

полученного от обработанных животных, не было. Среднесуточный прирост телят тоже увеличился по сравнению с контролем на 84% и 86% и составил соответственно - 0,35 кг в первой и во второй группе - 0,37 кг.

Снижение заболеваемости послеродовыми патологиями повлекло за собой положительные сдвиги в статистике по осеменению коров и увеличению их молочной продуктивности. Так, в группе с использованием «Пелтамаста» индекс осеменения составил 1,7, в другой с «Орбенин EDC»-1,5. Тогда как в контроле-2,0. Удой за 305 дней лактации от подопытных коров также поднялся по сравнению с контрольными: в 1-ой группе он составил 5267,22±33,15 кг, во 2-ой - 5836,93±40,64 кг, контроль - 4972,12±40,11кг. При этом сервис-период у обработанных коров был в пределах 70-75 дней, для сравнения у контрольных - 85-90 дней

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты указывают на высокую эффективность применения используемых нами средств. Однако наиболее лучшие результаты были получены с применением «Орбенина EDC» и взвеси из селезенки КРС. Это подтверждается существенным увеличением уровня показателей неспецифической естественной резистентности, гуморального иммунитета, приростом массы телят, молочной продуктивности коров и эффективностью препаратов для профилактики у них акушерско-гинекологических заболеваний.

**Литература.** 1. Абылкасымов Д. Проблема воспроизводства крупного рогатого скота в высокопродуктивных стадах / Д. Абылкасымов, Л.В. Ионова, П.С. Камынин / Зоотехния.- 2013.-№7.-с.-28. 2. Медведева М.А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика. Справочник для ветеринарных врачей.- М.:ООО «Аквариум-Принт», 2008.- с.69-107. 3. Органопрепараты (Лекарственные препараты из органов и тканей животных)/С.В. Шабунин, В.И.Беляев, Г.А.Востроилова, С.Н.Кабицкий. - Воронеж: Антарес, 2013.-с.-41. 4. Повышение воспроизводительной способности молочных коров: Учебное пособие / А.Е.Болгов, Е.П. Карманова, И.А. Хакана и др.; под ред. А.Е. Болгова и Е.П. Кармановой; ПетрГУ.- Петрозаводск, 2003.-с.-92-97

УДК 619:615.284

## ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРОТИВОЭНДОМЕТРИТНОГО ПРЕПАРАТА «НИОКСИТИЛ ФОРТЕ»

Соловьев А.В., Петров В.В.

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

**Введение.** Проведенный анализ рынка отечественных, а также ближнего и дальнего зарубежья, противозндометритных препаратов, показывает, что за последние 10-15 лет для лечения коров, больных послеродовым эндометритом, используется множество комбинаций лекарственных средств в составе многокомпонентных препаратов и схемах комплексного лечения.

Значительная доля противозндометритных препаратов содержит в своем составе антимикробные компоненты β-лактамной группы. К ней относится большая группа антибиотиков, молекулы которых содержат β-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и др.).

Все эти препараты обладают высокой антимикробной активностью, однако ко многим из них у микроорганизмов довольно быстро развивается устойчивость, обусловленная выработкой у них специфических ферментов – β-лактамаз (пенициллиназ), гидролизующих β-лактамное кольцо антибиотиков, что лишает последних антимикробной активности и приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов [4].

Существенным недостатком антибиотиков группы аминогликозидов, которые также входят в состав комплексных противозндометритных препаратов, является их выраженное токсическое действие на организм, что недопустимо при лечении коров,

больных эндометритом, особенно, при остром течении заболевания, когда токсический эффект, вызванный выделением эндотоксинов микроорганизмами, наиболее выражен.

Широким спектром действия обладает антибиотик из группы макролидов – тилозинатартрат. Устойчивость к тилозину развивается медленно, он проявляет свою активность в отношении грамположительных (кокков, коринебактерий, клостридий), грамотрицательных (пастерелл, бруцелл), микоплазм, трепонем, риккетсий и хламидий.

Высокоэффективным в отношении грамположительных (особенно стафилококков) и грамотрицательных бактерий является антибиотик из группы анзамacroлидов - рифампицин. Сочетанное применение тилозина и рифампицина способствует усилению их антимикробной активности.

По данным литературы, эффективно применение антимикробных препаратов других фармакологических групп, в частности производных 8-оксихинолина (нитроксолин) и хиноксалина (диоксидин). Важно отметить, что препараты этой группы обладают не только широким спектром антимикробного действия, но и являются мощными антимикотиками, так как возбудителями эндометрита являются не только микроорганизмы, но и грибы [2].

В последнее время весьма перспективными препаратами для внутриматочного введения являются фторированные хинолоны (энрофлоксацин, норфлоксацин), которые обладают широким спектром антимикробного действия, губительно влияют на микоплазм и хламидий.

При послеродовом эндометрите микробные и тканевые токсины вызывают дистонию матки, нарушая ее эвакуаторную деятельность. Скапливающееся в полости матки жидкое содержимое и отторгнутые некротизированные клетки эпителия маточных желез ослабляют фагоцитоз. Поэтому важно учитывать такой фактор эффективности противэндометритных препаратов, как их действие на сократительную способность миометрия.

Одним из эффективных компонентов для активизации эвакуаторной функции матки является пропранолол гидрохлорид (анаприлин) – неизбирательный  $\beta$ -адреноблокатор. Механизм его действия связан с воздействием на  $\beta$ -адренорецепторы, а также блокирующим действием на них катехоламинов, которые выделяются в условиях стрессовых факторов и вызывают торможение моторики гладкой мускулатуры матки. Не являясь гормональным препаратом, он не блокирует эндокринную систему организма, а стимулирует ее работу (гипофиза). В результате этого выделяется то количество эндогенного окситоцина, которое необходимо данному животному, чего невозможно добиться при введении окситоцина синтетического. В отличие от экзогенного окситоцина, действие компонента мягче и продолжительнее (до 6-8 часов против 40 минут у окситоцина) [5].

В качестве солюбилизатора и стабилизатора для противэндометритных препаратов применяют диметилсульфоксид (димексид). Механизм его действия связан с инактивацией гидрооксидных радикалов и улучшения метаболических процессов в очаге воспаления, снижением скорости проведения возбуждающих импульсов в периферических нейронах. Оказывает местноанестезирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и противомикробное действие. Обладает некоторой фибринолитической активностью. Проникает через кожу и другие биологические мембраны. Повышает их проницаемость для лекарственных веществ. В комбинации с другими лекарственными препаратами усиливает их действие [3].

Как правило, формообразующими компонентами противэндометритных препаратов являются полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Это хорошие растворители для гидрофильных и гидрофобных соединений. Обладают бактерицидными и консервирующими свойствами. В лекарственных формах используются как растворители, наполнители и носители. Механизм их действия заключается в уменьшении поверхностного натяжения между средами жидкость – воздух. Они проникают в свободные скопления порошка, перемещают воздух от пор каждой частицы, способствуя увлажнению частиц дисперсионной средой.

Таким образом, необходимо продолжать вести разработку новых комплексных композиций фармакологических внутриматочных средств для лечения животных при

эндометритах, содержащих в своем составе высокоэффективные компоненты, обладающие широким диапазоном действия и способствующие скорейшему выздоровлению животных с сохранением их воспроизводительной функции.

**Материалы и методы исследования.** Настоящая работа выполнена в условиях научных лабораторий кафедр фармакологии и токсикологии, микробиологии и вирусологии, научно-исследовательского института прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии (НИИ ПВМ и Б), вивария УО ВГАВМ.

Сотрудниками кафедры фармакологии и токсикологии УО ВГАВМ совместно с ООО «Белкаролин» г. Витебск был разработан исследуемый препарат – «Ниокситил форте» и проведены его испытания на соответствие требованиям частных фармакопейных статей.

«Ниокситил форте» представляет собой густую, слегка расслаивающуюся жидкость оранжево-красного цвета, в которой допускается наличие рыхлого осадка. В 1 мл препарата содержится: рифампицина 0,03 г, тилозинатартрата 0,01 г, нитроксолина 0,04 г, пропранолола 0,0017 г, вспомогательных веществ и наполнителей до 1 мл.

Испытания суспензии проводили в соответствии со статьями государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ, том 1): «Определение прозрачности и степени мутности жидкостей», «Степень окрашивания жидкостей», «Относительная плотность», а также Европейской и Британской фармакопеями [1].

Внешний вид, цвет и запах суспензии оценивали органолептически. Для этого суспензию наливали в цилиндр и рассматривали в проходящем свете. Определение плотности суспензии проводили с помощью пикнометра. Испытание на однородность частиц дисперсной фазы определяли при микроскопировании. Ресуспендируемость суспензии определяли после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15 с., а после трех суток хранения – в течение 40 с. Определение концентрации водородных ионов проводили в соответствии с инструкцией, прилагаемой к рН-метру. За результат испытаний принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, между которыми допускается расхождение, которое не должно превышать 0,2 ед. рН.

Определение подлинности субстанций в препарате проводили методом ВЭЖХ, спектрофотометрии по УФ-спектру и химическим методом.

Массовую долю рифампицина в препарате определяли методом спектрофотометрии. 1 см<sup>3</sup> препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 см<sup>3</sup> и прибавляли 40 см<sup>3</sup> метанола. Содержимое колбы перемешивали в течение пяти минут. По истечении этого времени доводили объем содержимого колбы до 100 см<sup>3</sup> фосфатным буфером рН=7,4. 2 см<sup>3</sup> полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 см<sup>3</sup> и доводили объем до 25 см<sup>3</sup> фосфатным буфером рН=7,4. Перемешивали.

Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 475 нм, используя в качестве сравнения фосфатный буфер рН=7,4.

Подлинность рифампицина в суспензии определяли химическим методом:

– в пробирку помещали 5 см<sup>3</sup> раствора натрия нитрита и добавляли 2 капли испытуемого раствора. Тщательно перемешивали. Добавляли по каплям (до десяти капель) кислоты серной концентрированной, - отмечалось обесцвечивание раствора препарата и выделение паров оксида азота (пары оранжевого цвета).

Определение массовой доли тилозинатартрата проводили методом ВЭЖХ (последовательно вводили в хроматограф растворы рабочего стандартного образца и препарата, до получения не менее трех результатов, отличающихся по площади пика не более чем 2% и времени удерживания не более 4%).

Подлинность тилозинатартрата определяли параллельно с определением массовой доли методом ВЭЖХ. Время удерживания пиков раствора препарата должно соответствовать времени удерживания пиков рабочего стандартного раствора тилозинатартрата. Разница во времени удерживания пиков раствора препарата и рабочего стандартного раствора тилозинатартрата соответственно не должна превышать 4%.

Определение массовой доли нитроксолина проводили методом

спектрофотометрии: в кварцевую кювету помещали 3-4 см<sup>3</sup> раствора рабочего стандартного образца и измеряли величину оптической плотности в максимальном поглощении при длине волны 450 нм против 0,1М раствора натрия гидроксида. Затем измеряли величину оптической плотности раствора препарата.

За результат испытаний принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, между которыми допускается расхождение, которое не должно превышать 1%.

Определение подлинности нитроксилина в препарате проводили методом спектрофотометрии по УФ-спектру: в диапазоне 400-500 нм спектр рабочего стандартного раствора и раствора пробы препарата должен совпадать.

Токсичность (безвредность в тест-дозе) определяли на пяти белых клинически здоровых мышах массой 20-25,0 г. 1 см<sup>3</sup> препарата тщательно смешивали с 50 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и вводили по 0,5 см<sup>3</sup> каждой мыши через рот в желудок шприцем посредством инъекционной иглы, на конце которой имелась наплавленная олива. Наблюдение за мышами вели в течение 48 часов.

Испытания на микробиологическую чистоту проводили согласно статье ГФ РБ «Микробиологические испытания нестерильной продукции (суммарное количество жизнеспособных аэробов)» [1].

**Результаты исследований.** Определение внешнего вида суспензии: препарат представляет собой густую, слегка расслаивающуюся жидкость оранжево-красного цвета, допускается наличие рыхлого осадка. Запах специфический.

Плотность  $\rho_{20}$  (г/см<sup>3</sup>) вычисляли по формуле 1:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \times 0,99703}{(m_1 - m)}$$

где:  $m$  – масса пустого пикнометра, г;  $m_1$  – масса пикнометра с дистиллированной водой, г;  $m_2$  – масса пикнометра с суспензией, г; 0,99703 – значение плотности воды при 20°C, г/см<sup>3</sup>.

Проводили не менее 2-х параллельных определений.

Массовую долю рифампицина в % рассчитывали по формуле 2:

$$X = \frac{D \times b}{E^{1\%} \times g}$$

где:  $X$  – массовая доля рифампицина в препарате %;  $D$  – оптическая плотность анализируемого раствора;  $b$  – разведение (1250);  $E^{1\%}$  (см) – удельный показатель поглощения 1% раствора рифампицина при длине волны 475 нм – 187,100 см<sup>3</sup>/г;  $g$  – масса навески суспензии в граммах.

Массовую долю тилозинатартрата в % вычисляли по формуле 3:

$$X = \frac{m_1 \times K_{np} \times S_2}{m_2 \times K_{cm} \times S_1} \times K$$

где:  $X$  – массовая доля тилозинатартрата в препарате, %;  $m_1$  – масса навески тилозинатартрата, г;  $m_2$  – масса препарата, взятого для исследования, г;  $S_1$  – средняя площадь пика рабочего стандартного раствора тилозинатартрата;  $S_2$  – средняя площадь пика рабочего раствора испытуемого препарата;  $K_{cm}$  – кратность разбавления рабочего стандартного раствора;  $K_{np}$  – кратность разбавления испытуемого препарата;  $K$  – содержание основного вещества в тилозинатартрате, %.

Массовую долю нитроксилина в % вычисляли по формуле 4:

$$X = \frac{m_1 \times K_1 \times A_2}{m_2 \times A_1}$$

где:  $X$  – массовая доля нитроксилина в препарате, %;  $m_1$  – масса навески нитроксилина, г;  $m_2$  – масса препарата, взятого для исследования, г;  $A_1$  и  $A_2$  – оптическая плотность рабочего и стандартного раствора нитроксилина и раствора препарата;  $K_1$  – содержание основного вещества в нитроксилине, %.

Полученные результаты:

1. Внешний вид, цвет: густая, слегка расслаивающаяся жидкость оранжево-красного цвета, допускается наличие рыхлого осадка.

2. Концентрация водородных ионов (рН), ед.: 5,3.
3. Плотность, г/см<sup>3</sup>: 1,020.
4. Массовая доля рифампицина, %: 1,01.
5. Массовая доля тилозинатартрата, %: 1,00.
6. Массовая доля нитроксолина, %: 0,33.

Согласно проведенным исследованиям по определению стабильности суспензии установлено, что снижение концентрации активно действующих веществ было в пределах допустимой нормы, что соответствует требованиям технических условий.

При определении безвредности препарата в тест-дозе гибели лабораторных животных в течение 48 часов не наблюдалось.

По результатам испытаний на микробиологическую чистоту общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1,0 мл не превышало 10<sup>3</sup> КОЕ/г.

При проведении испытаний на однородность частиц дисперсной фазы не было обнаружено неоднородных, крупных частиц.

При нарушении агрегативной устойчивости суспензии равномерность распределения частиц по всему объему восстанавливалась после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15 с., а после трех суток хранения - в течение 40 с.

**Заключение.** Исходя из проведенных исследований можно заключить, что противоэндемический препарат «Ниокситил форте» по результатам испытаний соответствует требованиям технических условий, предъявляемым на разрабатываемые препараты.

**Литература.** 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под ред. Г. В. Годовальникова. – Минск: МГПТК полиграфии, 2006. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 656 с. : табл.  
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства // М.: "Новая волна", 14-е издание. – Т.1. – 2004. – С. 175-176. 3. Сеньчукова Г.В. Обоснование состава и стандартизация лекарственных форм, содержащих димексид // Автореферат диссертации... канд. фармацевт. наук; Пятигорск, 2001. – 22 с. 4. Фомина И. П., Комбинированные препараты Бета-лактамаз и полусинтетических пенициллинов: (Обзор) Антибиотики и химиотерапия 1997, № 12. С. 29-32. 5. Южаков С. Д., Глушков Р. Г., Машковский М. Д. Зависимость между структурой и действием бета-адреноблокаторов // Хим.-фарм. журн. – 1991. – № 5. – С. 21-23.

УДК 612.1:636.2.+636.2.084.11

## ПРОФИЛАКТИКА И МЕТАФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ И ПОВЫШЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТЕЛЯТ В МОЛОЧНЫЙ ПЕРИОД.

Спинул А. И., Фомичев Ю.П.

ВИЖ им. Л.К.Эрнста, Московская область, Подольский район,  
пос. Дубровицы, Россия

**Введение.** Заболевания молодняка крупного рогатого скота занимают особое место в ветеринарной патологии, особенно в ранний постнатальный период, когда формируются все заложенные в экстерьер породные признаки и происходит адаптация всех систем организма, эффективность, которых зависит от состояния коров-матерей и от соответствия нормам условий содержания, в которые помещен теленок. Соблюдение регламентируемых как зоотехнических, так и ветеринарных правил и нормативов может гарантировать формирование у телят нормального развития органов и систем организма, их функциональную активность в соответствии с онтогенезом характерного для данного вида животного.

В настоящее время в кормлении телят в молочный период выращивания натуральное молоко всё больше замещается заменителями, в которых практически отсутствуют природные компоненты, включая и биологически активные вещества. При этом часто нарушаются зоогигиенические условия среды. Для метафилактики и профилактики возможных негативных влияний данных факторов на организм телят