

ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ХИНОЗОЛА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КОРОВ

Ю.Г. Попов, доктор ветеринарных наук

Н.Н. Горб, кандидат ветеринарных наук

Новосибирский государственный аграрный университет

E-mail: akusherstvo_btr@mail.ru

Ключевые слова: Хинасепт-гель, хинозол, корова, акушерско-гинекологические заболевания, воспаление матки, лечение послеродовых заболеваний, профилактика послеродовых заболеваний, токсикологические исследования.

Реферат. Представлены результаты исследования препарата, предназначенного для лечения и профилактики послеродовых заболеваний матки воспалительного характера у коров, на основе хинозола – Хинасепт-гель. Приведены результаты токсикологического исследования, изучения антимикробной активности препарата, его влияния на гематологические показатели, естественную резистентность, показана профилактическая и терапевтическая эффективность Хинасепт-геля. Установлено, что препарат оказывает комплексное лечебное воздействие, показывая высокий профилактический (85,2 %) и лечебный (96,4 %) эффект, сопровождающийся улучшением показателей воспроизводства скота. Лекарственное средство не оказывает токсического воздействия на животных в терапевтических дозах, не обладает аллергизирующим и сенсибилизирующим действием, не раздражает слизистую оболочку матки, нормализует основные гематологические и иммунологические показатели в течение 15 дней с начала его использования.

A QUINOSOL-BASED DRUG FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF POSTPARTUM COMPLICATIONS IN COWS

Y.G. Popov, Doctor of Veterinary Sciences

N.N. Gorb, Ph.D. in Veterinary Sciences

Novosibirsk State Agrarian University

Keywords: Hinasept-Gel, quinazol, cow, obstetric-gynecologic diseases, uterine inflammation, treatment of postpartum diseases, prevention of postpartum diseases, toxicology tests.

Abstract. The paper presents the study results of a drug designed to treat and prevent postpartum uterine inflammatory diseases in cows based on quinazoline - Hinasept-gel. The authors used the results of a toxicological study, the study of antimicrobial activity, its study of hematological parameters, natural resistance, and the identification of the prophylactic and therapeutic efficacy of Hinasept-gel. The authors also found that the drug has a complex therapeutic effect, showing a high preventive (85.2%) and therapeutic (96.4%) effect, accompanied by improved livestock reproduction. In addition, the drug does not have a toxic effect on animals in therapeutic doses, does not have an allergenic and sensitizing impact, and does not irritate the uterine mucosa. Also, the medicine normalizes the main hematological and immunological parameters within 15 days of its use.

Послеродовые акушерско-гинекологические заболевания у коров широко распространены по всей территории Российской Федерации и за рубежом [1–5]. Наиболее часто регистрируют воспалительные заболевания матки, особенно острый послеродовой катарально-гнойный эндометрит [6, 7]. Заболевание чаще отмечают на предприятиях, где отсутствует активный моцион, роды проходят в условиях коровника, а акушерская помощь оказывается без соблюдения правил асептики и антисептики [8]. Для профилактики и лечения послеродовых заболеваний у коров применяют комплекс антимикробных, противовоспалительных, утеротонических

средств [9, 10]. При этом особый акцент делается на антимикробные препараты, хотя их применение может представлять опасность для человечества в связи с ростом устойчивости к ним микрофлоры [11].

Учитывая актуальность проблемы, мы совместно с ЗАО «Росветфарм» (п. Краснообск Новосибирской области) разработали и провели доклинические и клинические исследования комплексного препарата Хинасепт-гель, предназначенного для профилактики и лечения воспалительных процессов в матке у коров в послеродовой период.

Хинасепт-гель представляет собой прозрачную жидкость светло-желтого цвета вязкой консистенции. Действующее вещество препарата – хинозол (производное 8-оксихинолона) – обладает в отношении большинства вегетативных форм микроорганизмов выраженным антимикробным действием, а также противогрибковым, противопротозойным и кровоостанавливающим [12]. Устойчивость микроорганизмов к хинозолу развивается медленно [13]. Вспомогательные компоненты препарата положительно влияют на слизистую оболочку матки, оказывая противовоспалительный эффект, ускоряя регенерацию слизистой оболочки. Применять Хинасепт-гель коровам рекомендуется внутриматочно для профилактики послеродовых патологий в дозе 50 мл, для лечения – в дозе 100 мл 2 раза в день.

Целью нашей работы явилось изучение токсикологических параметров препарата, его антимикробной активности, лечебной эффективности и влияния на организм больных животных.

Токсикологические исследования проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [14].

Острую токсичность Хинасепт-геля исследовали на белых беспородных мышах и крысах, которым препарат вводили перорально однократно. Дозирование осуществляли по действующему веществу – хинозолу, содержание которого в 1 мл препарата составляло 2 мг. Расчетным путем определяли параметры токсичности Хинасепт-геля. Для мышей МПД – 1200, ЛД₁₀₀ – 2000, расчетная ЛД₅₀ – 1677 мг/кг массы тела; для крыс расчетная ЛД₅₀ – 1662 мг/кг массы тела. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [15] Хинасепт-гель относится к веществам 3-го класса опасности.

Аллергенные и сенсибилизирующие свойства препарата определяли методом эпикутаных аппликаций на морских свинках. При нанесении Хинасепт-геля на их кожные покровы местных патологических реакций (болезненность, отек, гиперемия и др.) не регистрировали. С 5-го по 10-й дни опыта отмечали интенсивный рост шерсти на выстриженных участках. Физиологический раствор натрия хлорида, введенный внутривенно на месте аппликации препарата, рассасывался в течение $55,0 \pm 2,5$ мин, что характерно для кожи с нормальной капиллярной проницаемостью.

Влияние Хинасепт-геля на слизистые оболочки изучали на кроликах, которым препарат вводили в конъюнктивальный мешок однократно в разведениях 1 : 1, 1 : 5 и 1 : 10. Через 2 ч после закапывания препарата и в последующие 2 дня изменений на конъюнктиве, роговице и склере не было.

Эмбриотоксическое и тератогенное действие Хинасепт-геля выявляли на базе вивария СФНЦА СО РАН. Использовали половозрелых самцов и самок крыс линии Вистар по 10 голов в группе. Установили, что препарат при однократном введении в дозе 50 мг/кг массы тела на 11, 12, 13 и 14-й дни беременности не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием на эмбрионы крыс.

Влияние Хинасепт-геля на слизистую оболочку влагалища коров изучали в клинике сельскохозяйственных животных Новосибирского ГАУ и на базе ОАО ПЗ «Учхоз Тулинское». В опыте было 12 клинически здоровых коров, прошедших гинекологическое обследование. Реакцию вагинально-цервикальной слизи определяли с помощью универсальной индикаторной бумаги, показатель ее pH составил 6,6 – 7,6. Для оценки действия Хинасепт-геля на орга-

низм здоровых коров проводили исследования крови и сыворотки крови на спектроанализаторе Infrapid-61. Препарат при введении во влагалище коров в терапевтической и трехкратной терапевтической дозах в течение 5 дней не оказывал негативного действия на клинико-гематологический статус их организма и слизистую оболочку влагалища.

Антимикробное действие препарата изучали на базе лаборатории СФНЦА СО РАН методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием лунок иммунологического планшета. Начальное разведение – 2 мг/мл (содержание хинозола в препарате). В качестве тест-микробов использовали полевые штаммы *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus albus*, выделенные из вагинально-цервикальной слизи коров с воспалениями матки и влагалища. Хинасепт-гель проявлял высокую антимикробную активность в отношении использованных тест-микробов. Наибольшую чувствительность показали штаммы *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*, минимальная бактериостатическая концентрация Хинасепт-геля для которых составила 0,0039 и 0,0015 мг/мл соответственно.

Профилактическую и лечебную эффективность Хинасепт-геля испытывали в условиях сельскохозяйственных организаций Новосибирской области в 2015 – 2018 гг. на коровах с осложненным отелом в анамнезе и задержавшимся последом.

Животным опытных групп (n = 1300) с профилактической целью Хинасепт-гель применяли внутриматочно в дозе 50 мл 1 раз в день 2 – 3 дня, а при развитии воспалительного процесса – в дозе 100 мл 1 раз в день в течение 3 – 5 дней. Коров контрольных групп (n = 873) лечили по схемам, применяемым в сельскохозяйственных организациях, препараты вводили внутриматочно. Подопытным животным также вводили окситоцин в дозе 40 – 60 ЕД 2 раза в день на протяжении 3 – 5 дней (табл. 1).

Таблица 1

Лечебно-профилактическая эффективность Хинасепт-геля при патологиях послеродового периода у коров

Therapeutic and prophylactic efficacy of Hinasept-gel for pathologies of postpartum period in cows

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	гол.	%	гол.	%
Количество животных в группе	1300	100	873	100
Из них заболело эндометритами	193	14,8	293	33,6
Вылечено из числа заболевших	186	96,4	222	75,8
Продолжительность сервис-периода, дней	46,3±3,4		66,5±5,5	
Плодотворно осеменено в первую охоту	101	54,3	95	42,8
Плодотворно осеменено во вторую охоту	63	33,9	69	31,1

Результаты проведенных исследований показали, что Хинасепт-гель по сравнению с традиционными средствами в группах риска обеспечивал высокий профилактический эффект (85,2 % против 66,4 в контроле). При лечении подопытных коров с послеродовыми воспалительными процессами выздоровление наступило в 96,4 % случаев, контрольных – лишь в 75,8 %. Хинасепт-гель сокращал сервис-период в среднем на 20 дней и обеспечивал высокую степень оплодотворяемости в первую-вторую охоту (88,2 %).

Для изучения влияния препарата на ряд гематологических и иммунологических показателей коров было сформировано две группы по 10 голов в каждой. Коровам опытной группы с клинически выраженным послеродовым эндометритом применяли Хинасепт-гель в дозе 100 мл 1 раз в день в течение 4 дней. В контроле были коровы с нормальным течением родов, которым лечение не требовалось. У всех животных перед началом опыта, а также на 5-й и 15-й дни брали кровь с последующим исследованием на спектроанализаторе Infrapid-61. Полученные

результаты обрабатывали математическими методами. Гематологические показатели животных обеих групп на протяжении опыта оставались в пределах физиологических норм, хотя и достоверно различались ($P < 0,05$). По мере выздоровления указанные различия исчезали, и к 15-му дню их не отмечали (табл. 2).

У коров с острым послеродовым эндометритом наблюдали достоверное снижение показателей лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов. В процессе их выздоровления эти параметры нормализовались и достоверно не отличались к 15-му дню от контрольных.

Таким образом, применение Хинасепт-геля с лечебной целью при острых воспалительных заболеваниях матки способствует нормализации гематологических и иммунологических показателей больных животных.

Таблица 2

Влияние Хинасепт-геля на гематологические и иммунологические показатели коров с воспалительными заболеваниями матки

Effect of Hinasept-gel on hematological and immunological parameters of cows with inflammatory uterine diseases

Показатели	До начала опыта		На 5-й день		На 15-й день	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,47±0,34*	6,25±0,18	5,84±0,22*	6,31±0,16	6,15±0,26	6,27±0,21
Лейкоциты, $10^9/л$	11,17±1,22*	7,31±0,35	10,23±0,96*	7,24±0,40	8,01±0,73	7,37±0,31
Щелочной резерв, мг%	43,51±1,87*	55,61±1,13	48,66±1,52*	53,54±1,34	52,81±1,32	54,03±1,05
Гемоглобин, г/л	110,10±2,40*	118,40±3,10	112,30±2,90	117,50±3,50	115,50±3,20	118,60±2,80
Общий белок, г/л	73,30±1,40*	79,10±0,80	74,70±1,10*	80,00±0,90	77,50±1,20	79,40±1,30
Альбумины, %	39,30±0,80*	46,60±1,00	42,70±1,20*	47,10±0,90	46,10±1,00	46,50±1,10
α -глобулины, %	11,80±0,20*	14,50±0,50	12,70±0,30*	14,80±0,30	14,60±0,20	14,40±0,40
β -глобулины, %	12,40±0,40*	13,30±0,20	12,80±0,20	13,10±0,50	13,00±0,30	13,20±0,40
γ -глобулины, %	37,20±0,70*	26,30±0,40	31,70±0,60*	25,80±0,50	27,10±0,50	26,60±0,30
Лизоцимная активность сыворотки крови, %	8,35±0,43*	10,64±0,68	9,38±0,52*	10,91±0,34	11,56±0,44	11,33±0,70
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	55,85±1,05*	68,41±2,14	58,97±1,67*	66,35±1,81	64,54±2,04	67,20±2,32
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	68,57±2,14*	54,36±3,18	61,35±3,22	56,11±4,15	56,51±1,89	54,47±4,24

* $P < 0,05$.

Таким образом, Хинасепт-гель, обладая антимикробным, противогрибковым, противопаразитарным и кровоостанавливающим действием, оказывает комплексное лечебное воздействие на организм больных коров, имеет высокий профилактический (85,2 %) и лечебный (96,4 %) эффект. Лекарственное средство в рекомендованных дозах не оказывает на животных токсического воздействия, не обладает сенсibilизирующим и алергизирующим действием, не раздражает слизистую оболочку репродуктивного тракта, в течение 15 дней с начала его использования нормализует основные гематологические и иммунологические показатели у коров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коба И.С., Решетка М.Б., Дубовикова М.С. Распространение острых и хронических эндометритов у коров в сельскохозяйственных организациях Краснодарского края // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 2 (136). – С. 103–106.
2. Pascottini O. B., Opsomer G. Postpartum uterine diseases in dairy cows: a review with emphasis on subclinical endometritis // *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. – 2016. – Т. 85, N 6. – P. 378–385.
3. Gilbert R.O. Management of reproductive disease in dairy cows // *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. – 2016. – Т. 32, N 2. – P. 387–410.
4. Incidence of Reproductive Disorders in Cattle and Buffalo under Field Conditions in Eastern Plain Zone of Uttar Pradesh / H.C.V. Ashoo [et al.] // *The Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*. – 2020. – Т. 16, N 1. – P. 66–69.
5. Manríquez D., Velez J., Pinedo P.J. Incidence and risk factors for reproductive disorders in organic certified dairies // *Journal of Dairy Science*. – 2020. – Т. 103, N 11. – P. 10797–10808.
6. Сравнительная оценка схем лечения послеродового эндометрита коров / Л.А. Вольф, А.А. Жерносенко, Н.В. Шульгин, К.И. Петров // Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования: сб. ст. по материалам XLVII студ. междунар. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 35–40.
7. Разработка и использование антибактериальных препаратов для повышения репродуктивной способности коров и свиноматок / Г.Ф. Медведев, Н.И. Гавриченко, О.Н. Кухтина [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия аграрных наук. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 99–106.
8. Calving difficulty influences rumination time and inflammatory profile in Holstein dairy cows / L.M.E. Mammi [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2020.
9. Блинова А.В. Сравнение эффективности разных схем лечения послеродового острого гнойно-катарального эндометрита у коров // Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве: сб. материалов конф. – 2018. – С. 140–144.
10. Лечение и профилактика акушерско-гинекологических заболеваний коров: метод. рекомендации / Новосиб. гос. аграр. ун-т. Ин-т вет. медицины; сост.: Ю.Г. Попов, В.А. Напримеров, О.Н. Довгулёва. – Новосибирск, 2009. – 27 с.
11. Lima F.S. Recent advances and future directions for uterine diseases diagnosis, pathogenesis, and management in dairy cows // *Animal Reproduction*. – 2020. – Т. 17, N 3.
12. Melhorn S., Staubach P. Ersatz für Chinolinol gesucht und gefunden // *Der Hautarzt*. – 2019. – Т. 70, N 4. – P. 315–318.
13. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. – М., 1999. – 350 с.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина. – 2005. – 832 с.
15. ГОСТ 12.1.007 – 76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – М.: Стандартинформ, 2007.

REFERENCES

1. Koba I.S., Reshetka M.B., Dubovikova M.S., *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2016, No.2 (136), pp. 103–106. (In Russ.)
2. Pascottini O. B., Opsomer G. Postpartum uterine diseases in dairy cows: a review with emphasis on subclinical endometritis, *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2016, Vol. 85, No. 6, pp. 378–385.
3. Gilbert R.O. Management of reproductive disease in dairy cows, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2016, Vol. 32, No. 2, pp. 387–410.
4. Ashoo H.C.V. et al. Incidence of Reproductive Disorders in Cattle and Buffalo under Field Conditions in Eastern Plain Zone of Uttar Pradesh, *The Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 2020, Vol. 16, No. 1, pp. 66–69.
5. Manríquez D., Velez J., Pinedo P.J. Incidence and risk factors for reproductive disorders in organic certified dairies, *Journal of Dairy Science*, 2020, Vol. 103, No. 11, pp. 10797–10808.

6. Vol'f L.A., Zhernosenko A.A., Shul'gin N.V., Petrov K.I., *Nauchnoe soobshchestvo studentov. Mezhdisciplinarnye issledovaniya* (Scientific community of students. Interdisciplinary research), Proceedings of the XLVII Student International Scientific and Practical Conference, 2018, pp. 35–40. (In Russ.)
7. Medvedev G.F., Gavrichenko N.I., Kuhtina O.N. [i dr.], *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya agrarnykh nauk*, 2016, Vol. 1, No. 3, pp. 99–106. (In Russ.)
8. Mammi L.M.E. et al. Calving difficulty influences rumination time and inflammatory profile in Holstein dairy cows, *Journal of Dairy Science*, 2020.
9. Blinova A.V. *Ekologo-biologicheskie problemy ispol'zovaniya prirodnkh resursov v sel'skom hozyajstve* (Ecological and biological problems of the use of natural resources in agriculture), Proceedings of the Conference, 2018, pp. 140–144. (In Russ.)
10. Popov Yu.G., Naprimerov V.A., Dovgulyova O.N. *Lechenie i profilaktika akushersko-ginekologicheskikh zabolevanij korov: metod. rekomendacii* (Treatment and prevention of obstetric and gynecological diseases of cows: method. recommendations), Novosibirsk, 2009, 27 p.
11. Lima F.S. Recent advances and future directions for uterine diseases diagnosis, pathogenesis, and management in dairy cows, *Animal Reproduction*, 2020, Vol. 17, No. 3.
12. Melhorn S., Staubach P. Ersatz für Chinolinol gesucht und gefunden, *Der Hautarzt*, 2019, Vol. 70, No. 4, pp. 315–318.
13. Krylov Yu.F., Bobyrev V.M. *Farmakologiya* (Pharmacology), Moscow, 1999, 350 p.
14. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* (Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances), Moscow: Medicina, 2005, 832 p.
15. GOST 12.1.007 – 76. SSBT. Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti (GOST 12.1.007 – 76. SSBT. Harmful substances. Classification and general safety requirements), Moscow: Standartinform, 2007.