

На правах рукописи



003470046

НИГМАТУЛЛИН  
ЮЛАЙ МУТИНОВИЧ

**ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОЙ  
КОМПОЗИЦИИ МАОП+АНИЛОКАИН+ЭНРОФЛОКСАЦИН И ЕЁ  
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИТОВ У КОРОВ**

16.00.04 - ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

14 МАЯ 2009

Казань - 2009

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Башкирский государственный аграрный университет»

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор  
Исмагилова Асия Фахретдиновна

Официальные оппоненты: доктор биологических наук  
Асланов Рашид Михайлович;  
Доктор ветеринарных наук, профессор  
Софронов Владимир Георгиевич

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия»

Защита диссертации состоится «16» июня 2009 года 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д. 220.012.01 при ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» (420075, г. Казань, Научный городок-2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» (г. Казань).

Электронный вариант автореферата и текст объявления о защите размещен на сайте организации: [www.fguvni.narod.ru](http://www.fguvni.narod.ru)

Автореферат разослан «5» июня 2009 года.

Ученый секретарь диссертационного  
Совета, кандидат ветеринарных наук  В.И. Степанов

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1 Актуальность темы.** Целью современной фармакологии, как науки, является разработка принципиально новых препаратов, эффективно регулирующих иммунную систему организма, наряду с основным терапевтическим действием. В прикладном аспекте это означает, что необходимо создавать препараты, пригодные для иммунокоррекции организма, то есть для лечения многочисленных заболеваний, при которых нарушения иммунного статуса являются причиной патологии, либо очень существенным звеном патогенеза. Кроме того, в настоящее время стало очевидным, что многие препараты, относящиеся к различным химическим и фармакологическим группам, в терапевтических дозах оказывают влияние на иммунную систему, то есть иммунотоксичность является широко распространенным явлением. Многие факторы окружающей среды, пищевые и различные стрессорные факторы, часто приводят к неблагоприятным влияниям на иммунную систему. Из этого следует, что иммунотропные препараты необходимы не только для лечения больных людей и животных, но их нужно включить также и в «фармакологию здоровых людей и животных» (Гавриш В.Г., 1998; Папуниди К.Х., Иванов А.В., Зухрабов М.Г., 2001; Нежданов А.Г., 2001; Турченко А.Н., 2001; Антипов В.А., 2002; Дорожкин В.И., Резниченко Л.В., 2003; Бузлама В.С., 2006; Исмагилова А.Ф. с соавт., 1996-2006; Шабунин С.В. с соавт., 2006; Слободяник В.И., 2007).

Одной из групп заболеваний, требующей внимания, являются широко распространенные у коров, и других видов животных, послеродовые эндометриты, на долю которых приходится 15-40% от общего числа внутренних незаразных болезней. Послеродовые эндометриты способствуют развитию других заболеваний, нередко приводящих к бесплодию продуктивных животных и даже к их выбраковке. Несмотря на достаточно большой спектр лекарственных препаратов, предлагаемых для применения в ветеринарной акушерско-гинекологической практике, многие из них имеют ряд достаточно существенных недостатков: высокая токсичность, низкая терапевтическая эффективность, неудобство применения рекомендуемых лекарственных форм, высокая стоимость курса лечения. Кроме этого, некоторые препараты обладают побочными эффектами, нередко снижают качество молока у лактирующих коров (Беляев В.И., 2001; Панков Б.Г., с соавт., 2001; Зухрабов М.О., 2001; Турченко А.Н., 2001;).

Для повышения иммунного статуса организма, снижения воспалительной реакции и стимуляции регенеративных процессов в тканях хорошо зарекомендовали себя биологически активные вещества, являющиеся производными пиримидинов. Из антибактериальных препаратов, используемых при заболеваниях, протекающих с бактериальным обсеменением, в последнее время, применяются высокоэффективные химиотерапевтические средства системного действия с широким диапазоном показаний к применению в ветеринарной практике – фторхинолоны. Эффективность применения этих препаратов в комплексе определяется их синергидным действием, когда терапевтический эффект превосходит сумму эффектов этих препаратов (Исмагилова А.Ф. с соавт., 1996-2006; Гнетов А.Н., 2008).

Работа является разделом комплексной темы научных исследований ФГОУ ВПО «Башкирский государственный аграрный университет» по направлению – «Разработка лечебно, профилактических средств и методов при заболеваниях сельскохозяйственных животных, птиц и пушных зверей», (№ гос. регистрации ИО81214213956); темы научных исследований факультета ветеринарной медицины ГНТП АН РБ № 18/4 СХ «Лечение и профилактика болезней животных».

**1.2 Цель и задачи исследований.** Целью настоящей работы явилось изучение лекарственных средств, обладающих низкой токсичностью, противовоспалительным, антимикробным и стимулирующим регенеративную функцию тканевой активностью. На основе скрининга и сравнительного анализа терапевтической эффективности была выбрана наиболее активная композиция – МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин.

В соответствии с указанной целью перед нами были поставлены следующие задачи:

- Изучить токсико-фармакологические свойства (острая токсичность, противовоспалительная и противоязвенная активность, местно-раздражающие и алергизирующие свойства);
- Определить антимикробную активность;
- Определить терапевтическую эффективность новой композиции и изучить влияние на морфологические, биохимические показатели крови, а также влияние на гормональный статус животных.

**1.3 Научная новизна работы.** Впервые проведены скрининговые исследования, направленные на выявление наиболее оптимального сочетания МАОП, Анилокаина и Энрофлоксацина. Определены основные показатели токсико-фармакологических свойств новой композиции; изучен характер влияния композиции на течение воспалительного процесса, воздействие на гуморальный и клеточный иммунитет; определена терапевтическая эффективность при остром послеродовом катарально-гнойном эндометрите у коров с детальным рассмотрением влияния на гормональный статус. Для лечения коров была разработана технология изготовления внутриматочных суппозиторий с композицией МАОП+Анилокаин +Энрофлоксацин.

**1.4 Практическая и теоретическая ценность работы.** Результаты исследований использованы для составления нормативно-технических документов: Методических рекомендаций «Применение новой композиции 2 метил-4-амино-6-оксипиримидина (МАОП) с Анилокаином и Энрофлоксацином в форме внутриматочных свечей для лечения острого катарально-гнойного эндометрита у коров» утвержденных Начальником управления ветеринарии при Министерстве сельского хозяйства Республики Башкортостан. Используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий со студентами, обучающимися по специальности 111201 – Ветеринария в ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины» и в ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия».

**1.5 Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: ежегодных конференциях профессорско-преподавательского состава и молодых ученых ФГОУ ВПО «Башкирский государственный аграрный

университет» (Уфа, 2005-2009 гг.); Первом съезде ветеринарных фармакологов (Воронеж, 2007); научно-практической конференции фармакологов Российской Федерации (Троицк, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Интеграция аграрной науки и производства: состояние, проблемы и пути решения» (Уфа, 2008); Международной научно-практической конференции «Роль биологии и ветеринарной медицины в реализации национального проекта «Развитие АПК»» (Оренбург, 2008); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы и пути развития животноводства» (Уфа, 2009).

**1.6 Публикация результатов исследований:** по материалам исследований опубликовано 9 научных работ, включая методические рекомендации и 2 статьи, опубликованные в рецензируемых ВАК РФ изданиях.

#### **1.7 Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

- Токсико-фармакологическая характеристика новой композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин;
- Антибактериальные свойства новой композиции в условиях *in vivo* и *in vitro*;
- Влияние композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин на клинико-гематологические, биохимические показатели крови и гормональный статус животных при лечении острого послеродового катарально-гнойного эндометрита у коров;
- Фармакологическая эффективность применения новой композиции МАОП+Анилокаин +Энрофлоксацин при лечении острого послеродового катарально-гнойного эндометрита у коров.

**1.8 Объем и структура работы:** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, сведений о практическом использовании результатов, рекомендаций по использованию научных выводов, списка используемой литературы и приложения. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 4 рисунка. Список литературы включает 228 источников, из них 39 зарубежных авторов.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Экспериментальные лабораторные исследования проведены на кафедре внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии Башкирского государственного аграрного университета (на 1303 лабораторных мышах, в том числе на 1033 белых беспородных мышах, на 90 мышах линии СВА и 180 мышах линии С<sub>57</sub>В1, с живой массой 18-20 г; на 799 белых беспородных крысах с массой 175-220 г; на 72 морских свинок с живой массой 350-400 г.), а также в условиях производства на 229 головах коров черно-пестрой породы в животноводческих хозяйствах Республики Башкортостан.

*Изучение острей токсичности* проводили по общепринятой методике (Саночкий И.В., 1970; Елизарова О.Н., 1971). Класс токсичности устанавливали согласно ГОСТ 12.1.00.7-76.

*Противовоспалительную активность* изучали на 5 общепринятых моделях воспалений, вызванных следующими флогогенами: дрожжи, яичный белок, каррагинин, формалин, нитрат серебра. О противовоспалительной активности исследуемых соединений судили по разнице масс лапок, подвергнутой действию флогогена и контрольной (Тринус Ф.П., Мохорт Н.Ф. 1975).

*Противоязвенную активность* изучали на аспириновых, индометациновых и модулированных уксусной кислотой острых язвах желудка. Противоязвенную активность (ПА) определяли по формуле Паулеса.

*Местно-раздражающие и аллергизирующие свойства* МАОП, энрофлоксацина, анилокаина и их композиций определяли методом накожных аппликаций и путем инстилляций на слизистую оболочку конъюнктивы глаз лабораторных животных, согласно методических рекомендаций по оценке аллергенных свойств фармакологических средств (Любимов Б.И., Миронова М.И., 1988).

С целью дифференциации микробной обсемененности маточного содержимого у коров, больных эндометритом отбирали образцы слизи и производили посевы на мясопептонный агар, кровяной агар и среду Эндо с последующим определением чувствительности выделенных микроорганизмов к изучаемым веществам методом диффузии в агаре, методом серийного разведения и т.д. (Сидоров М.А., Скородумов Д.И., Федотов В.Б., 1995).

*Морфологические и биохимические исследования крови* проводили по общепринятым методикам (Кондрахин И.П., 1985; Кудрявцев А.А., 1974; Болотников И.А. с соавт., 1980, 1987, 1993; Лопаткин Н.А., 1996).

*Оценку фагоцитарной активности псевдоэозинофилов* проводили по методике Клечикова Л.З. (1967) и Рябчинской Л.А. (1985). *Определение содержания гормонов* (кортизол, тестостерон, прогестерон, эстрадиол, тригидротиронин, тироксин) в сыворотке крови определяли иммуноферментным (ИФА) методом (Кондрахин И.П., 1985).

Статистическую обработку цифровых данных проводили на PC Pentium IV, с использованием прикладной программы MS Excel<sup>®</sup>, включающую подсчет средних величин (M), средней ошибки (m), среднеквадратических отклонений выборки (δ), степень достоверности по Стьюденту (Стрелков Р.Б., 1996).

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Определение острой токсичности МАОП, Анилокаина, Энрофлоксацина, и их композиций**

Исключительно важным в процессе предварительной токсикологической оценки нового химического вещества является определение параметров острой токсичности так как, зная их проще прогнозировать характер и степень его биологической активности.

Одной из задач наших исследований явилось определение степени токсичности и параметров действия МАОП, Анилокаина (А) Энрофлоксацина (Э) и их композиций (Анилокаин+Энрофлоксацин [А+Э]; МАОП+Энрофлоксацин

[МАОП+Э];                      МАОП+Анилокаин                      [МАОП+А]                      и  
 МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин [МАОП+А+Э]).

При решении поставленной задачи, после предварительной оценки степени токсичности изучаемых веществ, нами было поставлено 28 серий опытов на лабораторных животных – белые мыши (массой 18-20 г) и белые крысы (массой 200-210 г) обоего пола и одинакового возраста. Перед началом эксперимента животных выдерживали на карантине в течение 10 дней, в одинаковых условиях кормления и содержания. В каждой серии опытов формировалось семь групп по семь животных. Животным каждой группы внутривенно, в виде растворов или суспензий, задавались исследуемые вещества в различных дозах (для мышей – от 1100 мг/кг до 8500 мг/кг; для крыс – от 1700 мг/кг до 10700 мг/кг с последующей регистрацией процента гибели (наблюдение в течение 30 дней), интегрирования данных и выведения основных параметров токсичности.

При введении смертельных доз у всех видов животных наблюдалось кратковременное повышение возбудимости быстро переходящее в угнетение общего состояния (животные забивались в угол, съеживались), в последующем отмечалось непродолжительное сокращение скелетной мускулатуры клонико-тонического характера, судорожными плавательными движениями и смертью.

**Таблица 1 Сводные данные по токсичности МАОП, Анилокаина, Энрофлоксацина, и их композиций при внутривенном введении**

Наименование соединения	Показатели острой токсичности					
	LD <sub>0</sub>	LD <sub>16</sub>	LD <sub>50</sub>	LD <sub>84</sub>	LD <sub>100</sub>	K
Мыши белые						
Энрофлоксацин (Э)	2400	3000	4042,86 ± 228,1	5050	5500	1,68
МАОП	3100	3450	5428,57 ± 382,25	7480	8500	2,17
Анилокаин (А)	1200	1530	2278,57 ± 145,91	3040	3300	1,99
А+Э	2100	2500	3264,29 ± 155,71	4070	4400	1,63
МАОП+А	1200	1900	3592,86 ± 319,25	5200	5800	2,74
МАОП+Э	1300	2170	4142,86 ± 379,87	6150	6700	2,83
МАОП+А+Э	1100	2600	4835,71 ± 419,66	6900	7200	2,65
Крысы белые						
Энрофлоксацин (Э)	2600	3300	4985,71 ± 313,31	6700	6900	2,03
МАОП	2900	3650	6128,57 ± 471,89	8600	9600	2,36
Анилокаин (А)	1800	2180	3007,14 ± 164,05	3850	4200	1,77
А+Э	2700	3400	4728,57 ± 237,70	5950	6000	1,75
МАОП+А	1700	2500	4471,43 ± 379,50	6400	7200	2,56
МАОП+Э	2700	3750	5807,14 ± 371,36	7700	7900	2,05
МАОП+А+Э	2400	3200	6450,00 ± 271,16	9600	10700	3,00

Как видно, из приведенных выше данных, сочетанное применение МАОП, Анилокаина и Энрофлоксацина в виде композиций, приводит к значительному

снижению острой токсичности. При этом все соединения относятся к 4 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.00.7-76.

Так, в экспериментах на мышах среднесмертельная доза анилокаина составляла  $2278,57 \pm 145,91$  мг/кг, тогда как  $LD_{50}$  его композиции с энрофлоксацином, МАОП и обоими компонентами составила  $3264,29 \pm 155,71$  мг/кг;  $3592,86 \pm 319,25$  мг/кг и  $4835,71 \pm 419,66$  мг/кг, что в 1,43; 1,58 и 2,12 раз больше соответственно. Подобная тенденция отмечена и в опытах на крысах. Так, если  $LD_{50}$  для крыс у Энрофлоксацина составляла  $4985,14 \pm 371,36$  мг/кг, то сочетание с МАОП приводило к увеличению этого показателя до  $5807,14 \pm 371,36$  мг/кг, или, другими словами, снижало токсическое влияние в 1,17 раза. Однако подобного влияния не было отмечено в опытах на мышах.

Следует отметить, что в опытах на крысах композиция МАОП+А+Э имеет наименьшую токсичность ( $6450,0 \pm 271,16$  мг/кг) по сравнению с отдельно входящими в нее компонентами, особенно, в 2,15 раза превосходя Анилокаин, в 1,36 раза композицию А+Э и в 1,44 раза превосходя композицию МАОП+А.

В опытах на мышах композиция МАОП+А+Э имеет большую токсичность по сравнению с МАОП, однако и в этом случае, и в опытах на крысах легко заметить значительное увеличение коэффициента вариабельности смертельных доз. Так, коэффициент вариабельности смертельных доз у композиции МАОП+А+Э, в опытах на мышах, составляет 2,65, что в 1,58 раза больше чем у Энрофлоксацина; в 1,22 раза больше чем у МАОП и в 1,33 раза больше чем у Анилокаина. В опытах на крысах коэффициент вариабельности смертельных доз у композиции МАОП+А+Э составляет – 3,0, что в 1,27-1,70 раз больше по сравнению с входящими в него компонентами, взятыми в отдельности.

Таким образом, анализируя приведенные данные, можно с большой уверенностью сказать, что превалирующее влияние в снижении токсичности композиций, а также в увеличении коэффициента вариабельности смертельных доз отводится МАОП.

### **3.2 Изучение противовоспалительной и противовосвезной активности МАОП, анилокаина, энрофлоксацина и их композиций**

Воспаление является одним из наиболее часто встречающихся патологических процессов. По своей сути воспаление морфологически представляется местной тканевой реакцией организма и рассматривается как проявление общего заболевания организма, сопровождающегося нарушением нервной деятельности, а также расстройством общего обмена веществ.

В современной ветеринарной практике широко используется обширный спектр противовоспалительных средств, в основном представленный стероидами (гормоны надпочечников – глюкокортикоиды). Они задерживают развитие воспалительного отека и подавляют клеточный ответ. Глюкокортикоиды применяют в составе препаратов, предназначенных для введения в полость матки и молочную железу. Однако необходимо учитывать, что эти препараты имеют непродолжительный эффект, в связи с чем их назначают только одно-, двукратно.

При изучении воспалений многие исследователи отмечают, что вскоре наступает резистентность к противовоспалительным средствам, что требует изыскания новых высокоэффективных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной активностью наряду с низкой токсичностью и пролонгированным действием.

В исследованиях нами установлено, что, все соединения в испытуемых дозах обладают выраженной противовоспалительной активностью в отношении воспалений индуцированных каррагенином, формалином, нитратом серебра, дрожжами и белком. Лишь при формалиновом и аргентонитратном воспалениях анилокаином в дозах 25-100 мг/кг и энрофлоксацин в дозе 2 мг/кг проявляя противовоспалительную активность, имеют показатель угнетения воспалительного отека меньше, чем у препарата сравнения – ортофен, в рекомендуемой дозе 8 мг/кг.

Наибольшей противовоспалительной активностью из всех исследуемых соединений и их композиций, обладает композиция MAOP+A+Э в дозе 1 мг/кг. Так угнетение воспалительного отека при применении данной композиции в указанной дозе, достоверно выше ( $P < 0,02$ ) по сравнению с препаратом сравнения – ортофеном – в рекомендуемой дозе 8 мг/кг: при каррагениновом воспалении в 3,34 раза (процент угнетения воспаления –  $48,01 \pm 0,07$  и  $11,98 \pm 0,09$  соответственно); при формалиновом воспалении в 1,79 раза (процент угнетения воспаления –  $48,14 \pm 0,36$  и  $26,95 \pm 0,18$  соответственно); при аргентонитратном воспалении в 1,66 раза (процент угнетения воспаления –  $26,45 \pm 0,08$  и  $15,97 \pm 0,18$  соответственно); при дрожжевом воспалении в 2,44 раза (процент угнетения воспаления –  $40,37 \pm 0,18$  и  $16,53 \pm 0,10$  соответственно); в 2,34 раза при воспалении индуцированного белком куриного яйца (процент угнетения воспаления –  $66,71 \pm 0,86$  и  $28,52 \pm 0,26$  соответственно). При увеличении дозы композиции MAOP+A+Э до 2 мг/кг и более увеличения противовоспалительной активности нами не отмечено. Однако следует отметить, что эффективная доза упомянутой композиции от 25 до 200 раз меньше (из расчета на 1 кг массы животного) по сравнению с дозой Анилокаина и от 2 до 14 раз меньше по сравнению с дозой энрофлоксацина.

Наивысшей противоязвенной активностью также обладает композиция MAOP+A+Э в дозе 1 мг/кг. Так, при язвах, индуцированных индометацином, композиция в дозе 1 мг/кг проявляла активность на уровне 6,86 (индекс изъязвления составил 2,33, что в 6,87 раз меньше по сравнению с контролем); при язвах индуцированных аспирином и уксусной кислотой этот показатель составил 5,27 (индекс изъязвления – 3,67, что в 4,46 раз меньше по сравнению с контролем) и 4,94 (индекс изъязвления – 5,17, что в 4,94 раз меньше по сравнению с контролем) соответственно. Из двухкомпонентных композиций наибольшая противоязвенная активность отмечена у композиции MAOP+Э в дозах 1 и 2 мг/кг и MAOP+A в тех же дозах. Однако эти показатели в 2-3 раза ниже в сравнении с трехкомпонентной композицией MAOP+A+Э. При рассмотрении каждого из компонентов композиции в отдельности можно отметить, что антиульцерогенная активность у MAOP и Анилокаина более выражена в сравнении с фторхинолоном – Энрофлоксацин.

Объединив данные, описанные выше можно сделать вывод, что проявлению синергизма в композиции ведущее место отведено МАОП, а анилокаин способствует снижению изъязвлений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, благодаря своей анестезирующей активности. Следует, также, отметить согласованность результатов исследований антиульцерогенных и противовоспалительных свойств, так как оба эти процесса тесно взаимосвязаны друг с другом.

### **3.3 Местно-раздражающее и аллергизирующее действие композиции МАОП+Э+А**

Наши опыты показали, что длительное нанесение (в течение 15 дней) на кожу новой композиции МАОП+А+Э не приводит к изменению показателей. Участки кожи в период наблюдения у морских свинок (опытной группы) заросли молодой шерстью, которая не отличалась по густоте от шерсти животных контрольной группы. Нами не отмечено изменений в поведении и аппетите, температуры тела и живой массы опытных животных. Складки на выстриженной коже животных контрольной и опытной групп в течение 30 дней по толщине не отличалась.

В результате клинических исследований организма подопытных морских свинок после инстиляции композиции не выявлялись изменения в температуре тела, частоте пульса и количестве дыхательных движений. При визуальной оценке состояние конъюнктивы, роговицы и век опытных животных установлено, что композиция вызывает слабое раздражение конъюнктивы спустя 1 часа после закапывания, которое проходит ко 2-му часу. Двадцатикратная аппликация композиции не вызывает явлений сенсибилизации.

Таким образом, новая композиция МАОП+А+Э не оказывает раздражающего и сенсибилизирующего действия на организм животных.

### **3.4 Антибактериальная (in vitro и in vivo) активность МАОП, Анилокаина, Энрофлоксацина и их композиций**

В связи с тем, что эндометриты, как правило, усугубляются контаминацией патогенной и условно-патогенной микрофлорой, нами в условиях *in vitro*, была определена антибактериальная активность МАОП, Анилокаина, Энрофлоксацина, и их композиций. Тестируемые соединения обладают выраженной антибактериальной активностью как в отношении музейных, так и в отношении полевых штаммов микроорганизмов. Наиболее низкое значение МПК зарегистрировано у композиций МАОП+Э и МАОП+А+Э, которые в одинаковой степени ингибировали рост микроорганизмов уже при концентрации 0,09 мкг/мл. Из моносоединений наименьшей МПК (1,56-0,39 мкг/мл) задерживающей рост микроорганизмов обладали МАОП и Энрофлоксацин. При этом также видно, что Анилокаин обладает наименьшей активностью в отношении угнетения развития микроорганизмов, чем можно объяснить и снижение этой активности в композициях включающих его, т.к. это приводило и к снижению концентрации вещества, с которым оно комбинировалось (МАОП и Энрофлоксацин). И, тем не менее, комбинирова-

ние Анилокаина с МАОП и Энрофлоксацином приводило к большему подавлению роста микроорганизмов, чем у препаратов сравнения – тетрациклина, фуразолидона и левомицетина.

Так, в зоне действия дисков (на плотных питательных средах), пропитанных композицией МАОП+А+Э задержка роста отмечалась с диаметром 35,0±1,87 мм в отношении кишечной палочки (на 189,26% больше чем у препарата сравнения – фуразолидона); 33,0±3,08 мм в отношении синегнойной палочки (на 228,02% больше чем у препарата сравнения); 34,8±2,59 мм в отношении диплококков (на 152,17% больше чем у препарата сравнения) и 36,2±0,84 мм в отношении стафилококков (на 217,54% больше чем у препарата сравнения).

Установлено, что композиция МАОП+А+Э в дозе 1 мг/кг обладает выраженной антибактериальной активностью при экспериментальной инфекции, вызванной золотистым стафилококком, кишечной и синегнойной палочкой. При этом выживаемость и средний срок жизни мышей были в 1,5–1,75 раз (9,25–9,5 дней) выше по сравнению с животными, получавшими фуразолидон в рекомендуемой дозе 5 мг/кг (3,25–6 дней) и, в 3–4 раза выше, по сравнению с контрольной группой (1,75–2 дня). Антибактериальная *in vivo* активность отдельных компонентов композиции была схожа с активностью, установленной в опытах *in vitro*, однако их комбинирование приводило к сравнительно большей активности, при меньших концентрациях. Этот факт можно объяснить не только синергизмом МАОП и Анилокаина к Энрофлоксацину, но и их способностью активировать внутренние силы организма, в том числе и клеточный первичный иммунный ответ, выражающийся в увеличении фагоцитарной активности белых клеток крови.

Таким образом, МАОП, анилокаин, их композиции с Энрофлоксацином, и трехкомпонентная композиция МАОП+А+Э обладают выраженным антибактериальным действием и могут быть использованы в ветеринарной практике как высокоэффективные антибактериальные препараты.

### **3.5 Терапевтическая эффективность композиции МАОП+А+Э при остром послеродовом катарально-гнойном эндометрите**

Многими исследователями предложены различные методы этиотропной, патогенетической и комплексной терапии при эндометрите у коров. Однако техника выполнения и результативность разных методов лечения различны. Это можно объяснить тем, что исследования проводились на животных с различной резистентностью организма, в неодинаковых природно-климатических условиях.

Из-за длительного стойлового содержания, гиподинамии, несбалансированного кормления, недостаточности инсоляции и других факторов, ведущих к нарушению обмена веществ, у коров часто регистрировали атонию матки, задержание последа, субинволюцию матки. Эти болезни создают благоприятные условия для развития патогенной и условно патогенной микрофлоры и возникновению воспалительных процессов в матке (эндометрита), а также патологии в яичниках. Диагноз на эндометрит ставили по клиническим признакам, при этом учитывали общее состояние животных, характер и длительность выделений из матки, результаты гинекологических и ректальных исследований.

При бактериологических исследованиях маточного содержимого, отобранного от больных эндометритом коров ( $n=32$ ) нами выделены патогенные (в 84,38% случаев) и непатогенные штаммы кишечной палочки (в 6,25% случаев), кокковые формы микроорганизмов (стрептококки, стафилококки и диплококки) были выделены от 24 коров (75,0%). В маточных выделениях четырех коров (12,5%) была обнаружена синегнойная палочка. Кокковые формы микроорганизмов и синегнойная палочка были представлены патогенными штаммами и вызывали гибель более половины зараженных мышей линии СВА и  $C_{57}Bl$ .

Следует отметить, что в 28 пробах (87,5%) микрофлора была представлена ассоциациями, и только в 4 (12,5%) – микроорганизмы в виде монокультур (2 – кишечная палочка, 2 – диплококки). При определении чувствительности патогенной микрофлоры к исследуемым соединениям, наибольшая зона подавления роста отмечалась вокруг диска с МАОП+Энрофлоксацин ( $28,2 \pm 1,79$  мм) и композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин ( $35,0 \pm 1,87$  мм).

В результате проведенных исследований нами было установлено, что при применении внутриматочных свечей, с композицией МАОП+Энрофлоксацин+Анилокаин в дозе 100 мг + 150 мг + 100 мг соответственно, терапевтический эффект достигается быстрее, чем при применении свечей с фуразолидоном, кроме того и процесс выздоровления был более качественный. Так при применении композиции МАОП+А+Э в виде свечей на 2-4 сутки у коров улучшался аппетит, положение тела в пространстве становилось естественным (исчезала сгорбленность). На 8 сутки лечения полностью исчезали отеки и гиперемия слизистых оболочек, шейка матки закрывалась, истечения отсутствовали. При ректальном исследовании рога матки становились упругими с выраженной межроговой бороздой, исчезала флюктуация, характеризующая накопление экссудата. Бактериологическими исследованиями влажалищной слизи было установлено отсутствие патогенных форм микроорганизмов, и лишь в одном случае были обнаружены непатогенные формы *E. Coli*.

При исследовании крови здоровых коров существенных изменений и отклонений от физиологической нормы не установлено, тогда как при исследовании крови коров с острым течением катарально-гнойного эндометрита отмечено значительное увеличение в ней количества лейкоцитов (на 43,49% больше чем у здоровых), при этом в лейкограмме преобладали лимфоциты –  $61,03 \pm 0,63$  (на 37,33% больше по сравнению со здоровыми) с одновременным снижением сегментоядерных нейтрофилов до  $24,65 \pm 1,25$  (на 31,47% меньше по сравнению со здоровыми). Кроме этого, в крови коров с острым послеродовым эндометритом наблюдалась нейтропения (количество нейтрофилов у них было на 31,47% ниже, чем у коров с нормальным течением послеродового периода) и моноцитопения (содержание моноцитов у больных коров было в 2,3 раза меньше, чем у здоровых) при увеличении общего количества лейкоцитов (на 43,49% больше по сравнению со здоровыми). Таким образом, данные исследования характеризовали явное течение острого воспалительного процесса.

После применения в составе фармакотерапии внутриматочных свечей, включающих композицию МАОП+А+Э, на восьмые сутки лечения морфологические показатели крови опытных коров соответствовали фоновым показателям.



**Рисунок 1** Изменение лейкоцитарного профиля крови крупного рогатого скота при лечении эндометрита с использованием внутриматочных свечей, содержащих композицию MAOP+Анилокаин+Энрофлоксацин

Применение в комплексе лечебных мероприятий, при лечении катарально-гнояного эндометрита, свечей с MAOP, Анилокаином, Энрофлоксацином и их композиций приводит к более качественному процессу восстановления биохимических показателей крови до физиологически допустимых норм. Так нами отмечено увеличение белка сыворотки крови при применении композиции MAOP+A+Э в дозе 100 мг + 150 мг + 100 мг (350 мг) на 10,16% и 19,0% по сравнению с показателями до лечения и контрольными животными, соответственно. Отмечено также увеличение фагоцитарного индекса в 1,71 и 2,30; увеличение в крови каротина в 2,95 раз и БАС в 1,43 раза.

Анализируя изменения состава белков в крови коров можно отметить, что у контрольных животных (применение в составе фармакотерапии внутриматочных свечей с фуразолидоном в дозе 1 г) к тридцатому дню послеродового периода показатели соответствовали исходному уровню, тогда как у опытных животных (применение в составе фармакотерапии внутриматочных свечей с композицией MAOP+A+Э в общей дозе 350 мг) содержание  $\alpha$ -глобулинов снизилось на 14,6% (с  $19,04 \pm 0,03$  до  $16,26 \pm 0,74\%$ ) к 14 дню исследований и оставалось на указанном уровне к 30 суткам. Подобная тенденция отмечена и со стороны  $\beta$ -глобулинов. Так, в контрольной группе через 14 дней опыта отмечено незначительное снижение  $\beta$ -глобулиновых фракций белков на 5,19% (с  $12,92 \pm 0,06$  до  $12,25 \pm 1,48\%$ ) и лишь к 30 суткам увеличение до уровня  $13,11 \pm 1,04\%$  (на 1,5% больше по сравнению с показателем до лечения), однако эти изменения не имеют явных достоверных пределов ( $P > 0,05$ ). В это же время, в сыворотке крови опытных животных содержание  $\beta$ -глобулинов равномерно увеличивалось с  $12,95 \pm 0,06\%$ , и через 14

дней исследований составило  $14,51 \pm 0,81\%$ , а к 30 суткам –  $15,15 \pm 0,3\%$  (на 12,31% и 17,26% выше по сравнению с исходными показателями соответственно).

На 14 день исследований со стороны  $\gamma$ -глобулинов в опытной группе отмечено некоторое снижение на 7,44% (с  $29,85 \pm 0,45\%$  до  $27,63 \pm 1,01\%$ ) на фоне одновременного увеличения альбуминов на 8,93% (с  $38,20 \pm 1,05\%$  до  $41,61 \pm 0,86\%$ ), что характеризовало выраженное усиление регенеративных процессов, при которых альбумины этого периода выполняют пластическую функцию. Через 30 дней опыта содержание  $\gamma$ -глобулинов в крови опытных животных увеличилось на 12,25% по сравнению с исходными данными, тогда как в контрольной группе через 14 дней отмечено снижение  $\gamma$ -глобулинов до 26,28% (на 11,94% меньше исходных показателей), а к 30 суткам содержание  $\gamma$ -глобулинов хоть и имело тенденцию к повышению, но все же оставалось ниже исходных показателей.

Сопоставляя вышеописанное можно предположить, что активизация защитно-приспособительных реакций организма опытных животных (которым внутриматочно назначали свечи с композицией МАОП+А+Э в дозе 350 мг), вызвавшееся в увеличении соотношения глобулиновых ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) фракций, связана с усилением регуляторной и белоксинтезирующей функции печени, а также с вероятным улучшением гормонального фона.

С целью более углубленного изучения механизма действия композиции МАОП+А+Э нами были определены основные показатели гормонального гомеостаза по средствам иммуноферментного анализа плазмы крови коров и определения в ней концентраций кортизола, тестостерона, прогестерона и эстрадиола-17 $\beta$ , тригидротиронина и тироксина.

Анализируя данные можно отметить стимулирующее влияние композиции МАОП+А+Э на синтез и метаболизм кортикостероидов в надпочечниках коров, в сторону увеличения. Этот факт доказывает увеличение в плазме крови гормона кортизола на 7,14% (с  $17,93 \pm 0,44$  нг/мл до  $21,28 \pm 0,58$  нг/мл) через 14 дней лечения, с последующим восстановлением до фоновых показателей к 30 суткам опыта. Содержание прогестерона в сыворотке крови опытных коров имело тенденцию к увеличению, при одновременном снижении концентрации тестостерона и эстрадиола. Так, в опытной группе концентрация тестостерона и эстрадиола к 14 суткам исследований снизилась на 26,92% (с  $3,13 \pm 0,12$  нг/мл до  $2,30 \pm 0,11$  нг/мл) и 71,00% (с  $153,41 \pm 2,93$  пг/мл до  $44,48 \pm 1,77$  пг/мл) соответственно, и, к 30 суткам исследований концентрация тестостерона понизилась до  $1,12 \pm 0,09$  нг/мл (на 64,22% ниже исходных данных), а у эстрадиола до  $33,98 \pm 1,91$  пг/мл (на 77,85% ниже исходных данных). При этом концентрация прогестерона увеличилась до уровня  $5,00 \pm 0,18$  нг/мл (в 5,15 раз выше исходных данных), тогда как в плазме крови контрольной группы коров эти изменения имели обратное выражение в сторону стабильно высокого уровня тестостерона ( $3,13 \pm 0,11$  нг/мл до лечения и  $3,37 \pm 0,25$  нг/мл в конце опыта), в менее выраженном (в 2,76 раза) увеличении концентрации прогестерона (с  $0,97 \pm 0,03$  нг/мл до  $2,67 \pm 0,14$  нг/мл) и умеренном снижении эстрадиола ( $40,80 \pm 1,82$  пг/мл в контроле против  $33,98 \pm 1,9$  пг/мл в опытной группе).

**Таблица 2** Изменение содержания гормонов в плазме крови коров при лечении катарально-гнойного эндометрита

Группы животных	Кортизол, нг/мл	Тестостерон, нг/мл	Прогестерон, нг/мл	Эстрадиол-17 $\beta$ , пг/мл	Трийодтиронин, нМ/л	Тироксин, нМ/л
Положительный контроль (фон)	12,623 $\pm 1,099$	2,021 $\pm 0,159$	16,403 $\pm 1,523$	309,034 $\pm 22,393$	4,517 $\pm 0,195$	57,735 $\pm 3,293$
до лечения						
	17,929 $\pm 0,441$	3,132 $\pm 0,109$	0,970 $\pm 0,028$	153,407 $\pm 2,929$	3,396 $\pm 0,118$	36,952 $\pm 1,380$
через 14 дней						
Контроль (Фуразолидон)	15,971 $\pm 0,336$	3,224 $\pm 0,071$	1,473 $\pm 0,090$	68,699 $\pm 1,965$	2,989 $\pm 0,301$	38,178 $\pm 0,708$
Опыт (МАОП+А+Э)	21,280 $\pm 0,580$	2,289 $\pm 0,106$	4,271 $\pm 0,142$	44,483 $\pm 1,770$	5,865 $\pm 0,531$	31,733 $\pm 2,302$
через 30 дней						
Контроль (Фуразолидон)	10,312 $\pm 0,407$	3,367 $\pm 0,245$	2,674 $\pm 0,142$	40,795 $\pm 1,824$	3,882 $\pm 0,071$	36,474 $\pm 2,443$
Опыт (МАОП+А+Э)	12,865 $\pm 0,620$	1,123 $\pm 0,089$	4,996 $\pm 0,177$	33,978 $\pm 1,912$	5,011 $\pm 0,036$	32,455 $\pm 1,820$

Примечание:  $P < 0,05$

Эти изменения указывает на нормализацию ароматизации тестостерона в фолликулах и интерстициальных клетках яичников при применении изучаемой композиции.

При анализе изменений концентрации гормонов щитовидной железы, являющихся регуляторами важнейших функций организма, нами отмечены динамические изменения, характеризующие значительную активацию метаболизма трийодтиронина на фоне применения композиции МАОП+А+Э. Так, в плазме крови опытных коров отмечено значительное повышение концентрации трийодтиронина до  $5,01 \pm 0,04$  нМ/л (на 47,56% выше исходных показателей) к тридцатому дню исследований, против  $3,88 \pm 0,07$  нМ/л (на 14,3% выше исходного показателя) в контрольной группе, одновременно с этим содержание тироксина в плазме крови опытных коров снизилось на 12,17% (с  $36,95 \pm 1,38$  нМ/л до  $32,45 \pm 1,82$  нМ/л), у коров же контрольной группы этот показатель остался неизменным. Изменения концентрации трийодтиронина и тироксина указывают на усиление функции щитовидной за счет выработки гормонов по средствам обратной связи, что в свою очередь не только активизирует белоксинтезирующие процессы в печени, но и в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Обобщив полученные результаты можно сказать, что композиция МАОП+А+Э способствует активизации стероидогенеза в надпочечниках, фетоплацентарном комплексе, действует гонадотропно и тиреотропно, тем самым стимулирует защитно-приспособительные реакции организма на фоне нормализации обмена веществ, ускорения сроков полного выздоровления при остром катараль-

но-гнойном эндометрите с одновременным уменьшением сервис-периода и повышения оплодотворяемости. Применение композиции МАОП+А+Э (как наиболее активной из рассмотренных) в форме внутриматочных свечей с 350 мг действующего вещества (как наиболее эффективной дозы) наряду с более благоприятным течением острого катарально-гнойного эндометрита в более короткие сроки, способствует восстановлению биохимических функций организма, а также активно стимулирует клеточный иммунный ответ животных.

Эффективность применения композиции МАОП+А+Э (в форме внутриматочных свечей, содержащих 350 мг ДВ), в схеме лечения послеродового катарально-гнойного эндометрита у коров, составила 97,06%, тогда как в контроле (использование фуразолидоновых свечей) эффективность была на 20,59% ниже и составил лишь 76,47% случаев выздоровления. В опытной группе также отмечено более значительное снижение длительности сервис-периода на 21-22 дней по сравнению с контролем. Это, в свою очередь характеризует сравнительно быстрое выздоровление опытных коров (срок выздоровления –  $8,62 \pm 0,49$  дней) в отношении контрольных (срок выздоровления –  $16,91 \pm 0,75$  дней). Индекс осеменения и процент оплодотворяемости, указывающие не только на исчезновение клинических признаков заболевания, но и на восстановление репродуктивной функции полового аппарата коров, также отличались от контроля, указывая на большую терапевтическую эффективность. Так, в опытной группе индекс осеменения составил  $1,74 \pm 0,08$ , что достоверно больше контроля ( $2,44 \pm 0,05$ ) в 1,4 раза, и лишь в 1,1 раза меньше по сравнению с фоновыми значениями. Процент оплодотворяемости в опытной группе составил 88,24% (на 3,43% ниже в сравнении с фоновыми показателями), что на 25,53% больше, чем в контроле.

**Таблица 3 Эффективность применения композиции МАОП+Анилокаин +Энрофлоксацин при лечении послеродового катарально-гнойного эндометрита у коров**

Показатели	Здоровые животные (фон)	Контроль (Фуразолидон)	Опыт (применение композиции МАОП +Анилокаин +Энрофлоксацин)
Количество животных, гол	24	34	34
Выздоровело, гол	–	26	33
Выздоровело, %	–	76,47	97,06
Срок выздоровления, дней	–	$16,91 \pm 0,75$	$8,62 \pm 0,49$
Период от отела до первой половой охоты, дни	$39,71 \pm 1,49$	$63,44 \pm 3,30$	$50,71 \pm 2,74$
Продолжительность сервис периода, дней	$49,88 \pm 3,33$	$80,35 \pm 3,21$	$59,32 \pm 2,67$
Индекс осеменения	$1,58 \pm 0,15$	$2,47 \pm 0,05$	$1,74 \pm 0,08$
Оплодотворяемость, гол	22	22	30
Оплодотворяемость, %	91,67	64,71	88,24

Таким образом, применение внутриматочных свечей с композицией МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в схеме лечения послеродового катарально-гнойного эндометрита способствует более быстрому выздоровлению, выражающемуся как со стороны клинической картины, так и со стороны морфо-функционального состояния организма.

Проведенные расчеты экономической эффективности лечения послеродового катарально-гнойного эндометрита с применением композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в форме внутриматочных свечей, указывают на обоснованность применения с точки зрения рентабельности производства. Экономический эффект на 1 рубль затрат составил 16,24 руб. тогда как экономический эффект при применении свечей фуразолидона составляет всего 1,15 руб. на 1 рубль затрат.

## ВЫВОДЫ

1. Ветеринарной практике и животноводству рекомендуется новый отечественный препарат в виде суппозиторий на глицериново-желатиновой основе для внутриматочного введения, содержащий композицию МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в дозе 0,35 г, для лечения острых послеродовых катарально-гнойных эндометритов в сочетании с симптоматической терапией.

2. Показатели острой токсичности композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин при введении внутрь составляют для белых мышей – 4835,7±419,6 мг/кг; для белых крыс – 6450,0±597,2 мг/кг, что соответствует IV классу опасности (малоопасные соединения), согласно ГОСТ 12.1.00.7-76.

3. Наибольшей противовоспалительной активностью обладает композиция МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в дозе 1 мг/кг, при применении которой угнетение воспалительного отека достоверно выше по сравнению с препаратом сравнения – ортофеном – в рекомендуемой дозе 8 мг/кг: при каррагениновом воспалении – в 3,3 раза (процент угнетения воспаления – 48,0±0,1 и 12,0±0,1 соответственно); при формалиновом воспалении – в 1,8 раза (процент угнетения воспаления – 48,1±0,4 и 27,0±0,2 соответственно); при аргентонитратном воспалении – в 1,7 раза (процент угнетения воспаления – 26,4±0,1 и 16,0±0,2 соответственно); при дрожжевом воспалении – в 2,4 раза (процент угнетения воспаления – 40,4±0,2 и 16,5±0,1 соответственно) и в 2,3 раза при воспалении индуцированного белком куриного яйца (процент угнетения воспаления – 66,7±0,9 и 28,5±0,3 соответственно).

4. При язвах, индуцированных индометацином, композиция в дозе 1 мг/кг проявляла активность на уровне 6,8 (индекс изъязвления составил 2,3, что в 6,8 раз меньше по сравнению с контролем); при язвах, индуцированных аспирином и уксусной кислотой, этот показатель составил 5,3 (индекс изъязвления – 3,7, что в 4,5 раз меньше по сравнению с контролем) и 5,0 (индекс изъязвления – 5,2, что в 5,0 раз меньше по сравнению с контролем) соответственно. Проявлению синергизма в композиции ведущее место отведено МАОП, а анилокаин способствует снижению изъязвлений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, благодаря своей анестезирующей активности.

5. Композиция МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин не обладает местно-раздражающим действием при нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки и не вызывает явлений сенсибилизации при 20 кратной аппликации.

6. МАОП, Энрофлоксацин и их композиции с анилокаином и трехкомпонентная композиция МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин обладают выраженным антибактериальным действием в условиях *in vivo* и *in vitro*;

7. Применение композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в комплексе терапевтических мероприятий для лечения острого послеродового катарально-гнойного эндометрита отмечено снижение содержания  $\alpha$ -глобулинов на 14,6%, равномерное увеличение содержания  $\beta$ -глобулинов с  $12,9 \pm 0,06\%$  до  $15,2 \pm 0,3\%$ . Содержание  $\gamma$ -глобулинов в крови опытных животных увеличилось на 12,3% по сравнению с исходными данными на фоне одновременного увеличения альбуминов на 8,9%, что характеризует выраженное усиление регенеративных процессов, при которых альбумины этого периода выполняют пластическую функцию.

8. При исследовании гормонального статуса животных при лечении эндометритов с использованием композиции МАОП+Анилокаин+ Энрофлоксацин установлено стимулирующее влияние:

– увеличение в плазме крови гормона кортизола на 7,1% (с  $17,9 \pm 0,4$  нг/мл до  $21,3 \pm 0,6$  нг/мл) через 14 дней лечения, с последующим восстановлением до фоновых показателей к 30 суткам опыта;

– содержание прогестерона в сыворотке крови опытных коров имело тенденцию к увеличению, при одновременном снижении концентрации тестостерона и эстрадиола;

– отмечено значительное повышение концентрации трийодтиронина до  $5,0 \pm 0,04$  нМ/л (на 47,5% выше исходных показателей) с одновременным снижением содержания тироксина в плазме крови опытных коров на 12,2% (с  $36,9 \pm 1,4$  нМ/л до  $32,5 \pm 1,8$  нМ/л).

9. Терапевтическая эффективность применения композиции МАОП+Анилокаин+Энрофлоксацин в форме внутриматочных свечей составила 97,1%; срок выздоровления –  $8,6 \pm 0,5$  дней ( $16,9 \pm 0,7$  дней в контроле); оплодотворимость – 88,2% (на 23,53% выше контрольной группы) при индексе осеменения равном 1,7. Экономическая эффективность 16,24 руб. на 1 руб. затрат.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Ветеринарной практике и животноводству рекомендуется новый отечественный препарат в виде суппозиторий на глицериново-желатиновой основе для внутриматочного введения, содержащий композицию МАОП+Анилокаин + Энрофлоксацин в дозе 0,35 г, для лечения острых послеродовых катарально-гнойных эндометритов в сочетании с симптоматической терапией.

Результаты использованы для составления нормативно-технического документа: Методические рекомендации «Применение новой композиции 2 метил-4-амино-6-оксипиримидина (МАОП) с Анилокаином и Энрофлоксацином в форме внутриматочных свечей для лечения острого катарально-гнойного эндометрита у

коров», утвержденные Начальником управления ветеринарии при Министерстве сельского хозяйства Республики Башкортостан.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Нигматуллин, Ю.М.** О возможности применения новой композиции МАОП+Энрофлоксацин+Анилокаин в ветеринарной гинекологии /Ю.М. Нигматуллин //Достижения ветеринарной науки - на вооружение практическому животноводству: Материалы Первого съезда ветеринарных фармакологов. Воронеж, 2007. -С. 466-469;
2. **Нигматуллин, Ю.М.** Изучение противовоспалительной активности МАОП, анилокаина, энрофлоксацина и их композиций /Ю.М. Нигматуллин //Фармакологические и экотоксикологические аспекты ветеринарной медицины: Материалы научно.-практич. конф. фармакологов Российской Федерации. -Троицк: ФГОУ ВПО «УГАВМ», 2007. -С. 186-188;
3. **Нигматуллин, Ю.М.** Параметры острой токсичности МАОП, анилокаина, энрофлоксацина и их композиций /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Фармакологические и экотоксикологические аспекты ветеринарной медицины: Материалы научно.-практич. конф. фармакологов Российской Федерации. -Троицк: ФГОУ ВПО «УГАВМ», 2007. -С. 188-192;
4. **Нигматуллин, Ю.М.** Влияние композиции МАОП+Энрофлоксацин+Анилокаин, в виде внутриматочных свечей, на морфологические показатели крови коров с послеродовым катарально-гнойным эндометритом /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Ветеринарный врач, 2008. -№2. -С. 35-37.
5. **Нигматуллин, Ю.М.** Местно-раздражающие свойства МАОП, Энрофлоксацина, Анилокаина и их композиций /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Интеграция аграрной науки и производства: состояние, проблемы и пути решения: Материалы всероссийской научно-практич. конф. -Уфа, 2008. -Ч. III. -С. 111-112;
6. **Нигматуллин, Ю.М.** Эффективность применения новой композиции МАОП+Энрофлоксацин+Анилокаин при лечении экспериментальных язв /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Морфология, 2008. -№4. -С. 70-71.
7. **Нигматуллин, Ю.М.** Эффективность применения новой композиции МАОП+энрофлоксацин+анилокаин при экспериментальной инфекции /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Роль биологии и ветеринарной медицины в реализации государственной программы развития сельского хозяйства на 2008-2012 гг.: Материалы Международной практич. конф. -Оренбург, 2008. -С. 48-52;
8. **Нигматуллин, Ю.М.** Применение новой композиции 2 метил-4-амино-6-оксипиримидина (МАОП) с Анилокаином и Энрофлоксацином в форме внутри маточных свечей для лечения острого катарально-гнойного эндометрита у коров /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Методические рекомендации. -Уфа: БашГАУ, 2008. -26 с.
9. **Нигматуллин, Ю.М.** Влияние композиции АОП+Анилокаин +Энрофлоксацин на гормональный фон коров при лечении острого послеродового катарально-гнойного эндометрита /Ю.М. Нигматуллин, А.Ф. Исмагилова //Актуальные проблемы и пути развития животноводства: Материалы Республиканской научно-практич. конф. -Уфа, 2009. -С. 206-209.

Подписано в печать 27.03.09  
Формат 60x84 7<sub>16</sub> Усл. печ. л. 1.0.  
Печать оперативная. Бумага офисная  
Гарнитура «Times New Roman».  
Заказ № 1205. Тираж 100 экз.

---

Издательский центр ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (г. Казань)  
Адрес: 420075, г. Казань, Научный городок - 2