

Заключение. В результате испытаний установлено, что применение биологически активного препарата в дозе 12,5 мг/кг живой массы вызывает иммуностимулирующее действие на органы иммунной системы, а именно способствует умеренной гиперплазии лимфатических узелков селезенки и формированию новых реактивных центров. Выделение узелков со светлыми герминативными центрами в белой пульпе и увеличение содержания микро- и макрофагов в красной пульпе указывает на повышение реактивности организма.

Литература. 1. Алексеев Л. П. Регуляторная роль иммунной системы в организме / Л. П. Алексеев, Р. М. Хаитов // *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова*. – 2010. – Т. 96. – № 8. – С. 787-805. 2. Хаитов Р. М. Иммуногенетика и биомедицина / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // *Российский аллергологический журнал: науч.-практ. журнал Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов*. – 2013. – № 1. – С. 5-14. 3. Spiller R. C. Bowel disorders / R. C. Spiller, W. G. Thompson // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – №105. – P.775-785. 4. Ширококов В. П., Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микробная экология человека. К.: ООО "Червона рута-Трус", 2010. – 340 с. 5. Чава С. В. Роль иммуномодуляторов в иммунных процессах / С. В. Чава // *Морфология*. – 2007. – № 3. – С. 98-99. 6. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // – М.: Фармарус принт. – 2005. – 27 с. 7. Шаршембиев Ж. А. Морфология селезенки после применения иммуномодуляторов нового поколения / Ж. А. Шаршембиев, Б. Р. Джаналиев, А. Р. Рыскулов // *Вестник КРСУ*. – 2007. – Т. 7. – № 3. – С. 17-19. 8. Григоренко Д. Е. Структурно-функциональная организация лимфоидной ткани селезенки после воздействия гипергравитации / Д. Е. Григоренко, И. Б. Краснов, М. Р. Сапин // *Морфология*. – 2003. – Т. 23. – № 3. – С. 60-64. 9. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – М.: Медицина. – 1987. – 356 с. 10. Бобрышева И. В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции / И. В. Бобрышева // *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. – 2013. – Т. 1. – № 3. – С. 315-321. 11. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1963. – 423 с.

УДК: 615.099; 615.9 (615.281.9)

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФЛУРЕНИЗИДА

Коцюмбас И.Я., Островская Л. Л.

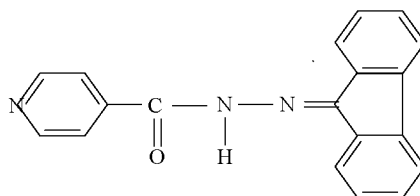
Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, г. Львов, Украина

Введение. Лечение и профилактика раневых инфекций, гнойно-воспалительных повреждений кожи и слизистых оболочек остаются одной из актуальных проблем современной медицины, что связано с прогрессирующей устойчивостью раневой микрофлоры к существующим антибактериальным препаратам с одной стороны, а с другой – резким увеличением количества осложненных инфекционных поражений. К тому же, значительно возросла роль анаэробных возбудителей в виде ассоциаций с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, таких как стафилококк, эшерихии, сальмонеллы, микоплазмы, протей, синегнойная палочка и грибами рода *Candida*. К числу этиологических факторов стали относиться бактерии, которые раньше считались банальными сапрофитами [1, 2].

Лекарственные средства, которые применяются для лечения местной раневой инфекции, должны комплексно и разнонаправленно действовать на основные патогенетические аспекты раневого процесса и благотворно влиять на заживление ран [3].

Так, проблема фармакокоррекции инфекционных процессов остается актуальной в сфере гуманной и ветеринарной медицины на протяжении многих лет, поэтому назрела острая необходимость интенсивных поисков новых антимикробных препаратов, ко многим из которых возбудители гнойной инфекции сохранили чувствительность [4, 5].

Исследователями установлен факт, что для проявления противомикробной активности в структуре каждого соединения важную роль играет фрагмент пиридина [6, 7]. Поэтому по своей химической структуре среди таких соединений заслуживает внимания новое отечественное соединение флуренизид (Fl) – представитель флуоренов, полученный на кафедре фармацевтической химии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Петрух Л.И.



– N-(9-Флуоренилиден)-N'-изоникотиногидразид

Флуренизид – противомикробное, иммуномодулирующее, антиоксидантное вещество.

Соединение структурных фрагментов (ядро флуорена, гидразидная группа, пиридиновый цикл) в единой биомолекуле определяет разносторонние фармакологические, фармакогенетические свойства и оригинальность специфических физиологических эффектов флуренизида в регуляции жизненно важных процессов в организме [8, 9].

Материалы и методы исследований. Изучалась противомикробная активность тридцати двух впервые синтезированных производных флуорена по отношению к полевым штаммам микроорганизмов, а также микроорганизмов, выделенных от животных с инфицированными ранами кожи и мягких тканей. Была проведена серия микробиологических исследований по изучению антимикробной активности флуренизида, как одного из самых активных соединений, в отношении полевых штаммов микроорганизмов, выделенных из раневого содержимого у животных с гнойно-воспалительными поражениями кожи и мягких тканей. Для исследований была использована композиция, в состав которой входили: флуренизид – 1,0 г, диметилсульфоксид – 49,0 см³ и этанол 96% – 50 см³. В таких концентрациях противомикробная активность композиции была наивысшей и он получил название препарат «Флупетсаль 1%».

Стабильность препарата изучалась на протяжении 45 дней с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии [10]. Количественные изменения флуренизида в препарате проводили одновременно с определением идентичности, сравнивая площади соответствующих пиков на хроматограммах стандартных образцов и исследуемых проб.

В доклинических испытаниях проводили определение токсикологических параметров препарата флупетсаль 1%. Для изучения острой токсичности было сформировано 5 групп мышей по 6 особей и 6 групп крыс по 6 особей в каждой группе. Препарат вводили внутривентрикулярно в дозах 9580, 11975, 14370, 16765 и 19160 мг/кг для мышей и 13172, 14370, 15567, 16765, 17692 та 19160 мг/кг для крыс, соответственно.

Величину DL₅₀ препарата подсчитывали методами: Г. Кербера, Ж.Т. Литчфильда и И. Уилкоксона путем пробит-анализа, наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности по В.Б. Прозоровскому (1962), способом трех точек по Б.М. Штабскому [11, 12].

Хроническую токсичность изучали на 48 белых крысах массой 150-180г. Для этого было сформировано 4 группы животных по принципу аналогов – по 12 крыс в каждой. Первая группа животных была контрольной, которой вводили 3%-ый водный раствор крохмала. Животным остальных трех групп вводили препарат «Флупетсаль 1%», растворенный в 3%-ом крахмале: II группе – 1/10 DL₅₀ (1670 мг/кг), III группе – 1/100 DL₅₀ (167 мг/кг), IV группе – 1/1000 DL₅₀ (16,7 мг/кг). Препарат вводили внутривентрикулярно при помощи металлического зонда.

Изучение дезинтоксикационной функции печени проводили методом тиопенталовой пробы. Нарушение функционального состояния организма определяли во время физических нагрузок проведением пробы с плаванием по М.Л. Рыловой.

Изучение кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия проводили путем нанесения препарата на кожу хвоста у крыс и конъюнктиву глаза у кролика [13]. Аллергизирующее действие препарата изучали на морских свинках после проведения предварительной сенсibilизации организма животных и появления синего окрашивания на месте инъекции флупетсаль1% [14].

Изучение ранозаживляющего действия флупетсаль1% проводили на крысах путем нанесения трафаретных ран в области спины. Препаратом сравнения был «Диоксизоль-Дарница», являющийся аналогичным по своим фармакологическим и терапевтическим свойствам. Показателями оценки служили динамика уменьшения площади раны (мм²) и скорость заживления раневых дефектов (сутки).

Клиническую эффективность изучали на домашних животных (собаках, котах) с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей разной этиологии, которые поступали на лечение в клиники ветеринарной медицины. В процессе лечения исследовали общее состояние животных, раны, определяли количественный и качественный состав микрофлоры, выделенный из очагов инфекционного воспаления, а также скорость заживления ран в процессе лечения.

Результаты исследований. При изучении антимикробной активности синтезированных соединений производных флуорена по отношению к исследуемым микроорганизмам как среднеактивные (зона задержки роста микроорганизмов колебалась от 16 до 20 мм), малоактивные (зона задержки роста 8-16 мм), два соединения в процессе работы постепенно выпадали в осадок и были исключены из опыта. Среди них было выбрано шесть соединений (зона задержки роста 16-25 мм), а в последствии остановились на флуренизиде. К нему чувствительными оказались культуры *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* – представители условно-патогенной микрофлоры, которая обычно встречается в свежих и инфицированных ранах, а присоединение в процессе заживления патогенного гриба *C. albicans*, обычно, приводит к осложнениям и увеличению сроков выздоровления.

При изучении стабильности флупетсаль 1% установлено, что при сохранении 90% начального количества действующего вещества, срок годности препарата составляет 640 дней при температуре хранения 20 °С.

После нанесения препарата на слизистую оболочку глаза у двух из шести подопытных кроликов через 20 мин. была отмечена незначительная гиперемия конъюнктивы, которая исчезала на протяжении 30 мин. Такая реакция конъюнктивы на действие препарата расценивается как отсутствие раздражающего действия на слизистые оболочки при однократном нанесении.

При изучении кожно-резорбтивного действия препарата клинических признаков гиперемии, отеков, эритем и расчесываний на месте аппликации не обнаружено. Участки аппликации были не болезненны при пальпации, без покраснения, отеков и шелушений.

По результатам эксперимента определения аллергизирующего действия препарата флупетсаль1% на организм морских свинок клинических признаков аллергии не установлено. После проведения предварительной сенсibilизации организма опытных животных и введения в ушную вену 0,5 мл 1% раствора Эванса появления синего окрашивания на месте инъекции не наблюдали.

При определении острой токсичности установлено, что величины среднесмертельных доз препарата составляют для белых мышей 13250 мг/кг и для белых крыс – 16750 мг/кг массы тела. На основании полученных результатов флупетсаль1% принадлежит к 4-му классу (малотоксичные вещества), а его действующее вещество флуренизид — к 3-му классу токсичности (умеренно токсичные вещества) для лабораторных животных [15,16].

Полученные данные во время проведения исследований по определению хронической токсичности указывают на развитие анемии в организме животных с наибольшей дозой введения препарата (1670 мг/кг), а также нарушение обмена белков (изменение соотношения отдельных белковых фракций), независимо от дозы

препарата.

Восстановление функционального состояния организма определяли пробой с плаванием, дезинтоксикационную функцию печени – пробой с тиопенталом натрия. Результаты тиопенталовой пробы и пробы с плаванием показали вероятное увеличение продолжительности сна и уменьшение времени плавания, по сравнению с животными контрольной группы, при введении препарата во всех исследуемых дозах [17].

Оценку эффективности ранозаживления у крыс проводили с 3-го дня обработки ран по скорости заживления и достоверному уменьшению площади ран. Результаты показали, что на 15 сутки во II группе (флупетсаль 1%) и III группе (Диоксизоль-Дарница) скорость заживления и рост грануляционной ткани возросли соответственно в 3,4 и 2,8 раза, по сравнению с контрольной группой [18].

Так, на основании проведенных исследований влияния препарата флупетсаль 1% на динамику ранозаживления трафаретных ран кожи у крыс можно сделать вывод, что данный препарат проявляет выраженное заживляющее действие, ускоряет пролиферативные процессы в ране и формирование соединительной ткани с образованием мягкого рубца.

Изучение терапевтической эффективности препарата флупетсаль 1% проводили в клиниках ветеринарной медицины у животных, поступивших на лечение с рванокусаными ранами, спонтанными повреждениями кожного покрова и мягких тканей, гнойно-воспалительными процессами, усложненными инфицированными ранами. Оценку терапевтической эффективности препарата флупетсаль 1% проводили, исследуя динамику содержимого раны микробиологически, путем посева на питательные среды и клиническим наблюдениям за скоростью уменьшения площади раны и эпителизацией поверхности. Лечение с помощью препарата проводили как с первых дней путем обработки ран и накладки повязок, так и при более сложных оперативных вмешательствах, например, с применением дренажа. Обработку ран проводили при каждой смене повязок. Процесс заживления открытых ран проходил довольно быстро, без рецидивов, осложнений и зависел только от площади дефекта и состояния прилегающих тканей. По нашим наблюдениям, при оперативном вмешательстве, которое включает анестезию, радикальное иссечение некротизированных тканей, закрытие дефектов мягкими тканями и обработкой флупетсалем 1% нормализовались физические и биологические процессы, что обеспечивало заживление раны по первичному натяжению, профилактику проникновения вторичной инфекции и общих раневых осложнений. В клинической картине наблюдалось угасание клинических признаков воспаления – общих (гипертермия, интоксикация) и местных (отек, покраснение, боль, повышение локальной температуры, нарушение функции).

Заключение. Разработан оптимальный состав композиции, концентраций основного действующего и вспомогательных веществ, при взаимодействии которых достигается наивысшая противомикробная активность, стабильность и высокий терапевтический эффект. Изучены фармако-токсикологические параметры нового противомикробного препарата флупетсаль 1%, который рекомендуется для широкого применения в хирургической практике ветеринарной медицины при комплексном лечении послеоперационных осложненных ран, топических дерматитов, инфекционных отитов.

Применение препарата флупетсаль 1% в условиях клиник ветеринарной медицины при лечении послеоперационных ран и вторичных осложненных ранах, по сравнению с животными, к которым применялось лечение с применением общедоступных и наиболее применяемых способов, на 2 суток раньше обеспечивает асептичность в течение раневого процесса и проявляет выраженное ранозаживляющее действие, значительно ускоряя пролиферативные процессы в ране, образование грануляций и процесс эпителизации. Процесс выздоровления сопровождается нормализацией физиологических, морфологических и биохимических показателей крови.

Литература. 1. Раціональне використання антибіотиків / В. Хоменко, Н. Хоменко //

Ветеринарна медицина України. – 1997. – №11. – С. 29–30. 2. Терешин И.М. Преодоление лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний – Л.: Медицина, 1977. – С. 61–123. 3. Кобець Ю.М. Вивчення репаративної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу / Ю.М. Кобець., В.І. Чусшов, Л.М. Малоштан // Експериментальна та клінічна фармакологія. – 2008. – №2 (54). – С. 67–69. 4. Ляпунов Н.А. Реализация научных достижений в практической фармации / Н.А. Ляпунов //Тез. докл. Респ. науч. конф. – Харьков, 1991. –С. 93–94. 5. Яковлев В.П. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инф. и антимикроб. терапия. – 2002. – № 2 (4). – С. 24–30. 6. Падейская Е.Н. Офлоксацин. Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов / Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев – М., 1996. – 116 с. 7. Яковлев В.П. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инф. и антимикроб. терапия. – 2002. – № 2 (4). – С. 24–30. 8. Петрух Л.И. О свойствах нового противомикробного препарата флуоренизида / Л.И. Петрух, Ю.Н. Низельский, О.И. Мыхалык, А.В. Пронюк // Тезы докладов IX Российского национального конгресса "Человек и лекарство". 9. Пат. 23046, Україна, МКВ А 61 К 31/05, С 07 С 35/38. Протимікробний засіб / заявл. 05.06.96; опубл. 30. 06. 1998. – Бюл. № 3, 1998. 10. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода "ускоренного старения" при повышенной температуре. Утв. Приказом Министерства здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности от 18.04.83 № 438/224. 11. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – №1. – С. 115–119. 12. Штабский Б.М. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий, В.Н. Кудрина, А.К. Маненко // Гигиена и санитария. – 1980. – №10. – С. 49–51. 13. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега та ін.; За ред. І.Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – С. 154–157. 14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией членкор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева, Изд второе перераб. и дополн. М., 2005. – С. 513. 15. Островська Л.Л. Вивчення гострої токсичності нового протимікробного препарату "Флупетсаль 1%" / Л.Л. Островська // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2008. – Випуск № 4 (9). – С.128–131. 16. ГОСТ 12.1.007–76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ.01.01.77. – Проверен 01.10.81; Изменен №1; Переиздан 01.12.81. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6с. 17. Островська Л.Л. Вивчення хронічної токсичності нового протимікробного препарату "Флупетсаль 1%" / Л.Л. Островська // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2009. –Випуск № 3 (10). –С. 434–438. 18. Островська Л.Л. Дослідження впливу розчину "Флупетсаль 1%" на процес загоєння ран в експерименті / Л.Л. Островська, О.С. Кисцив, В.І. Винарчук-Патерега, О.В. Фаріон. // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2011. – Випуск № 4 (11). – С. 309–312.

УДК 619:618.14-002:616-085:615.28

ПРЕПАРАТ «ДИОПРОСТ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИТОВ У КОРОВ

Кузьминский И.И., Ботяновский А.Г., Лиленко А.В.

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского»,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. По данным ряда авторов (Кузьмич Р.Г., 2000; Нежданов А.Г., Шахов А.Г., 2005; Ялуга В.Л., 2005; Ивашкевич О.П., 2008 и др.), эндометритами переболевает от 27,4 до 60,0% отелившихся коров. В этиологии и патогенезе воспалительных процессов в матке первостепенную роль отводят неспецифической условно-патогенной микрофлоре (стафилококки, стрептококки, протей, кишечная палочка, грибы и вирусы). Высокая частота проявления послеродовых осложнений воспалительного характера у коров, постоянно возрастающая лекарственная устойчивость возбудителей эндометрита, в связи с этим возникает необходимость