

УДК 619:615.28:618.19-002

Подбор и характеристика компонентов для конструирования комплексного противомаститного препарата и изучение его антимикробной активности

Selection and characterization of components for designing integrated against mastitis preparation and study of its antimicrobial activity

И.Т. Лучко

Luchko I.

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

***Аннотация.** Дана характеристика компонентов используемых для создания противомаститного препарата «Белмаст», а также результаты исследования по изучению его антимикробной активности к музейным штаммам микроорганизмов.*

***The summary.** The characteristic of components used for creation of the protivomastitny preparation "Belmast", and also results of research on studying of its antimicrobial activity to museum strains of microorganisms is given.*

***Введение.** Одной из важнейших проблем современного молочного скотоводства является массовое распространение воспалительных заболеваний молочной железы. При этом мониторинг заболеваемости коров маститом на крупных молочных комплексах и фермах показывает, что ведущая роль в его возникновении принадлежит патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, вирулентность которых в последнее время усиливается. Причиной мастита чаще всего является смешанная инфекция.*

Вопросам патологии молочной железы уделяется огромное внимание ученых, врачей-практиков, производителей ветеринарных препаратов, но проблема мастита остается актуальной. В свою очередь мастит является источником загрязнённости молока бактериальной микрофлорой, соматическими клетками, что создает опасность для здоровья человека при потреблении таких продуктов в пищу. Безопасное и здоровое продовольствие – существенный фактор функционирования общества и жизненно важно для экономики любой страны. В терапии больных маститом коров особое место отводится антимикробным препаратам, которые должны быть эффективными, экологически безопасными и без сроков ожидания. Диапазон их выбора в настоящее время не достаточно широкий, ни один из них не обладает

универсальной способностью подавлять все виды микробов, вызывающих развитие воспалительного процесса и оказывать иммуностимулирующее действие на организм животного. В связи с этим, одним из наиболее актуальных и обоснованных требований практической ветеринарии является разработка новых средств лечения и профилактики мастита крупного рогатого скота, которые обладали бы комплексным действием и не влияли отрицательно на качество молока.

Придавая важное значение микробному фактору в этиологии острых воспалительных заболеваний у животных, многие исследователи для их лечения и профилактики рекомендуют использовать препараты антимикробного действия [1, 3, 4]. При выборе антибактериальной терапии следует учитывать современные отрицательные эпидемиологические тенденции:

- рост резистентных штаммов микроорганизмов-возбудителей к некоторым антибиотикам до 70%;
- полирезистентность к нескольким препаратам одновременно.

Эти тенденции и должны определять стратегическое направление антибактериальной терапии в конкретных условиях каждого животноводческого хозяйства: постоянный мониторинг, как за составом микроорганизмов-возбудителей, так и за динамикой развития их резистентности. Важным направлением в современной химиотерапии бактериальных инфекций является предотвращение или замедление развития резистентности микроорганизмов, а также борьба с уже сформировавшейся лекарственно устойчивой микрофлорой. Возможными путями ее решения может явиться синтез новых антибактериальных средств, к которым мало резистентных возбудителей, либо оптимизация применения имеющихся препаратов: методы форсированного введения; увеличенная в 3-5 раз концентрация препарата; лекарственные формы пролонгированного действия; комплексные препараты, включающие несколько антибактериальных препаратов; препараты сочетанного действия, например, антибиотик + препарат, обладающий противовоспалительным действием, или антибиотик + иммунокорректор.

Основные требования, предъявляемые к субстанциям при разработке комплексных препаратов для лечения и профилактики мастита у коров: максимально выраженное антибактериальное действие; синергический эффект субстанций; совместимость компонентов; быстрое выведение из организма; низкая токсичность для животных; максимальное сокращение, длительности терапевтического курса; стабильность препаративной формы [7].

Цель работы: подбор компонентов для конструирования комплексного противомаститного препарата и изучение его антибактериальной активности.

Материал и методика исследований. Подбор исходных ингредиентов осуществляли по принципу физической, химической и фармакологической совместимости компонентов для получения рабочего состава лабораторного образца препарата с учетом разовой терапевтической дозы.

Физическую несовместимость определяли по следующим свойствам: растворимость, летучесть, коагуляция, адсорбция. Химическую несовместимость установили по изменению внешнего вида полученного состава композиции препарата и окраски, наличию помутнения или осадка, выделению газа и др.

Фармакологическую несовместимость изучали в лабораторных условиях на основании таблиц фармацевтических несовместимостей [6].

Чувствительность музейных штаммов микроорганизмов к разработанному препарату исследовали методом диффузии в агар с использованием лунок. В стерильные бактериологические чашки наливали по 20 см³ расплавленной агаровой среды МПА. На поверхность застывшей среды наносили 1 см³ бактериальной взвеси испытуемой культуры (предварительно стандартизированной до концентрации 1:100000 по стандарту мутности или денситометру). Покачиванием чашки или шпателем жидкость равномерно распределяли по всей поверхности среды, а избыток отсасывали стерильной пипеткой. Чашку подсушивали в течение 30 минут при 37°C. Затем на поверхности засеянной среды делали металлическим лункорезом луночки, в которые вносили препарат. Чашки выдерживали 2-3 часа при комнатной температуре и в течение 16-18 часов термостатировали при 37°C. При оценке результатов на темном фоне с помощью линейки определяли диаметр зон задержки роста микробов вокруг лунки (включая диаметр лунки):

а) задержки роста нет – микроорганизмы устойчивы к данному препарату;

б) задержка роста до 15 мм – микроорганизмы малочувствительны;

в) задержка роста от 15 до 25 мм – чувствительны;

г) задержка роста более 25 мм – микроорганизмы высокочувствительны.

Результаты исследований и их обсуждение. Для конструирования образца комплексного препарата проведен подбор предполагаемых лекарственных компонентов по их физико-химическим и фармакологическим свойствам. В результате изысканы следующие лекарственные вещества: диоксидин, хлоргексидин, пропиленгликоль, преднизолон.

Диоксидин (Dioxydinum) 1,4-Ди - N-окись 2,3-бис-(оксиметил) хиноксалина - зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде и спирте, является антибактериальным препаратом с высокой химиотерапевтической активностью против грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки,

сальмонеллы, синегнойная палочка, вульгарный протей, кишечная палочка). Действует на штаммы бактерий, устойчивые к другим химиотерапевтическим препаратам, включая антибиотики [5].

Хлоргексидин (Chlorhexidinum) – 1,6-ди- пара-хлорфенилгуанидогексан. Хлоргексидин – антисептический препарат, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Treponema pallidum*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, кроме микобактерий туберкулеза); простейших (*Trichomonas vaginalis*); вируса герпеса (*Herpes-virus*). Не действует на другие вирусы и споры. Препарат стабилен и после обработки им кожи (рук, операционного поля и др.), продолжая давать бактерицидный эффект [2].

1,2-Пропиленгликоль – двухатомный спирт алифатического ряда, вязкая жидкость без цвета и запаха, сладковатая на вкус. Используется как гигроскопическое вещество и как несущий элемент или растворитель в лечебных жидкостях и мазях. Пропиленгликоль, как хороший растворитель природных и синтетических веществ, нашел применение при изготовлении различных tinkтур, растворов для инъекций, мазей. Пропиленгликоль входит в противовоспалительные и бактерицидные составы для лечения заболеваний носовой полости, свищей, сенной лихорадки и др., а также в препараты для заживления ран после глубоких ожогов или действия химических продуктов. При применении пропиленгликоля в медицинских целях учитываются его консервирующие, стерилизующие, бактерицидные, стабилизирующие, смазочные свойства, нетоксичность, свойства растворителя [2].

Преднизолон – белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Плохо растворим в воде. Фармакологическое действие – глюкокортикоидное, противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое. Взаимодействует со специфическими рецепторами в цитоплазме клетки и образует комплекс, который проникает в ядро клетки, связывается с ДНК и вызывает экспрессию или депрессию РНК, изменяя образование на рибосомах белков, опосредующих клеточные эффекты. Увеличивает синтез липокортина, который угнетает фосфолипазу А₂, блокирует либерацию арахидоновой кислоты и биосинтез эндоперекиси, ПГ, лейкотриенов (способствующих развитию воспаления, аллергии и других патологических процессов). Стабилизирует мембраны лизосом, ингибирует синтез гиалуронидазы, снижает продукцию лимфокинов. Влияет на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, препятствует распространению воспалительного процесса. Ограничение миграции моноцитов в очаг воспаления и торможение пролиферации фибробластов обуславливают антипролиферативное действие. Подавляет образование

мукополисахаридов, ограничивая тем самым связывание воды и белков плазмы в очаге воспаления [8].

На основании проведенных исследований и, учитывая фармакологическую совместимость компонентов, сконструирован комплексный препарат «Белмаст» для лечения коров, больных маститом, включающий диоксидин, хлоргексидин биглюконат, преднизолон и основу (1,2-пропиленгликоль и вода дистиллированная), определены его физико-химические свойства и антимикробная активность. Препарат представляет собой однородную, прозрачную жидкость желтого цвета, без запаха, рН 6,5. В результате хранения образуется незначительный осадок коричневого цвета, который при встряхивании растворяется.

В ходе изучения антимикробной активности комплексного препарата «Белмаст» на музейных штаммах микроорганизмов установлено, что он задерживает рост тест-культур от 32 до 45 мм, что свидетельствует о высокой бактериостатической активности (таблица 1).

Таблица 1 – Антимикробная активность комплексного препарата «Белмаст» для лечения коров, больных маститом

Микроорганизмы	Зона задержки роста, мм
<i>Staphylococcus aureus</i>	35
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	32
<i>Escherichia coli</i>	39
<i>Salmonella dublin</i>	45

Заключение. Сконструированный комплексный препарат «Белмаст» обладает высокой бактериостатической активностью в отношении музейных штаммов микроорганизмов, что позволило проводить дальнейшие исследования по определению безвредности и токсичности на лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин, А.Н. Этиопатагенез и терапия мастита у коров /А.Н. Головкин, В.Я. Вечтомов, С.А. Гужвинская и др.// Ветеринария, 2001. №11. – С. 35-37.
2. Государственная фармакопия Республики Беларусь. В 3т. Том 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья/ УП « Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» под общ. ред. А.А. Шерякова. Тип. «Победа» – Молодечно, 2008. – 472 с.

3. Применение антимикробных препаратов в сочетании с кислородом при мастите и некоторых болезнях матки у коров / Хилькевич Н.М. [и др.] // Ветеринария, 1994, № 3. – С.37-39.
4. Сидоркин, В.А. Эффективность мастомицина при мастите у коров / В.А. Сидоркин [и др.] // Ветеринария, 2004, № 8. – С. 11-13.
5. Соколов, В.Д. Диоксидин и препараты на его основе / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, В.Д. Войтенко, В.Е. Абрамов // Ветеринария, 2010, № 11. – С. 44-47.
6. Тимофеев Б.А. Профилактика лекарственных осложнений у сельскохозяйственных животных. – Москва, 1989. – 157 с.
7. Шабунин С.В. Современные принципы и подходы к созданию лечебно- профилактических средств, используемых в ветеринарной акушерско-гинекологической практике / С.В. Шабунин, Г.А. Востороилова // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Матер. Междунар. науч.-практич. конф. – Воронеж, 2009. – С. 13-17.
8. Южаков, С.Д. Лекарственные средства: полный словарь-справочник 2010 / С.Д. Южаков. М.: Эксмо, 2010. – 672 с.