. 45–53. 4. Кинаш, М. И. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования / М. И. Кинаш, О. Р. Боярчук // *Вопросы питания*. – 2020. – Т. 89, № 3. – С. 22–32. – DOI 10.24411/0042-8833-2020-10026. 5. Васильев, А. Н. Антивирусная активность рекомбинантного интерферона альфа-2b в комбинации с некоторыми антиоксидантами / А. Н. Васильев, П. Г. Дерябин, Г. А. Галегов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2011. – Т. 56, № 9-10. – С. 27–32. 6. Mitigating effect of Indian propolis against mitomycin C induced bone marrow toxicity / S. Kumari [et al.] // *Cytotechnology*. – 2016. – Vol. 68 (5). – P. 1789–1800. – DOI 10.1007/s10616-015-9931-4. 7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]; ред. А. Н. Миронов. – Москва : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с. 8. Ordzhonikidze, K. G. Organ specificity of the genotoxic effects of cyclophosphane and dioxidine: An alkaline comet assay study / K. G. Ordzhonikidze, A. M. Zanadvorova, S. K. Abilev // *Russian Journal of Genetics*. – 2011. – Vol. 47, № 6. – P. 754–756. – DOI 10.1134/S1022795411050127. 9. Исследование потенциальных мутагенных свойств препарата «Диомаст-КРС» / Г. А. Востроилова [и др.] // *Ученые записки учреждения образования «Витебская академия «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. – 2022. – Т. 58, вып. 3. – С. 130–133. – DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-3-130-133. 10. Study of mutagenic activity of dioxidine by the polyorgan micronuclear method / L. P. Sycheva [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2004. – Vol. 138, № 8. – P. 165–167. 11. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin [et al.] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 79–87. – DOI 10.2478/macvetrev-2022-0016.

References. 1. Primenenie citokinov i ih induktorov molodnyaku sel'skokozyajstvennyh zhivotnyh (obzor) / A. G. SHahov [i dr.] // *Veterinarnaya patologiya*. – 2019. – Т. 2. – С. 70–79. 2. Klotz, D. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases / D. Klotz, W. Baumgärtner, I. Gerhauser // *Veterinary immunology and immunopathology*. – 2017. – Vol. 191. – P. 80–93. – DOI 10.1016/j.vetimm.2017.08.006. 3. Karabel'skij, A. V. Rekombinantnye interferony-al'fa cheloveka prolongirovannogo dejstviya / A. V. Karabel'skij, M. V. Padkina // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya*. – 2007. – № 4. – С. 45–53. 4. Kinash, M. I. ZHirorastvorimye vitaminy i immunodeficitnye sostoyaniya: mekhanizmy vliyaniya i vozmozhnosti ispol'zovaniya / M. I. Kinash, O. R. Boyarchuk // *Voprosy pitaniya*. – 2020. – Т. 89, № 3. – С. 22–32. – DOI 10.24411/0042-8833-2020-10026. 5. Vasil'ev, A. N. Antivirussnaya aktivnost' rekombinantnogo interferona al'fa-2b v kombinacii s nekotorymi antioksidantami / A. N. Vasil'ev, P. G. Deryabin, G. A. Galegov // *Anti-biotiki i himioterapiya*. – 2011. – Т. 56, № 9-10. – С. 27–32. 6. Mitigating effect of Indian propolis against mitomycin C induced bone marrow toxicity / S. Kumari [et al.] // *Cytotechnology*. – 2016. – Vol. 68 (5). – P. 1789–1800. – DOI 10.1007/s10616-015-9931-4. 7. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv / A. N. Mironov [i dr.]; red. A. N. Mironov. – Moskva : Grif i K, 2012. – CH. 1. – 944 s. 8. Ordzhonikidze, K. G. Organ specificity of the genotoxic effects of cyclophosphane and dioxidine: An alkaline comet assay study / K. G. Ordzhonikidze, A. M. Zanadvorova, S. K. Abilev // *Russian Journal of Genetics*. – 2011. – Vol. 47, № 6. – P. 754–756. – DOI 10.1134/S1022795411050127. 9. Issledovanie potencial'nyh mutagennyh svojstv preparata «Diomast-KRS» / G. A. Vos-

troilova [i dr.] // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny»*. – 2022. – Т. 58, вып. 3. – С. 130–133. – DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-3-130-133. 10. Study of mutagenic activity of dioxidine by the polyorgan micronuclear method / L. P. Sycheva [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2004. – Vol. 138, №. 8. – P. 165–167. 11. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin [et al.] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 79–87. – DOI 10.2478/macvetrev-2022-0016.

Поступила в редакцию 21.10.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-4-17-23

УДК 619:618.14-002:615.281

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «МЕТРАЦИН» У КОРОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ МАТКИ

Гарбузов А.А. ORCID ID 0000-0002-2150-9151, Юшковский Е.А. ORCID ID 0000-0001-7391-811X,
Богомольцев А.В. ORCID ID 0000-0001-6041-2590

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье приведены результаты проведенных исследований ветеринарного препарата «Метрацин» при лечении коров с хроническими воспалениями матки. Было сформировано 2 группы: опытная и контрольная. Перед лечением отбирался экссудат 3 разными способами: тампон-зондом из преддверия влагалища, полистироловой пипеткой из матки и рукой из влагалища. Из биоматериала выделили чистые культуры для последующего изучения антибактериальной активности. Далее приступили к определению терапевтической эффективности.

Опытной группе вводили препарат «Метрацин» внутриматочно в дозе 20 г один раз в 48 ч до клинического выздоровления. Коровам контрольной группы вводили препарат «Йодозоль» внутриматочно согласно инструкции по применению. Результаты исследования показали, что способ отбора проб не влияет на качество биоматериала и на результаты бактериологического анализа. Различие методов заключается в удобстве отбора проб специалистом.

*Бактериологическая экспертиза показала наличие в экссудате следующих видов микроорганизмов: Streptococcus spp., Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus и E.coli, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между местом отбора и видовым составом микроорганизмов. Изучение антибактериальной активности препарата «Метрацин» показало, что он губительно воздействует на выделенную микрофлору. Результаты исследования терапевтической эффективности составили 67,6%. **Ключевые слова:** коровы, матка, эндометрит, лечение хронических воспалений, метрацин, терапевтическая эффективность.*

THERAPEUTIC EFFICACY OF THE DRUG METRACINE IN COWS WITH CHRONIC INFLAMMATION OF THE UTERUS

Garbusov A.A., Yushkovski Y.A., Bahamoltsau A.V.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

The article presents the results on the research conducted for the veterinary drug Metracine used in the treatment of cows with chronic endometritis. Two groups were formed: the experimental and control. Before treatment the exudate was taken by three different ways: by a swab-probe applicator – from the vaginal vestibule, by a polystyrol pipette – from the uterus and by hand – from the vagina. Pure cultures were isolated from the biological material for further studies of the antibacterial activity. Then we started to determine the therapeutic efficiency.

The experimental group experienced the intrauterine administration 20 gr of Metracin once every 48 hours until the clinical recovery. The controls were administered intrauterine Iodosol as directed. Findings showed that the way of sampling influenced neither the quality of biological material nor the results of bacteriological analysis. The difference of methods lies in the convenience of taking samples by a specialist.

*Bacteriological expertise revealed the presence in the exudate of the following types of microorganisms: Streptococcus spp., Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus and E.coli which means that there is no interconnection whatsoever between the place of sampling and the type of microorganisms. The study of antibacterial activity of Metracin showed that this drug is destructive for the isolated microflora. The findings show the therapeutic efficacy to be 67.6%. **Keywords:** cows, uterus, endometritis, treatment of chronic inflammations, Metracin, therapeutic efficacy.*

Введение. Обеспечение продовольственной безопасности и достижение максимальной рентабельности животноводства требует планомерного развития молочного скотоводства. В рамках государственной программы развития молочного скотоводства вопрос об увеличении производства молока высокого санитарного качества и биологической ценности в настоящее время достаточно актуален. Достижение этой цели сдерживают различные акушерские и гинекологические болезни, такие как: послеродовой эндометрит, метрит, скрытый эндометрит, функциональные нарушения и болезни молочной железы и особенно мастит.