

скохозияственных учебных заведений по специальности "Ветеринарная медицина" / И. М. Карпуть [и др.]; ред. И. М. Карпуть, А. П. Курдеко, С. С. Абрамов. – Минск : ИВЦ Минфина, 2010. – 464 с. 2. Иванов, В. Н. Роль микро-элементов в патогенезе остеоидистрофии у нетелей в условиях северо-восточной зоны Республики Беларусь / В. Н. Иванов // Практик. – 2002. – № 9–10. – С. 86–90. 3. Кондрахин, И. П. Метаболический синдром: современное представление / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 2009. – №12. – С. 43–45. 4. Курдеко, А. Недостаточность кальция и магнезия в коров: причины, признаки, профилактика / А. Курдеко, В. Иванов // Ветеринарное дело. – 2015. – № 5. – С. 28–31. 5. Курдеко, А. П. Полиморбидная внутренняя патология у овец / А.П. Курдеко, С.С. Усачева // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2015. – Выпуск 1. – С. 29–32. 6. Левченко, В. И. Поширення, етіологія, особливості перебігу та діагностики множинної внутрішньої патології у високопродуктивних корів / В. І. Левченко, В. В. Сахнюк, О. В. Чуб // Науковий вісник ветеринарної медицини : збірник наукових праць / Білоцерківський національний аграрний університет. – Біла Церква, 2010. – Вип. 5 (78). – С. 97–102. 7. Сандул, П. А. Состояние белкового и липидного обменов у цыплят-бройлеров при применении препаратов, содержащих витамин Е / П. А. Сандул, Д. Т. Соболев // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2016. – Том 52, вып. 2. – С. 78-81. 8. Соболев, Д. Т. Нормализация обмена веществ у лактирующих коров адресными комбикормами и премиксами / Д. Т. Соболев, М. В. Базылев, Е. А. Левкин // Зоотехническая наука Беларуси. – Горки, 2012. – Т. 47, № 2. – С. 273–279.

Статья передана в печать 03.04.2017 г.

УДК 619:615.014:534

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН В КОНСТРУИРОВАНИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Авдаченок В.Д.

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

*Применение ультразвуковых волн в конструировании фитопрепаратов является весьма перспективным способом получения препаратов с уникальными свойствами. При этом определены параметры ультразвука (частота, амплитуда волны, мощность) и временные интервалы обработки. **Ключевые слова:** фитопрепарат на основе зверобоя, ультразвуковые волны, конструирование фитопрепаратов.*

THE USE OF ULTRASOUND WAVES IN THE DESIGNING OF PHYTOPREPARATES

Avdachenok V.D.

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

*The use of ultrasound waves in the design of phytopreparations is a very promising way of obtaining preparations with unique properties. We defined the parameters of ultrasonic waves (frequency, wave amplitude, power) and the time intervals of the processing of dry extracts. **Keywords:** phytopreparation based on Hypericum, ultrasound waves, phytopreparation designing.*

Введение. Основными задачами, решаемыми ветеринарной наукой и практикой в настоящее время, являются улучшение качества продуктов питания и решение проблем лечения и профилактики болезней, общих для человека и животных, для этого необходимо иметь высокоэффективные лекарственные средства [7, 11].

Препараты, полученные из лекарственного растительного сырья, представляют большой интерес как физиологичные, малотоксичные, экологически чистые. Очень важным является достаточное количество недорогого растительного сырья [9, 10].

В отличие от синтетических препаратов, применение лекарственных растительных средств, содержащих необходимые лечебные начала в соотношениях, оптимально сбалансированных в процессе эволюции человека и растений самой природой и в форме, естественной для организма человека и легко им усвояемой, следует рассматривать как наиболее физиологичный метод нормализации обменных процессов и восстановления функциональных возможностей организма [1].

Растения сами могут производить нужное для человека количество органических соединений. Ведь, в сущности, растения - это природные фабрики по производству органических веществ из неорганических соединений. Конечно, получение нужных для фармацевтической промышленности субстанций имеет место и давно отлаженный механизм получения фитопрепаратов. Проблема существует только в одном: фитопрепараты по своей терапевтической эффективности не могут сравниться с препаратами химического синтеза.

Нами была выдвинута гипотеза, что возможно получать фитопрепараты, которые по своей эффективности не будут уступать химическим препаратам или будут к ним очень близки по своей терапевтической эффективности. А значит, перед нами открываются безграничные перспективы производства препаратов на основе растительного сырья. Тогда становится актуальным вопрос: каким образом и каким способом конструировать высокоэффективные фитопрепараты?

Речь пойдет о совершенно новом способе получения фитопрепаратов. Прежде чем перейти к самой сути получения фитопрепаратов, необходимо сказать о возможностях ультразвука и его применении в фармакологии.

Ультразвук - не слышимые человеческим ухом упругие волны частотой свыше 20 кГц. Термин «ультразвук» - понятие собирательное, так как охватывает весьма широкий спектр частот, отличающихся специфическим воздействием на различные компоненты озвучиваемой среды. В звуковом ультразвуковом диапазоне от 16 Гц до 20 кГц возникают такие физико-химические явления, как аку-

стическая кавитация и др. Именно кавитация является самым важным процессом в получении фитопрепаратов нового поколения [2, 4].

В фармации ультразвук находит применение в экстракции, при растворении, получении эмульсий, суспензий, изготовлении микрогранул, стерилизации и фонофорезе, производстве ампул, т.е. там, где ультразвук непосредственно контактирует через жидкую фазу с молекулой вещества [3].

Нами была применена ультразвуковая кавитация в качестве процесса инициации получения нового фармакологического средства. Ультразвуковая кавитация является основным инициатором физико-химических процессов, возникающих в жидкости [4].

Она образуется путем трансформации энергии ультразвука с низкой плотностью в энергию с высокой плотностью вблизи и внутри газового пузырька, зарождающегося в среде. Ультразвуковая волна, проходя через жидкость, создает зоны сжатия и разрежения, меняющиеся местами в каждый полупериод прохождения волны. При этом возникает знакопеременное давление. При малой интенсивности ультразвука колебательные движения частиц жидкой среды имеют малую амплитуду и громадное ускорение, превышающее в 100 000 раз силу тяжести. Если интенсивность ультразвука увеличить, однородность жидкости нарушается и появляется нестабильная кавитация. Она характеризуется образованием быстрорастущих парогазовых пузырьков, которые в фазе сжатия мгновенно сокращаются в объеме и схлопываются, т.е. наступает коллапс. Для разных жидкостей, независимо от их вязкости и прочности, давление, при котором образуется кавитация, находится в пределах $(1,0-3,9) \cdot 10^5$ Па. Кавитация сопровождается разогревом адиабатически сжатой парогазовой смеси, высокими радиальными скоростями стенок пузырька, превышающими порой скорость звука, большим давлением - более 1000 МПа. На месте исчезнувшего пузырька образуется ударная волна. Таким образом, в среде создается сложная гидродинамическая обстановка, которая влияет на структуру жидкости. Одновременно существует общее акустическое давление. Все это приводит к неоднородности давления, что порождает быстрые микропотоки и общее течение, которые способны изменить конформационную структуру озвучиваемой молекулы, ее пространственную ориентацию и свойства. В этом отношении звукохимические эффекты, связанные с превращением энергии упругих колебаний ультразвука, являются одним из видов механохимических реакций [8].

Таким образом, применение ультразвуковых волн как элемента механохимических воздействий на сухой экстракт может быть новым этапом в конструировании фитопрепаратов с новыми, уникальными свойствами.

Целью наших исследований являлось изучение влияния ультразвуковых волн (режимов применения и времени обработки) на сухой экстракт зверобоя продырявленного и содержание действующих веществ - флавоноидов – в препарате, полученном из экстракта зверобоя продырявленного.

Материалы и методы исследований. В эксперименте были задействованы 2 группы. Первая группа содержала сухой экстракт зверобоя, обработанный ультразвуком, вторая группа служила контролем и содержала сухой экстракт зверобоя, не обработанный ультразвуком.

Работа была выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», а препарат, полученный из сухого экстракта зверобоя продырявленного, стандартизировали на кафедре промышленной технологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Обработку ультразвуком проводили в лаборатории кафедры фармакологии и токсикологии УО ВГАВМ на ультразвуковом диспергаторе. Применяемая частота составляла 22,5 кГц при амплитуде движений со смещением не менее 30 мкм, при этом режим работы был импульсным, непрерывная форма выходного напряжения - синусоида, мощность ультразвука на выходе в эксперименте составляла 350 ± 10 Вт.

Количественное определение флавоноидов (в пересчете на рутин) данных суспензий определяли с помощью следующей методики. *Испытуемый раствор.* 1,0 мл испытуемой суспензии и 1,0 мл раствора 20 г/л алюминия хлорида Р в 96% спирте Р доводили 96% спиртом Р до объема 25,0 мл. *Раствор сравнения.* 0,05 г ФСО рутина, предварительно высушенного при температуре от 130°С до 135°С в течение 3 ч., растворяли в 96% спирте Р при нагревании на водяной бане, охлаждали и доводили до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляли 1,0 мл раствора 20 г/л алюминия хлорида Р в 96% спирте Р и доводили 96% спиртом Р до объема 25,0 мл. *Компенсационный раствор.* 1,0 мл раствора А и 1 каплю кислоты уксусной разведенной Р доводили 96% спиртом до объема 25,0 мл.

Через 40 мин. измеряли оптическую плотность на спекрофотометре Specord – 250 («Analytik Jena», Германия) растворов при 415 нм. Важным аспектом является тот факт, что определяющей длиной волны является именно 415 нм, что позволяет более точно определить содержание суммы флавоноидов в фитопрепарате, полученном из зверобоя продырявленного.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах рассчитывали по формуле:

$$\frac{A \cdot m_0 \cdot 100}{A_0 \cdot v} ,$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора сравнения;

v – объем испытуемой суспензии, мл;

m_0 – масса навески ФСО рутин, г.

Полученные данные были статистически обработаны в программе Excel.

Результаты исследований. Суть нашего изобретения [5, 6] состоит в том, чтобы уже полученные сухие экстракты любых лекарственных растений подвергать ультразвуковой обработке, используя при этом определенный временной интервал и параметры ультразвука, которые дают возможность использовать механохимические реакции и получать принципиально новые фитопрепараты.

Фитопрепарат является водной суспензией сухого экстракта зверобоя продырявленного после обработки ультразвуком, характеризующейся тем, что размеры частиц в суспензии составляют 2-20

мкм. Получают препарат следующим образом: сухой экстракт зверобоя в количестве 95-105 мг засыпают в склянку объемом 50 мл и заливают водой очищенной или спиртом этиловым 40% до 10 мл, после чего жидкую фазу обрабатывают ультразвуком в течение 30-90 секунд в кавитационном режиме до размера частиц порядка 20 мкм. Затем расфасовывают по флаконам готовый продукт [6].

При этом мы получаем фитопрепарат, спектр терапевтического действия которого отличается от сухого экстракта до обработки его ультразвуком, и доза, которую мы применяем для достижения аналогичного терапевтического эффекта, снижается на 25-40% от дозы сухого экстракта.

Особенность заключается в том, что после обработки сухого экстракта зверобоя продырявленного ультразвуком в жидкой среде происходит уменьшение размера частиц экстракта, и получается стабильная суспензия, в водную среду выходят флавоноиды и антраценопроизводные, назовем их «свободной» фракцией. Уменьшение размеров частичек экстракта ведет к увеличению скорости всасывания действующих веществ из кишечника благодаря своей физиологичности. При этом улучшается биодоступность полученного препарата, повышается его всасываемость и расширяется область терапевтического применения, снижается доза препарата на 25-40%, именно благодаря наличию «свободной» фракции флавоноидов и антраценопроизводных в готовом препарате.

В результате эксперимента получили следующие результаты. Образцы сухого экстракта зверобоя, обработанного ультразвуком, представлены с раствором сравнения - рутином. Данные представлены на рисунке 1 и в таблице 1. Данные в опытной группе представлены графиком снизу, контроля - графиком сверху.

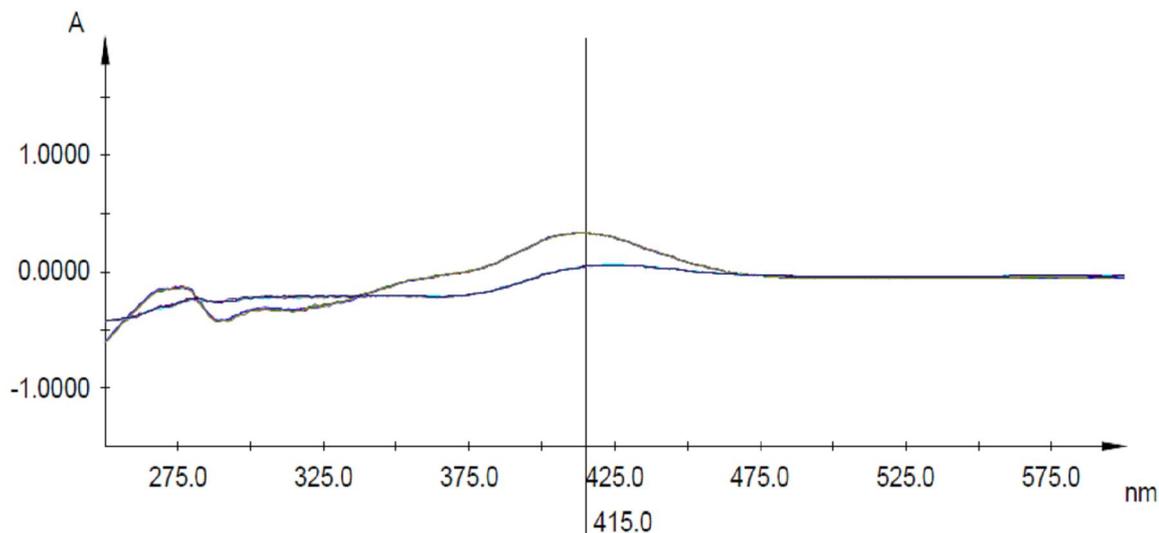


Рисунок 1 - Сухой экстракт зверобоя, обработанный ультразвуком, при определении флавоноидов

Данные, полученные в ходе эксперимента, представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 - Сухой экстракт зверобоя, обработанный ультразвуком, при определении флавоноидов, в пересчете на рутин в %

№ испытания	Значения оптической плотности раствора сравнения (A_0)	Средние значения оптической плотности раствора сравнения (\bar{A}_0)	Значения оптической плотности испытуемого раствора (A)	Средние значения оптической плотности испытуемого раствора (\bar{A})	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сухом экстракте травы зверобоя, %
1	$A_{0(1)} = 0,3259$	$\bar{A}_0 = 0,34607$	$A_1 = 0,6811$	$\bar{A} = 0,6811$	$2,78 \pm 0,10$
	$A_{0(2)} = 0,3683$		$A_2 = 0,6811$		
	$A_{0(3)} = 0,3654$		$A_3 = 0,6811$		
	$A_{0(4)} = 0,3247$		$A_4 = 0,6811$		
2	$A_{0(1)} = 0,4706$	$\bar{A}_0 = 0,4704$	$A_1 = 0,0527$	$\bar{A} = 0,0534$	$5,73 \pm 0,15$
	$A_{0(2)} = 0,4705$		$A_2 = 0,0539$		
	$A_{0(3)} = 0,4700$		$A_3 = 0,0536$		

Таблица 2 - Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в сухом экстракте травы зверобоя до и после обработки ультразвуком

n	v	\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	P	$t(P, v)$	Δx	$\Delta \bar{x}$
1	4	2,78	0,10	0,09	95	2,78	0,66	0,24
1	3	5,73	0,15	0,13	95	2,78	0,81	0,36

Важным фактором при конструировании препарата является время обработки экстракта ультразвуком. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Время обработки экстракта ультразвуком

№ группы	Время обработки ультразвуком, с	Содержание суммы флавоноидов (в пересчете на рутин) в исследуемых суспензиях, %
1	10	1,02
2	20	1,66
3	30	3,09
4	40	0,64
5	50	1,74
6	60	1,77

Из таблицы видно, что применение ультразвуковых волн менее 10 секунд – достаточно малый промежуток времени действия волн для получения препарата нужного нам качества. В проведенных исследованиях более чем на 100 образцах установлено, что оптимальным временем воздействия является диапазон от 20 до 40 секунд. А самым оптимальным показателем является время 30±5 секунд. После 60 секунд воздействия ультразвуком количество флавоноидов в препарате снижается, что свидетельствует о бесперспективности обработки экстрактов более указанного времени.

Заключение. Применение ультразвуковых волн в конструировании препаратов, полученных из растительного сырья, является весьма перспективным направлением исследований.

Полученные в эксперименте данные позволяют утверждать, что уже в готовом фитопрепарате количество действующих веществ (флавоноидов) находится в количестве 2,78±0,10%, а в сухом экстракте – 5,73±0,15%, что составляет 48,5% от первоначального количества находящихся в сырье, а оптимальным временем обработки сухого экстракта зверобоя продырявленного при конструировании фитопрепарата является 30±5 секунд.

Полученные фитопрепараты обладают расширенным спектром терапевтического действия, т.е. лечебные свойства отличаются от сухих экстрактов, не обработанных ультразвуком (данные получены в производственных экспериментах) [6], а значит, что получение новых фитопрепаратов является весьма не только перспективным, но и экологически обоснованным и экономически выгодным способом получения.

Литература. 1. Авдаченко, В. Д. Токсико-фармакологическая характеристика препаративных форм зверобоя продырявленного и их эффективность при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец и телят : Автореферат дисертации канд. вет. наук: 03.00.19, 16.00.04. - Витебск, 2006 - 24 с. 2. Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного сырья под действием ультразвука / Н. В. Семанин и др. // Хим.-фарм. журн. 2000. Т. 3, 4, № 2. С. 26-29. 3. Молчанов, Г. И. Фармацевтические технологии : современные электрофизические биотехнологии в фармации: Учебное пособие / Г. И. Молчанов, А. А. Молчанов, Ю. А. Морозов. – М. : Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. - 336 с. 4. Пантюхина, Е. В. Изучение влияния ультразвука на процесс извлечения биологически активных веществ из травы донника лекарственного // Актуальные проблемы фармации. Владикавказ : Изд-во Горский госагроуниверситет, 2007. С. 63—64. 5. Патент на полезную модель UA №111917 «Спосіб одержання лікувального екстракту з трави звіробоя». 6. Патент РБ №20403 «Способ получения средства для лечения и профилактики нематодозов и трематодозов у животных». 7. Теоретические и практические основы применения лекарственных растений при паразитарных болезнях животных : методические рекомендации / А. И. Ятусевич [и др.] // УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины - Витебск, 2011. 8. Фильтрационный массообмен в плодах при периодическом изменении давления в экстракторе / Е. В. Иванов и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Мат. VI Международного съезда. - СПб., 2002. - С. 65-68. 9. Фитотерапия – экологически чистый способ борьбы с паразитами / А. И. Ятусевич, Ж. В. Вишневцев, В. Д. Авдаченко // Экология и инновации. Материалы VII Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 22-23 мая 2008 года. – Витебск : УО ВГАВМ, 2008. – 292 с. С.33-35. 10. Шмерко, Е. П., Мазан, И. Ф. Практическая фитотерапия. Опыт лечения растениями / Под ред. Е. Ф. Конопля, Л. А. Кожева – Минск : Леч-природа, 1996 - 640 с. 11. Ятусевич, А. И., Братушкина, Е. Л., Мироненко, В. М. Распространение гельминтозов крупного рогатого скота различных возрастных групп в некоторых районах Республики Беларусь // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2012. – №1. – С.51-54

Статья передана в печать 30.06.2017 г.

УДК 618.19-002:[612.63.031.3]

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ПРОГЕСТЕРОНА С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ СУБКЛИНИЧЕСКОГО МАСТИТА У КОРОВ

*Бобрик Д.И., **Макарова Е.С.

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

**Производственное унитарное предприятие «Могилевский завод ветеринарных препаратов», г. Могилев, Республика Беларусь

Субклинический мастит в хозяйстве у коров распространяется волнообразно на протяжении всей лактации и обусловлен повышенным уровнем прогестерона в организме коровы, который подавляет иммунный ответ, при этом неспецифическая микрофлора проникает в молочную железу и осложняет воспалитель-