

На правах рукописи

Гребе
Адольф Адольфович



РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ И ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ПЕНООБРАЗУЮЩИХ МАТОЧНЫХ СВЕЧЕЙ

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Санкт-Петербург

2003

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургской академии ветеринарной медицины, в животноводческих хозяйствах Ленинградской области

Научные руководители : заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор ветеринарных наук, профессор **Соколов Владимир Дмитриевич**, доктор ветеринарных наук **Иноземцев Валерий Павлович**

Официальные оппоненты: - доктор биологических наук, старший научный сотрудник **Андросов Николай Сергеевич**
- доктор ветеринарных наук, профессор **Батраков Алексей Яковлевич**

Ведущая организация: Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия

Защита состоится 5 декабря 2003 года в 13 часов на заседании диссертационного совета КР 220.059.33 при Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины (196084, Санкт-Петербург, ул. Черняговская, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины.

Автореферат разослан 3 ноября 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор биологических наук

Андреева Н.Л.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из причин тормозящих развитие молочного скотоводства являются болезни репродуктивных органов коров, среди которых на первом месте находится послеродовый эндометрит (Полянцев Н.И., 1972, 1974, 1990; Михайлов Н.Н. и соавт., 1970; Батраков А.Я., 1972; Безбородин В.В., 1979; Нежданов А.Г., 1985, 1994), который встречается в хозяйствах среди коров в 50-90 % случаев. (Батраков А.Я., 1973; Валюшкин К.Д., 1973; Червяков Л.Н., Микитась П.М., 1980; Григорьева Т.Е., 1988).

Такое широкое распространение заболевания связано с несколькими факторами, которые условно можно подразделить на предрасполагающие и этиологические.

К предрасполагающим факторам многие исследователи относят снижение защитных сил организма или в результате неудовлетворительного кормления и содержания животных или в результате чрезмерной нагрузки на организм при высокой молочной продуктивности (Бочаров И.А. и соавт., 1952; Логвинов Д.Д., Гонтаренко В.С., 1971; Кононов А.Г., 1976; Батраков А.Я., 1980; Рыжов Б.В., 1988).

К этиологическим факторам ряд исследователей относит условно патогенную и патогенную микрофлору и вирусы (Михайлов Н.Н. и соавт., 1980; Балашов Н.Г., 1972; Гречухин А.Н., 1980; Кремлев Е.П. и соавт., 1985; Радченков В.В. и соавт., 1988).

Кроме того, как к предрасполагающим, так и к этиологическим факторам некоторые авторы относят разбалансированность нервно-гормональной регуляции организма коров и, прежде всего, репродуктивных органов (Кононов Г.А., 1967; Давыдов В.У., 1983; Black W.C. et al., 1953), а также нарушение сократительной функции миометрия (Чирков В.А., 1975; Гавриш В.Г., 1988; Гришин И.И. и соавт., 1990).

Не случайно, что именно для лечения эндометритов коров предложены и продолжают предлагаться различные лекарственные средства и методы, включающие в себя химиотерапевтические, анестезирующие препараты и физические приемы и методы, такие как акупунктура, УВЧ, лазер и др. (Мартынов В.Г., 1966; Студенцов А.П., 1970; Зюбин И.Н. и соавт., 1980; Казеев Г.В. и соавт., 1983; Иноземцев В.П., 1995; Родина Ю.А., Давыдов В.У., 1998).

Обилие средств и методов, используемых для лечения коров, больных эндометритами, указывает на то, что среди них нет достаточно эффективных, недорогих и технологичных (удобных в применении).

Следует отметить, что широко используемая антибиотикотерапия с одной стороны дорога, экологически небезопасна для людей и не всегда эффективна из-за постоянной выработки устойчивости у микроорганизмов. Кроме того, антибиотики действуют лишь на патогенную микрофлору, т.е. на один из этиологических факторов заболевания, хотя сама по себе болезнь – полиэтиологична.

В то же время, как подчеркивает В.Д. Соколов (1991; 2002) при любом заболевании наибольшая терапевтическая эффективность достигается при воздействии на основные патологические мишени.

Использование физических методов сдерживается из-за отсутствия надежной и недорогой аппаратуры.

Поэтому разработка эффективного, политропного лекарственного средства для лечения коров, страдающих эндометритом, является актуальной задачей сегодняшней фармакологии.

Цель и задачи исследований. Целью работы явилось научное обоснование и разработка комплексного (политропного) препарата при эндометритах у коров, влияющего на большинство мишеней патологического процесса.

Для этого необходимо было решить следующие задачи :

1. Определить этиопатогенетические аспекты проявления послеродового эндометрита у коров.
2. Разработать рецептуру политропного лекарственного средства, воздействующего на большинство мишеней патологического процесса при эндометрите коров.
3. Исследовать токсико-биологические свойства разработанного препарата.
4. Испытать препарат в производственных условиях при лечении коров, больных послеродовым эндометритом.
5. Разработать нормативно-техническую документацию для представления в соответствующие ветеринарные органы.

Научная новизна работы. На основании этиопатогенетического анализа определены патологические мишени послеродового эндометрита у коров, разработана рецептура политропного лекарственного средства – «Пенообразующие маточные свечи» для фармакотерапии коров, больных эндометритами. Изучены токсико-биологические свойства препарата и установлена его безвредность для коров.

Практическая ценность. Отработаны дозы и схемы применения «Пенообразующих маточных свечей», изучены их лечебно-профилактические свойства при послеродовом эндометрите у коров, разработана нормативная документация, которая представлена в Ветбиофармсовет.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены на XI, XII, XIII и XIV Международных межвузовских научно-практических конференциях «Новые фармакологические средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург 1999, 2000, 2001 и 2002 г.г.).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ.

Реализация результатов исследований. Материалы диссертации использованы в хозяйствах Ленинградской и Мурманской областей,

Республике Беларусь и учебном процессе ряда сельскохозяйственных и ветеринарных вузов РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана и оформлена по общим правилам и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения.

Работа изложена на 120 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 4 рисунками и 20 таблицами. Список использованной литературы включает 238 наименований, в т.ч. 56 иностранных авторов.

На защиту выносятся научно-обоснованные рекомендации по применению нового отечественного политропного средства – «Пенообразующие маточные свечи» при послеродовом эндометрите у коров.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и методы исследований

Экспериментальные и клинические исследования проводили на кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургской Госветакадемии, в областной ветеринарно-бактериологической лаборатории и в животноводческих хозяйствах Ленинградской области, в течение 1996-2002 г.г. В этих целях использовали фармакологические, токсикологические, эпизоотологические, бактериологические, клинические, гематологические, морфологические, иммунологические методы исследований, которые провели на 95 белых мышках, 210 белых крысах, 30 кроликах и 20 морских свинках.

Клинические испытания ПМС провели в 5 животноводческих хозяйствах более чем на 1000 коровах.

Диагноз на послеродовый эндометрит устанавливали комплексно общепринятыми методами с учетом эпизоотологических и клинических данных, а также лабораторных исследований.

Изоляцию культур микроорганизмов из полости матки проводили на мясопептонном бульоне или агаре, среде Эндо и Китт-Тароцци и на некоторых других специальных средах. Выделяемые культуры идентифицировали по морфологическим, культуральным, биохимическим, серологическим и патогенным для белых мышей свойствам, используя определители микробов Р.А. Циона (1948), D. Bergey (1974).

Патогенность изолированных культур определяли на белых мышках, которым вводили подкожно по 0,3 мл смыва (с агара) той или иной культуры микроорганизмов.

При выяснении возможного адаптогенного (антистрессового) действия ПМС лабораторных животных стрессировали в шуттель-аппарате (2 ч, 110 колебаний/мин) с пероральным введением порошка препарата (подопытным

животным) и изотонического раствора (контрольным стрессированным животным).

Гематологические показатели определяли существующими методами в пробах крови: гематокритную величину при помощи центрифуги МНГ-8; число эритроцитов и лейкоцитов в 1 мм^3 подсчетом в камере Горяева; лейкограмму – по окрашенным мазкам крови по Романовскому-Гимза; количество гемоглобина – гемоглобинцианидным методом с помощью фотоэлектроколориметра (ФЭК-56М).

Из иммунобиологических показателей учитывали: содержание в крови белка, глюкозы, ионов калия, активность лизоцима, бета-лизинов, фагоцитарную активность и ряд других показателей, характеризующих состояние организма.

Состояние антиоксидантной защиты организма оценивали по активности каталазы крови по А.Н. Баху и С.В. Зубковой (Балаховский С.Д., 1956). Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови в тесте с 2-тиобарбитуровой кислотой.

Возможную токсичность препаратов определяли по тестам, изложенным в «Инструкции по проведению ветеринарно-токсикологических исследований стимуляторов роста сельскохозяйственных животных и гигиенической оценки продуктов животноводства» (1985), а также в «Методических указаниях по определению токсичных свойств препаратов», влияние на общее состояние организма, иммунологические показатели, различные виды обмена веществ, патологоморфологические данные и некоторые другие показатели, в т.ч. и возможное эмбиотропное действие.

Выявление возможного прогнозирования послеродовых эндометритов у коров провели по методике А.И. Буданцева (1983), основанной на способности парапротеинов и гамма-глобулинов агглютинировать в водном растворе йода и калия йодида.

Определение концентрации диоксидина в организме лабораторных животных и коров (молоко) проводили методом тонкослойной хроматографии, а антибиотиков и нитрофуранов – методом диффузии в агар с тест культурой L_2 .

Отдельные методические приемы представлены по ходу изложения материала диссертации.

Цифровые данные подвергнуты статистической обработке. Различия между относительными величинами оценены с помощью критерия Стьюдента, рассчитанного по формуле для относительных величин.

2.2. Эпизоотические и этиопатогенетические аспекты при эндометрите коров

Как показали наблюдения в течение 1998 – 2002 г.г. проведенные в 5-ти хозяйствах 3-х районов Ленинградской области, при клиническом исследовании 547 коров послеродовой эндометрит встречался во всех обследованных хозяйствах. Среди других патологий акушерско-гинекологического плана на долю эндометрита приходится 63,6 %, на втором месте по частоте случаев встречается субинволюция матки. 51,5 %. Характерно, что наибольшее количество коров, больных послеродовым эндометритом, мы регистрировали на фермах с наиболее высокой молочной продуктивностью, на которых заболело до 97,3 % обследованных животных. Наши данные согласуются с результатами А.Я. Батракова (1982), Б.В. Рыжова (1992) и других исследователей, сообщающими о более частых случаях возникновения послеродового эндометрита, именно у высокопродуктивных коров, что связано со снижением общих защитных сил организма.

Интересно и другое наблюдение. У большинства коров после задержания последа возникал эндометрит, тогда как при других патологиях таких, как родильный парез, персистентное желтое тело эндометрит

развивался не у всех животных. Что касается субинволюции матки, то она также регистрировалась не у всех коров, больных или переболевших эндометритами, как и эндометрит при субинволюции матки. Однако, более чем у 50 % больных коров наблюдались обе эти патологии одновременно.

При оценке иммунологического статуса здоровых коров и коров, больных эндометритом (табл. 1), установили, что после родов у всех животных достоверно увеличивалось в крови содержание лейкоцитов, глюкозы, повышалась активность лизоцима и БАС, что указывает на стрессовый характер самого процесса родов. Однако, если у здоровых животных эти показатели возвращались к исходным на 7 – 10 дни после отела, то у коров, больных эндометритом, они не уменьшались, а такие из них, как БАС и активность лизоцима, даже увеличивались. Одновременно с этим перед самым отелом и в последующем у коров, больных эндометритами, наблюдалась тенденция уменьшения Т- и В-лимфоцитов, а также резкое снижение в слизистой оболочке матки иммуноглобулина А, «ответственного» за устойчивость слизистых оболочек к инфекционным и аллергенным агентам.

Установили, что видовой состав изолированной микрофлоры из матки больных коров был неодинаковым у одних и тех же животных и зависел от сроков исследования (в первые дни заболевания и в период его развития с появлением гнойного экссудата). В первые дни выделяли, в основном, кишечную палочку и единичные колонии стафилококка, тогда как на 4 – 5 день заболевания кроме кишечной палочки изолировали золотистый стафилококк (27 % случаев), синегнойную палочку (7 % случаев), протей (3 % случаев). Наиболее частыми ассоциациями были: кишечная палочка + стафилококки; кишечная палочка + синегнойная палочка или протей.

Таблица 1

**Иммуно-биохимические показатели крови
клинически здоровых и больных эндометритом коров**

Показатели	Дни исследования		
	До отела (2 – 3 дня)	После отела (1 – 3 дня)	После отела (7 – 10 дней)
Клинически здоровые животные			
Общий белок, г/л	71,4 ± 2,3	69,5 ± 3,1	73,5 ± 2,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,7 ± 0,5	11,4 ± 0,7*	7,6 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	3,5 ± 0,09	5,9 ± 0,1 *	4,7 ± 0,09
БАС, %	57,3 ± 1,7	61,7 ± 2,4	59,4 ± 2,3
Активность лизоцима, %	15,5 ± 0,3	21,7 ± 0,9*	18,7 ± 0,3
Т-лимфоциты, %	37,3 ± 1,9	35,1 ± 2,3	39,7 ± 2,1
В-лимфоциты, %	27,8 ± 1,3	29,4 ± 1,7	25,6 ± 1,7
Больные животные			
Общий белок, г/л	65,7 ± 2,1	61,4 ± 2,7	71,5 ± 3,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,7 ± 0,3	13,7 ± 0,8 *	13,3 ± 0,5
Глюкоза, ммоль/л	3,7 ± 0,1	6,3 ± 0,2 *	5,1 ± 0,2 *
БАС, %	53,7 ± 3,1	61,3 ± 2,3	70,7 ± 3,4 *
Активность лизоцима, %	13,7 ± 0,8	23,4 ± 1,1 *	27,3 ± 2,1 *
Т-лимфоциты, %	31,2 ± 1,7	29,3 ± 2,7	21,5 ± 1,9 *
В-лимфоциты, %	23,5 ± 1,5	21,7 ± 1,3	19,7 ± 1,7

Монокультуры выделялись редко, в основном, кишечная палочка в начале заболевания.

При определении патогенности выделенных культур выяснили, что золотистый стафилококк и синегнойная палочка были наиболее патогенными (в 80 % случаев), протей в 50 % и кишечная палочка в 40 %. Из общего

количества выделенной микрофлоры более 50 % оказалось патогенной. Если же учесть, что в основном у больных коров изолировали ассоциации микроорганизмов, то этот показатель значительно возрастает. Полученные результаты в определенной степени согласуются с данными А.Я. Батракова (1989), Д.Н. Левкивского (1990), Г.А. Ноздрина и соавт. (1996), что подтверждает значение микробного фактора в этиопатогенезе послеродового эндометрита коров.

Изучение чувствительности выделенной микрофлоры к химиопрепаратам (тетрациклина гидрохлорид, неомицина сульфат, гентамицина сульфат, байтрил, диоксидин), проведенного методом серийных разведений, показало, что в отношении кишечной палочки и стафилококков наиболее активными были байтрил, неомицина сульфат и гентамицина сульфат. На протей действовали лишь гентамицина сульфат и диоксидин, а на синегнойную палочку – только диоксидин.

Установили, что использование реакции йодной агглютинации (РИА) для прогнозирования возникновения послеродового эндометрита имеет некоторую диагностическую ценность. Из положительно реагирующих коров (исследования проведены за 2 недели до отела, на 1-е и 3-и и на 7 - 9-е сутки после отела) заболело более 70 %. Несколько снижает диагностическую ценность РИА тот факт, что из отрицательно реагирующих коров заболело более 50 % животных. Полученные нами данные несколько расходятся с результатами Б.В. Рыжова (1988), который сообщает, что с помощью этого теста можно прогнозировать 90,6 % случаев заболевания.

2.3. Разработка и обоснование рецептуры пенообразующих маточных свечей

Из комбинированных лекарственных средств, которые обладали бы выраженным лечебным эффектом при эндометрите коров, выбрали

пенообразующие свечи. Учитывая некоторые негативные моменты существующих маточных свечей, разработали новую их рецептуру.

При разработке рецептуры пенообразующих маточных свечей (ПМС), которая проведена совместно с АОЗТ «НИИВФ Эврика», мы исходили прежде всего из этиопатогенетических процессов, протекающих при послеродовом эндометрите, "выбрав" основные патологические мишени данного процесса, это: микробный фактор, воспаление – токсины и угнетение миометрия. Кроме того, в состав рецептуры включили пенообразующие компоненты, формообразующую основу и вещества, обеспечивающие технологический процесс изготовления свечей. Основные компоненты ПМС – диоксидин (антимикробное средство), метилурацил (противовоспалительное и регенерирующее средство), поливинилпирролидон, азросил (адсорбенты, детоксиканты и формообразующая основа), кислота лимонная, натрий двууглекислый (пенообразующая основа и активатор миометрия).

В лабораторных условиях ПМС получали, используя 2 существующих технических приема: прессование и отлив (нагретой расплавленной массы). При этом были отработаны наиболее оптимальные стадии приготовления свечей, включающие 7 технологических этапов.

2.4. Фармако-токсикобиологическая оценка пенообразующих маточных свечей

Перед применением свечей в клинике определили их фармакологические и токсикологические параметры.

Фармакологические параметры включали : изучение антимикробной, иммуностимулирующей, адаптогенной активности и пенообразующих свойств. Исследовали субстанцию и свечи (прессованные и отлитые).

Антимикробную активность оценивали по диоксидину. Установили, что активность диоксида, содержащегося в субстанции и в свечах,

приготовленных методом прессования, по отношению к кишечной палочке и золотистому стафилококку не уменьшилась, а даже наблюдалось некоторое увеличение, что можно объяснить дополнительным антимикробным действием кислоты лимонной и натрия гидрокарбоната. Причем результаты антимикробной активности диоксидина совпали при исследовании двумя методами (метод серийных разведений и метод временного контакта). Одновременно с этим отметили, что активность диоксидина в свече, полученной методом отлива была несколько меньше, чем в прессованной свече, и была такой же, как в стандартном растворе диоксидина. Тем не менее, для дальнейших исследований свечи изготавливали методом прессования.

Иммуностимулирующие свойства ПМС определяли косвенно, используя изучение ростостимулирующих свойств субстанции ПМС (табл. 2), а также по влиянию на некоторые иммунобиохимические показатели белых мышей и белых крыс. Выяснили, что субстанция ПМС, примененная белым мышам в дозах 1; 2,5 и 5 мг/кг (по диоксидину), проявляла ростостимулирующее действие. Наибольший ростостимулирующий эффект наблюдался при дозе 1 мг/кг и составлял 106 % за 10 дней назначений препарата. При назначении препарата в дозах 2,5 и 5 мг/кг прирост живой массы, по сравнению с контрольными животными, составил 103 %.

Таблица 2

Влияние различных доз субстанции ПМС на прирост массы белых мышей

Доза препарата, мг/кг	Количество мышей	Средняя масса, г		Прирост массы	
		начальная	конечная	г	%
1,0	10	9,4 ± 0,3	18,7 ± 0,6	9,3 ± 0,4	106
2,5	10	9,6 ± 0,5	18,8 ± 0,8	9,2 ± 0,2	103
5,0	10	9,5 ± 0,4	18,7 ± 0,3	9,2 ± 0,2	103
контроль	10	9,5 ± 0,3	18,2 ± 0,5	8,7 ± 0,3	100

Применение субстанции ПМС белым крысам в дозах 1 и 5 мг/кг (по диоксидину) на протяжении 5 дней подряд активировало обмен веществ у животных – повышалось содержание общего белка, активность лизоцима, бактерицидная активность сыворотки крови, количество лейкоцитов, что косвенно может указывать на повышение защитных сил организма, так же как и ростостимулирующие свойства препарата.

Для подтверждения этих предположений в следующем опыте изучили на кроликах возможные адаптогенные свойства ПМС и установили, что все изученные показатели претерпевали при стрессе значительные изменения. Через 30 мин после стрессирования в крови животных резко увеличивалось содержание глюкозы, ионов калия, МДА, лейкоцитов и активность лизоцима. В крови контрольных (стрессированных животных) достоверное повышение этих показателей регистрировали на протяжении суток, а для ионов калия на протяжении трех суток. В группе животных, которым предварительно вводили субстанцию ПМС увеличение этих медиаторов стресса наблюдали лишь в первые 30 мин после стрессирования. Это указывает на то, что препарат проявляет антистрессовое (адаптогенное) действие.

Полученные результаты - ростостимулирующее и адаптогенное действие препарата, а так же активация некоторых иммуно-биохимических показателей, дают основание заключить, что ПМС обладают антистрессовым и иммуностимулирующим действием, поскольку по данным Н.Л. Андреевой (1993) эти показатели, как правило, коррелируют с общей устойчивостью организма к воздействию патогенных агентов.

При определении пенообразующих свойств ПМС установили, что одна свеча образовала от 0,5 до 0,7 дм³ пены, которая удерживалась в течение 30 – 45 мин, постепенно уменьшаясь.

Опыты по выяснению возможных токсикологических эффектов ПМС показали, что препарат не проявлял раздражающего, алергизирующего действия как в оптимально предполагаемой дозе – 1 мг/кг (по диоксидину),

так и увеличенной в 2,5 и 5 раз, не влиял (не изменял) гематологические показатели крови белых крыс при месячном назначении. В то же время при дозе препарата 10 мг/кг наблюдалось некоторое уменьшение содержания гемоглобина и увеличение лейкоцитов.

Одновременно с этим установили, что субстанция ПМС, примененная белым крысам в первые 7 дней беременности в оптимальной и двойной дозе не проявляла как эбриотоксического, так и тератогенного действия, поскольку полученные показатели, по эмбриональной смертности плодов и изменений костей скелета практически не отличались от таковых контрольных животных. На основании этого можно заключить, что ПМС в предлагаемой оптимальной и удвоенной дозах не обладает эмбриотропным действием.

2.5. Производственные испытания пенообразующих маточных свечей

Перед проведением клинических испытаний ПМС, их испытывали предварительно на безвредность (токсичность) непосредственно для коров на ограниченном поголовье. В этих целях ПМС сравнивали с экзутером. Трём коровам ввели по 3 суппозитория ПМС, а трём другим – по 3 суппозитория экзутер. Через один час после внутриматочного введения ПМС как и при дальнейшем наблюдении в течение 24 часов состояние коров не отличалось от контрольных животных, тогда как у одной коровы, которой был введен экзутер уже через 45 – 50 мин были замечены признаки отравления : беспокойство, обильное слюнотечение, усиление перистальтики кишечника, диарея.

При определении выделения диоксида с молоком коров установили, что при дозе 3 свечи ПМС на одно введение препарат регистрировали в молоке в виде следов, причем только в первые сутки после введения. При

введении одной свечи (однократно и трехкратно с промежутками в 1 день) диоксидин не был обнаружен в молоке.

Иную картину наблюдали при назначении экзутера. При дозе 3 таблетки на животное неомицин регистрировали в молоке коров в течение суток в пределах нескольких мкг/мл (0,25 – 0,6) и в виде следов препарата на протяжении последующих 2-х суток. При введении одной таблетки экзутера (или по одной таблетке через день) антибиотик регистрировали в молоке на протяжении 36 часов, т.е. в течение всего срока назначения препарата.

Таким образом, токсико-биологические исследования, проведенные непосредственно на коровах показали практическую безвредность применения ПМС в тройной дозе и то, что эти суппозитории выгодно отличаются от экзутера как по безвредности для организма животного, так и в экологическом аспекте.

Лечебную и лечебно-профилактическую эффективность ПМС изучили при послеродовых эндометритах различного генеза у коров в нескольких хозяйствах Ленинградской области. ПМС сравнивали с импортным средством – экзутером и фуразолидоновыми свечами отечественного производства. Предварительно отработали дозы и схемы применения препарата при катаральном и гнойно-катаральном эндометрите. Установили, что эффективность ПМС практически не зависела от количества введенных в матку свечей при катаральном эндометрите. При этом наиболее эффективным оказалось трехкратное введение с промежутком в 1 – 2 дня (эффективность 91 – 96 %).

При гнойно-катаральном эндометрите эффективность лечения зависела от количества введенных свечей (более высокая эффективность наблюдалась при одновременном введении двух свечей) и кратности назначения препарата. Трехкратное применение ПМС с промежутком в 1 – 2 дня оказалось наиболее эффективным. Эффективным оказалось и ежедневное введение 1 – 2 свечей ПМС на протяжении 3 – 4 дней подряд.

Широкое испытание препарата провели в хозяйствах, сравнивая ПМС с экзутером и фуразолидоновыми суппозиториями. Препараты назначали : ПМС – по 1-ой свече 3 – 4 , реже 5 дней; экзутер – 2 - по 2-е таблетки 3 – 5 дней подряд; фуразолидоновые свечи – по 1 –2 на введение на протяжении 5 – 7 дней.

В первом опыте ПМС применили 153 коровам, экзутер – 151, фуразолидоновые – 95 животным (табл. 3). Оказалось, что из 3-х примененных препаратов наиболее эффективными оказались ПМС, при их назначении в первые 5 дней выздоровело 91,2 % больных, при назначении экзутера – 83,4 % и при назначении фуразолидоновых свечей – 75,75 %.

При этом, при лечении экзутером на одно животное затрачено в среднем 8 таблеток, свечей - 6 и ПМС только 4.

ПМС и экзутер оказались эффективными в качестве средств профилактирующих задержание последа и послеродовые эндометриты, когда их вводили коровам сразу после родов. Так, например, при назначении ПМС задержание последа наблюдалось лишь у 9,3 %, а эндометриты у 14 % коров; при использовании экзутера эти показатели составляли соответственно 10 и 15 % и при введении фуразолидоновых свечей – 23 и 33 %. В контрольной группе задержание последа наблюдалось у 37 % и эндометриты у 82 % коров.

Примерно аналогичные результаты получили и при использовании ПМС в других хозяйствах области.

Одновременно с этим отметили, что при назначении ПМС сократилась продолжительность бесплодия и большее количество коров оплодотворено при первом осеменении.

Таким образом, на основании экспериментальных исследований и клинических испытаний можно заключить, что ПМС практически безвредны для лабораторных и с/х животных, обладают лечебно-профилактической эффективностью при послеродовых эндометритах коров. При этом препарат оказался не только эффективнее экзутера и фуразолидоновых свечей, но и менее опасным в экологическом плане.

Таблица 3

Лечебная эффективность препаратов при эндометритах коров

Наименование препарата	Кол-во жив-х	Выздоровело в течение				Перешло в хроническую форму	
		До 5 дней		до 10 дней			
		Кол-во голов	%	Кол-во голов	%	Кол-во голов	%
ПМС	153	107	70,0	28	21,2	18	8,8
Экзутер	151	101	66,8	25	16,6	25	16,6
Фуразолидоновые свечи	95	60	63,25	12	12,5	23	24,25

3. ВЫВОДЫ

1. Отмечено широкое распространение послеродового эндометрита у коров в хозяйствах Ленинградской области с охватом - 85 % поголовья коров и установлено, что при заболевании животных снижается иммунологическая защита организма (уменьшение Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулина А) и резко увеличивается количество патогенной микрофлоры, выделяемой из матки больных животных.

2. Разработаны пенообразующие маточные свечи для лечения и профилактики послеродового эндометрита у коров с учетом воздействия на большинство мишеней патологического процесса.

3. Пенообразующие маточные свечи проявляют антимикробное, противовоспалительное, иммуностимулирующее, адаптогенное и активизирующее миометрий действие.

4. Токсико-биологическая оценка препарата показала его практическую безвредность для лабораторных и с/х животных.

5. Пенообразующие маточные свечи оказались значительно эффективнее фуразолидоновых свечей и растворов антибиотиков при

лечения коров, больных послеродовым эндометритом и не уступают, а в ряде случаев превосходят лечебно-профилактическое действие импортного суппозитория – экзутера.

6. Использование пенообразующих маточных свечей с лечебной и профилактической целью увеличивает количество коров, оплодотворенных при первом осеменении, и уменьшает продолжительность бесплодия животных по сравнению с другими препаратами, применяемыми для этой цели.

7. Разработано временное наставление по применению пенообразующих маточных свечей в животноводстве и техническая документация для промышленной наработки препарата.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

Материалы диссертации вошли :

1. Временное наставление по применению пенообразующих маточных свечей в ветеринарии (находятся на рассмотрении в Ветфармсовете, 2002).

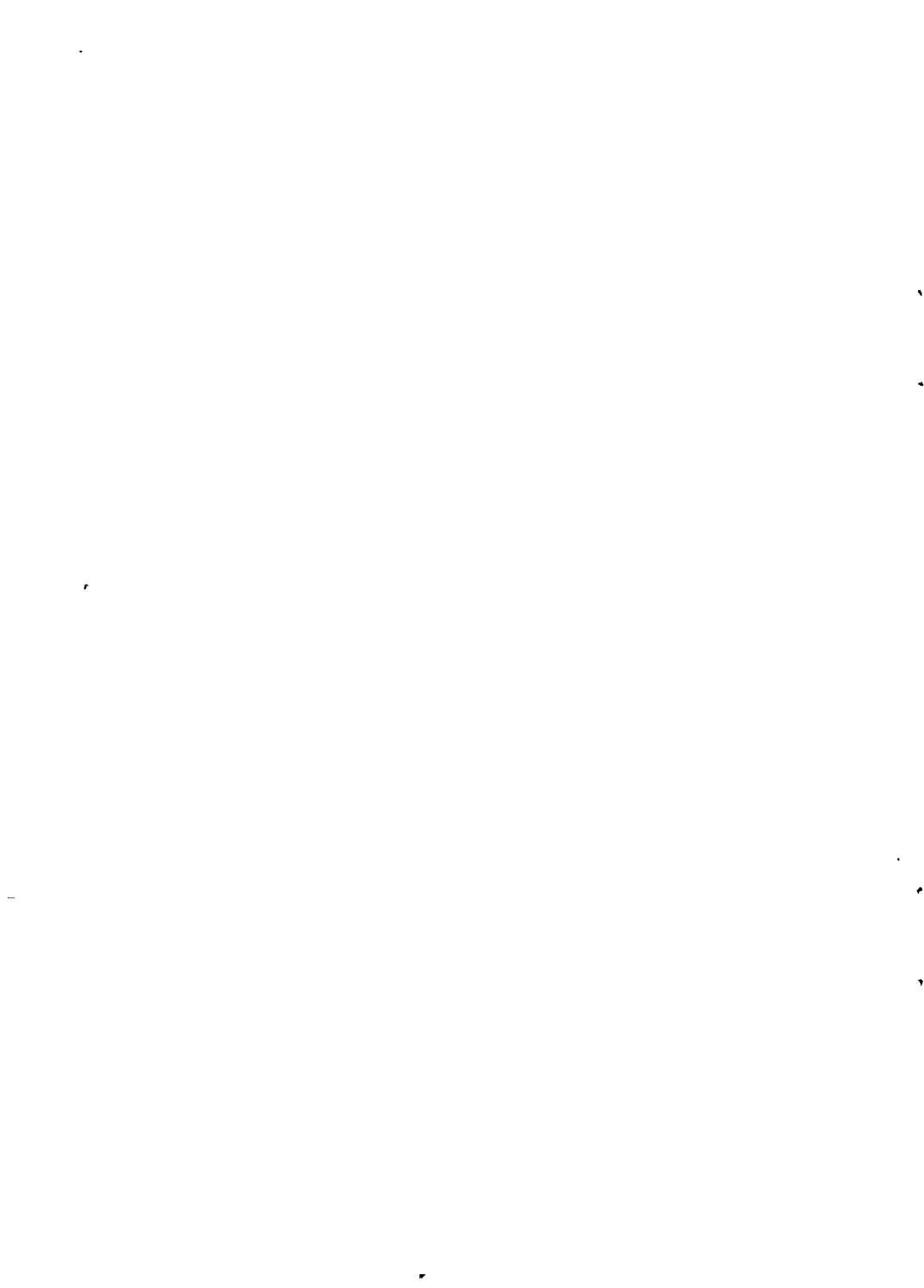
2. Технические условия на препарат. – пенообразующие маточные свечи в ветеринарии (представлены в Ветфармсовет и переданы на фармацевтический завод – Фармакон, 2002).

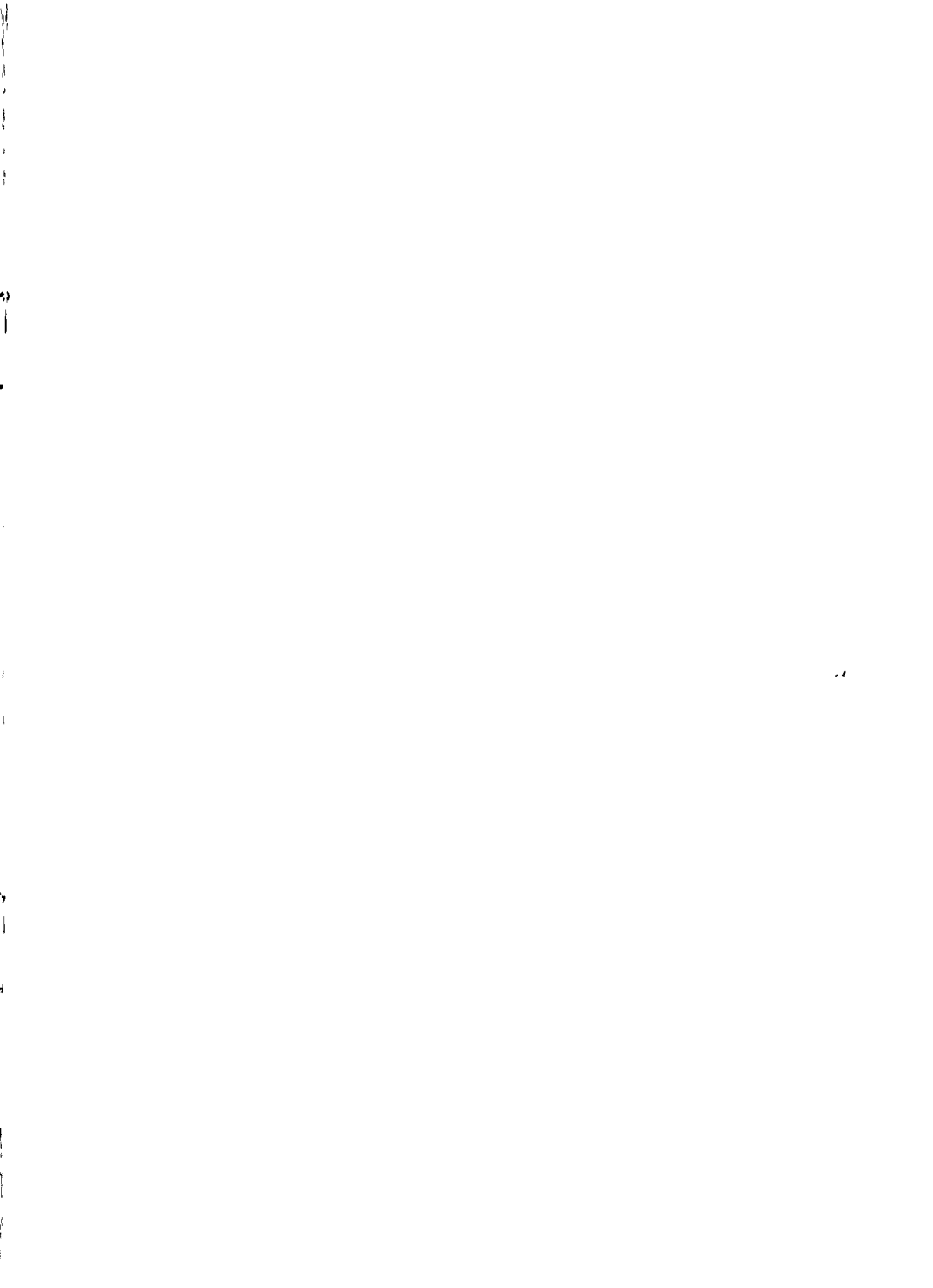
3. Методические указания по клинической фармакологии (СПб, 1998), которые используются в учебном процессе Санкт-Петербургской госветакадемии, Московской госакадемии ветеринарной медицины и биотехнологии, Новосибирского ГАУ и Курской ГСХА.

5. СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Соколов А.В., Абакумова Т.В., Гребен А.А.
Средство при эндометритах у коров // Материалы 11-й

- межгосударственной межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб., 1999. – С. 29.
2. Гребе А.А. Токсико-биологические исследования нового противозндоометритного препарата // Материалы 11-й межгосударственной межвузовской научно-практической конференции «Новые лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 1999. – С. 81.
 3. Гребе А.А. Сравнительная оценка антиэндометритных средств // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». – СПб., 1999. - № 7. – С. 9.
 4. Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Иноземцев В.П., Гребе А.А., Тихомиров А.А., Меринова М.В. Разработка и повышение эффективности гинекологических средств // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». – СПб., 1999. - № 7. – С. 29-30.
 5. Андреева Н.Л., Иноземцев В.П., Гребе А.А. Повышение эффективности пенообразующих маточных свечей // Материалы 12-й международной межвузовской научно-практической конференции «Новые лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2000. – С. 65-66.
 6. Гребе А.А. Отечественные противозндометритные суппозитории // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». – СПб., 2001. - № 9. – С. 6.
 7. Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Войтенко В.Д., Гребе А.А., Тихомиров А.А., Федотова Ю.А. Противозндометритные средства // Материалы 13-й международной межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб., 2001. – С. 37-38.
 8. Гребе А.А. Влияние ПМС на микробный пейзаж матки при эндометритах у коров // Материалы 14-й международной межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб., 2002. – С. 66.





17281

17281