

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «ФЛОРИНАЗОЛ»

***Дубовикова М.С., ***Новикова Е.Н., ** Коба И.С.**

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

***ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ, г. Краснодар, Россия*

Введение. В настоящее время в Российской Федерации идет наращивание поголовья крупного рогатого скота, это связано в первую очередь с необходимостью наполнения продовольственного рынка качественными молочными и мясными продуктами.

Для получения приплода на молочных комплексах должно уделяться особое внимание состоянию молочного стада, а также нетелей. Это выражено в первую очередь в индивидуальном подходе в работе с животными, их критической оценке и разработке конкретных зооветеринарных мероприятий, направленных на повышение воспроизводительной способности [1].

При современной промышленной технологии производства молока животные поставлены в жесткие условия содержания, увеличены стрессовые нагрузки и предрасположенность к акушерским и гинекологическим заболеваниям, усложнен индивидуальный контроль над состоянием функции половых органов. В таких условиях интенсивно развиваются тяжелые формы функциональных расстройств и воспалительных заболеваний органов репродукции, часто принимающих массовый характер и влекущих за собой длительное бесплодие, преждевременную выбраковку [2, 3, 8]. Одним из наиболее часто встречаемых заболеваний является острое и хроническое воспаление эндометрия у коров. В основном острый эндометрит проявляется как осложнение послеродового периода вследствие эндо- или экзогенного инфицирования слизистой оболочки матки условно-патогенной микрофлорой (бактериями, грибами), а хронический – вследствие некачественной профилактики и лечения острой формы [4]. Проводимые лечебные и профилактические мероприятия не всегда позволяют добиться ожидаемого эффекта, так как в настоящее время довольно часто встречаются эндометриты бактериально-микозной этиологии, о чем свидетельствуют данные ряда авторов, утверждающих, что при микробиологическом исследовании цервикальной слизи больных коров отмечается ее высокая контаминация патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также грибами [5, 6, 7]. Профилактика и лечение родовой и послеродовой патологии у коров представляет одну из важных проблем современной ветеринарной науки и практики. Выбор средств фармакокоррекции на сегодняшний день представлен достаточно широкой линейкой препаратов различного состава и механизма действия, однако далеко не все из них возможно использовать при лечении эндометритов бактериально-микозной этиологии, так как они не обладают антимикозным действием. Поэтому разработка и внедрение в ветеринарную практику новых препаратов для лечения острых и хронических эндометритов, обладающих эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и хорошим антимикозным действием, продолжают оставаться актуальными. При этом важным свойством современных препаратов, направленных на лечение послеродовых эндометритов, является способность проявлять широкий спектр фармакологической активности.

Целью исследования являлось изучение острой и хронической токсичности, фармакокинетики, стабильности разработанного нами препарата, предназначенного для лечения острого и хронического эндометрита.

Материалы и методы исследований. Изучение стабильности проводили методом увеличения скорости химического разложения или физического изменения лекарственного средства путем создания неблагоприятных (экстремальных) условий хранения. Для этого флаконы с препаратом выдерживали 12 месяцев в

термостате при температуре +40°C (подвергали ускоренному старению).

Срок годности (С) при температуре хранения (t xp.) связан с экспериментальным сроком годности (СЭ) при повышенной температуре экспериментального хранения (tэ) следующей зависимостью:

$$C = K \times C_{\text{Э}}, \text{ где коэффициент соответствия } K = A^{\frac{t_{\text{э}} - t_{\text{xp.}}}{10}}.$$

Температурный коэффициент скорости химической реакции А принят равным 2,5.

Изучение стабильности флориназола проводили при температуре +40°C, в защищенном от света месте, в течение 12 месяцев. При этом учитывали следующие параметры: внешний вид, запах, изменение цвета, вкус, рН, безвредность – исследования проводились каждые 3 месяца (таблица 4).

Для определения фармакокинетики препарата у коров после введения препарата отбирали образцы крови в пробирки для получения плазмы. Взятие образцов крови осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 0; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 и 24,0 часа. Образцы крови отстаивались в условиях комнатной температуры. После центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 минут) отбирали плазму крови, которая хранилась при температуре –30°C в морозильной камере. Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» с УФ-детектором и компьютером с соответствующим пакетом программ для обсчета хроматограмм.

Исследования фармакологических и токсикологических свойств препарата проводили в лаборатории акушерства и гинекологии с-х животных Краснодарского НИВИ, а также в Краснодарской межобластной ветеринарной лаборатории. Представлены опыты на лабораторных животных согласно ГОСТу Р ИСО 10993-11-2009.

В опыте использовали 24 половозрелые беспородные белые крысы (12 самок и 12 самцов) массой 150-200 г (возраст 2,5-3,0 мес.). Животные были распределены на 4 группы по 6 крыс в каждой группе.

Препарат вводили подопытным животным перорально путем однократного внутрижелудочного введения с помощью шприца и иглы с наплавленной оливой. Концентрация действующих веществ в 1 мл была согласно прописи.

Крысам первой группы препарат вводили внутрижелудочно в дозе 4 мл. Крысам второй группы – в дозе 6 мл, третьей группе – 8 мл. Крысы четвертой группы служили контролем, животным этой группы вводили физ. раствор в объеме тестируемого препарата, вводимого животным третьей группы.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований нами было отобрано несколько фармакологических субстанций, левомицетин, римфампицин и ранее не применяемый в ветеринарной практике – флуконазол, однако широко используемый в медицине. Как известно, сочетание данных антибиотических средств широко применяется в медицине, а также сочетание этих антибиотиков с фунгицидами (в частности с флуконазолом). Однако ни в медицинской, ни в ветеринарной практике не комбинировали эти три субстанции в одно средство.

В результате анализа соответствующих литературных данных и разносторонних исследований, при подборе компонентов, определении их оптимальных доз и соотношения мы определили следующий состав химиотерапевтического препарата, особенностью которого является введение в его состав субстанции римфампицина, флорфеникола, флуконазола, пропиленгликоля и стерильной воды.

Римфампицин – 5 масс/%;
флорфеникола – 3 масс/%;
флуконазола – 0,3 масс/%;
пропиленгликоль – 30 масс/%;
стерильная вода – остальное (61,7%).

Полученный препарат «Флориназол» представляет собой комплексное средство. Не горюч, не пожароопасен, темно-красного цвета, при встряхивании образу-

ется пена. Определение внешнего вида проводили при рассеянном свете (таблица 1). Изучение стабильности проводили методом увеличения скорости химического разложения или физического изменения лекарственного средства путем создания неблагоприятных (экстремальных) условий хранения (таблица 2).

На протяжении шести месяцев исследования флориназол сохранял свои свойства и первоначальный вид.

Таким образом, согласно данным, представленным в государственном стандарте качества лекарственных средств ОФС 42-0075-07 (таблица 3), срок годности препарата «Флориназол» составляет 183 дня.

Таблица 1 – Физико-химические свойства флориназола

№	Наименование показателя	Норма по НТД
1	Флориназол	Раствор со специфическим запахом мыла
2	Внешний вид, цвет	Раствор темно-красного цвета
3	Водородный показатель	6,5-7,0
4	Активность	Проявляет антимикробное и антимикозное действие
5	Вкус	Горький
6	Безвредность	4 класс опасности

Таблица 2 – Стабильность флориназола

Показатель	Характеристика (норма)	Месяц хранения				
		1	3	6	9	12
Внешний вид, цвет	Раствор темно красного цвета					
Запах	Характерный запах	+	+	+	+/-	+/-
Вкус	Горький	+	+	+	+	+
pH	6,5-7,0	6,5	6,5	6,5	6,7	6,9
Осадок	Отсутствует	-	-	-	+/-	+
Безвредность	4 класс опасности	-	-	-	-	-

Таблица 3 – Сроки экспериментального хранения

Срок годности	Сроки экспериментального хранения, сутки					
	$(t_0 - t_{\text{хд}}) ^\circ\text{C}$					
	10	15	20	25	30	35
2 года	292	183	116	74	47	30
3 года	438	274	174	111	71	45

Проведенное фармакокинетическое исследование разрабатываемого препарата показало, что флориназол быстро поступает в системный кровоток после внутриматочного введения и не обнаруживается в крови уже через 24 часа (рисунок 1).



Рисунок 1 - фармакокинетические параметры препарата

Исследование токсикологических свойств препарата проводили в лаборатории акушерства и гинекологии с-х животных Краснодарского НИВИ, а также в Краснодарской межобластной ветеринарной лаборатории.

В опыте участвовало 12 половозрелых беспородных белых крыс (6 самцов и 6 самок) массой 150-200 г. Крысам первой группы испытуемый препарат вводили в желудок при помощи шприца и зонда, в дозе 6 мл на 1 введение в течение 7 дней. За животными вели пристальное наблюдение, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит.

По истечению 7 дней после последнего введения препарата 3 крысы были подвергнуты эвтаназии и вскрыты, было изучено патологическое состояние внутренних органов. За остальными 3 крысами продолжали вести наблюдение в течение 3 недель, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит. Крысы второй группы служили контролем, им препарат не вводили.

Определение сенсibilизирующего и раздражающего действия препарата проводили в двух сериях опыта. В первой серии опыта раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб на трех морских свинках согласно ГОСТ Р ИСО 10993.10-99.

О токсическом действии препарата судили по картине физиологического состояния, поведению животных, поедаемости корма в течение 14 дней.

В результате, токсических явлений и гибели у лабораторных животных за весь период наблюдения не отмечали. У опытных животных после введения препарата (в течение 1-4 часов) отмечали краткосрочное и слабо проявленное угнетение (видимо, связанное с насильственным введением значительного количества препарата), которое характеризовалось понижением подвижности, а также вялостью. В последующем активность животных восстановилась. Введение контрольным животным такого же объема физ. раствора вызывало аналогичную картину.

Хроническую токсичность изучали также на крысах.

В течение всего периода наблюдения за крысами первой группы каких-либо изменений в поведении, общем состоянии и аппетите не наблюдалось.

Животные вели себя так же, как и животные из второй контрольной группы. На протяжении всего срока эксперимента гибели животных не наблюдалось.

При патологическом изучении внутренних органов крыс опытной группы каких-либо изменений в их структуре не наблюдалось. Расположение внутренних органов было правильным. Просвет трахеи и бронхов свободен. Ткань легких розового цвета. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимы на разрезе.

Следовательно, разработанное средство по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

В результате исследования сенсibilизирующего и раздражающего действия были получены следующие результаты: инсоляция препарата в нижний отдел конъюнктивального мешка вызывало покраснение конъюнктивы сразу после введения, которое исчезало через 10 мин. В продолжении дальнейшего наблюдения за животными нами не отмечалось помутнения роговицы глаза, радужная оболочка была без видимых изменений, также не отмечали хемоза (отек конъюнктивы) и выделений из глаз.

Во второй серии опыта определяли раздражающее действие методом накожных аппликаций. В ходе исследования не отмечалось у подопытных животных образования эритемы и отека кожи, в результате чего индекс первичного раздражения равен нулю.

Изучение сенсibilизирующего действия препарат методом максимального сенсibilизирующего воздействия. Исследование проводили на морских свинках. За животными вели наблюдение, отмечая наличие на коже в области аппликаций препаратом отека, эритемы и др.

Нами было отмечено, что спустя 24, 48 и 72 часа после провокационной пробы и снятия повязки положительных реакций кожи (отек, эритема, пузырь) не вы-

явлено.

Таким образом, препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

Выводы. В результате анализа полученный препарат «Флориназол» представляет собой комплексное средство, не горюч, не пожароопасен, темно-красного цвета, при встряхивании образуется пена. Анализ основных фармакокинетических параметров препарата показал, что лекарственный препарат быстро поступает в системный кровоток после внутриматочного введения и не обнаруживается в крови уже через 24 часа.

Выполненные экспериментальные исследования свидетельствуют, что разработанное средство по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения. На протяжении шести месяцев исследования флориназол сохранял свои свойства и первоначальный вид.

Литература. 1. Астахов А.С., Жерносенко А.А., Хонина Г.В., Петров К.И. Терапия коров с острым послеродовым эндометритом в условиях молочного комплекса ООО "Эвика-агро" Исетского района Тюменской области // Научный альманах. 2016. № 6-2 (19). С. 454-458. 2. Яшин И.В., Зоткин Г.В., Косорлукова З.Я., Гладкова Н.А. Влияние композиции органических кислот на показатели эндогенной интоксикации у коров // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2016. № 4. С. 49-53. 3. Кузьмич Р. Г. Основные причины бесплодия коров в условиях молочных комплексов и некоторые направления решения проблемы / Р. Г. Кузьмич, В. В. Елисеев, А. С. Клименко, Н. Н. Макаренко // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2014. – Т. 50. – Вып. 2, ч. 1. – С. 164-168. 4. Лебедев А. Н. Субинволюция матки у коров и ее профилактика препаратом «Эндометрамаг-био®» / А. Н. Лебедев, В. С. Авдеенко, Г. Г. Марченко, В. А. Сидоркин // Аграрный научный журнал. – 2012. – № 4. – С. 17-18. 5. Кротов, Л. Н. Роль микробного и грибкового факторов в этиологии и развитии послеродовых заболеваний у коров / Л. Н. Кротов // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2011. – № 2. – С. 58-61. 6. Ошуркова, Ю. Л. Опыт применения прибора *delta ritm-13* при лечении гнойного эндометрита у коров / Ю. Л. Ошурков, Е. С. Баруздина, А. Ф. Мякишин // Молочно-хозяйственный вестник. – 2014. – № 4 (16). – С. 22-28. 7. Коба И.С. Этиология и патогенез послеродового эндометрита у коров / Коба И.С., Решетка М.Б., Дубовикова М.С. // Вестник АПК Ставрополя. 2015. № 4 (20). С. 95-98. 8. Новикова Е.Н. Фармако-профилактика острых послеродовых эндометритов у коров / Е.Н. Новикова // автореферат дис. кандидата ветеринарных наук: 06.02.03, 06.02.06 / Кубанский государственный аграрный университет. Краснодар, 2013 – 22 с.

УДК 619:618

ПОВЫШЕНИЕ СОХРАННОСТИ ПОРОСЯТ И ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ВОСПРОИЗВОДИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ СВИНЕЙ

Еремин С.П., Петренко В.В.

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия»,
г. Нижний Новгород, Россия

Введение. В условиях интенсивного ведения животноводства, предусматривающего высокую концентрацию животных, отмечается тенденция к повышению заболеваемости свиней акушерскими, желудочно-кишечными и респираторными болезнями. К развитию этой патологии приводят глубокие изменения гематологического и биохимического статуса организма свиноматок. При этом у животных отмечается снижение в крови активности лизоцима, титра гетерогемагглютининов, бактерицидной активности сыворотки крови, интенсивности фагоцитоза, щелочного резерва крови, общего белка, кальция, фосфора, а также увеличение количества лейкоцитов и изменения ряда других показателей, характеризующих нарушение