

ТРАНСДЕРМІН – НОВИЙ ПРОТИМАСТИТНИЙ ЙОДОВМІСНИЙ ПРЕПАРАТ

Роман Л. Г.

Одеська дослідна станція ННЦ «ІЕКВМ», м. Одеса, Україна, e-mail: liliyaroman@mail.ru

В статті наведені дані щодо вивчення, місцевої дії, впливу на молочну залозу протимікробної дії та терапевтичної ефективності нового протимаститного йодовмісного препарату трансдерміну. Всебічне вивчення трансдерміну і отримані при цьому результати дозволяють пропонувати його як ефективний і безпечний засіб терапії при маститі лактуючих і сухостійних корів.

Ключові слова: *трансдермін, мастит корів, полімерйодвісмутсульфамід, мастицид-2, йодвісмутсульфамід, терапевтична ефективність.*

Мастит – одна з актуальніших ветеринарних проблем в усьому світі. Впродовж року ним можуть перехворіти від 20 до 50% корів [1].

Економічні збитки, які спричиняє мастит молочному скотарству, перевищують збитки від усіх незаразних хвороб разом взятих [2].

При розробці методів та засобів терапії при маститі корів важливо враховувати те, що планові лікувально-оздоровчі заходи виконуються з одночасним охопленням усього дійного стада і проведенням робіт безпосередньо в місцях утримання тварин або на доїльних майданчиках. Таким чином, пропонований засіб повинен бути простим, швидко виконуваним, нетравматичним і відповідати вимогам гігієни.

Відомо [3], що біля половини антибіотиків, які ін'єкують у вим'я, виводяться з молоком. Вживання такого молока може спричинити у людини анафілактичний шок. Потерпає і молокоперероблююча промисловість у зв'язку з тим, що наявність у молоці навіть незначної кількості антибіотиків порушує мікробіологічні процеси, погіршує якісні характеристики молочнокислих продуктів.

Значну фармакологічну цінність мають йодовмісні з'єднання, особливо якщо йод знаходиться в них в біологічно активній формі.

З йодовмісних препаратів, які в теперішній час використовуються для лікування хворих на мастит корів, потрібно назвати лазін, септогель [4].

М. І. Полянцев, М.Т. Цупіков [5] синтезували йодвісмутсульфамід. Цей препарат у вигляді суспензії вводили внутрішньоцистернально коровам хворим на мастит.

Взаємодією стрептоциду, солей йоду і вісмуту в середовищі полімеризуючих речовин М. І. Полянцевим з співавт. [6] був створений полімерйодвісмутсульфамід (ПВС).

Йодвісмутсульфамід, який входить до складу препарату, заключений в мікрокапсули з полімера-носія. Завдяки такій структурі після нанесення на неушкоджену шкіру легко долає тканинні бар'єри і досягаючи патологічного вогнища, діє на нього комплексно (протимікробно, антиалергійно, знеболююче).

Хоча ПВС давно атестований, його виробництво для потреб ветеринарії до теперішнього часу не вийшло за рамки випуску малих партій декількома ветеринарними лабораторіями, між тим як інші йодовмісні препарати (емульсія йодвісмутсульфаміда, палички йодвісмутсульфамідні-метромакс) були поставлені на напівпромислове або промислове виробництво, зокрема, на Харківській біофабриці.

Метою наших досліджень було створення нового протимаститного йодовмісного препарату для аплікаційного застосування, який би не поступав по терапевтичній ефективності аналогам і не погіршував органолептичні характеристики молока. Для її досягнення визначили наступні завдання:

1 – розробити рецептуру і технологію виготовлення йодовмісного препарату, вивчити його фізичну і хімічну стабільність при тривалому зберіганні, вплив на молочну залозу.

2 – дати порівняльну оцінку результативності його застосування при маститі корів.

Матеріали та методи. Реалізація програми НДР виконувалась на базі лабораторії епізоотології, паразитології, моніторингу хвороб тварин та провайдингу Одеської дослідної станції ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» НААН України, ЕК «Дачне» Біляївського району Одеської області.

Після відпрацювання дослідно-пошуковим шляхом технологічних параметрів нового протимаститного препарату трансдерміну почали його всебічне вивчення; воно включало визначення фізико-хімічних властивостей, і стабільності при тривалому зберіганні, визначення впливу на молочну залозу і органолептичні властивості молока, виявлення в надої вільного йоду.

Лабораторні дослідження включали підрахунок числа соматичних клітин (за Прескотом-Бридом), лізоцимну активність (за М. Мутовіним), рН (рН - метром), наявність вільного йоду.

Дослід по визначенню нешкідливості трансдерміну поставили на білих мишах. Препарат розбавляли дистильованою водою у співвідношенні 1: 1 і вводили підшкірно в дозі 0,5 мл / один раз /. Відразу після введення препарату у мишей спостерігався

загальний свербіж, який через 20-25 хв припинявся. У наступні 10 діб будь-яких відхилень від норми не спостерігали, всі піддослідні миші залишилися живими.

Для вивчення впливу трансдерміну на тканини здорової молочної залози при нашкірному його застосуванні з числа здорових корів сформувалось дві групи, кожна чисельністю 3 голови.

Коровам 1 / дослідної / групи на ретельно очищену шкіру правої половини вимені тричі, з інтервалом 24 год, наносили по 15 мл трансдерміну, розведеного фізіологічним розчином натрію хлориду в співвідношенні 1: 0,7. Частки лівої половини вимені і секрет з них служили контролем.

Подразнюючу дію дослідних препаратів на тканини лактуючої молочної залози здорових корів оцінювали шляхом щоденного клінічного дослідження по частках, органолептичної оцінки секрету і вивчення його хімічного складу. В секреті, отриманому з піддослідних і контрольних часток вимені, визначали величину рН, зміст лактози, загального білка, хлоридів, лізоциму М, ставили реакцію з бета-тестом (рідкий миючий засіб «Прогрес» М-20 в розведенні 1:19) .

Секрет для дослідження брали з усіх часток безпосередньо перед застосуванням препарату. Після аплікації трансдерміна від корів 1 групи відбір проб секрету проводили через 8, 24 і 96 ч; від другої (лікування мастицидом 2) - через 24, 48, 72, 96 і 120 ч. Всього досліджували 80 зразків молока.

Вивчення шкірно-резорбтивної здатності трансдерміну проводили в порівнянні з найближчим його аналогом - полімерйодвісмутсульфамідом (ПІВС).

Дослід проходив безпосередньо в умовах молочної ферми, укомплектованої тваринами чорнорябої породи і її гібриди з червоною степовою породою.

Відібрали п'ять корів, що знаходилися в передзапускному періоді при добовому надої 5-6 кг. Безпосередньо перед нанесенням препарату задні соски зволожили чистою водопровідною водою. Слідом за цим на шкіряну поверхню правого заднього соска нанесли через шприц тонкий, рівномірний шар (25,0 мл) трансдерміну.

Одночасно з цим лівий задній сосок покрили рівною кількістю ПІВСу.

Швидкість всмоктування препарату контролювали візуальним шляхом. Зміни кольоровості реєстрували з точністю до секунди. Враховували час від моменту нанесення на шкіру до повного його знебарвлення (1-1,5 хв.).

Результати дослідження. Дослід по вивченню фізико-хімічних властивостей трансдерміну тривав 12 міс.

Для пояснення причини фізичної нестабільності ПІВС ми висунули власну концепцію, її суть така. В процесі зберігання ПІВС залишковий формальдегід (а,

можливо, що вивільняється з побічного продукту реакції взаємодії - сульформіну) окислювальним шляхом перетворюється спочатку в мурашину кислоту, а потім в її альдегід. Тим часом, альдегід мурашиної кислоти - це не що інше, як каталізатор полімерних реакцій, він широко застосовується в промисловості та побуті при виробництві пластмас, в якості затверджувача епоксидних смол і в багатьох інших сферах господарської діяльності.

Якщо виходити з цієї концепції, то вирішенням проблеми могло б стати використання в якості блокатора полімерних реакцій високорухливих органічних сполук.

У процесі наукового пошуку зупинили вибір на димексиду. Йому притаманна унікальна здатність легко долати тканинні бар'єри, включаючи цілісну шкіру, капсули суглобів, хрящові елементи, сухожильні піхви та інші. До цього слід додати високу диспергуючу здатність по відношенню до твердих важкорозчинних інгредієнтів.

Не можна обійти увагою і те, що димексид - це фармакопейний препарат медичного призначення, він показаний для зовнішнього застосування як місцевий, аналгетичний і протимікробний засіб. Проникаючи через шкіру, слизові оболонки, мембрани мікробних клітин, підвищує їх проникність для лікарських речовин. Таким чином, при спільному застосуванні з тим чи іншим протимікробним препаратом, він, як вважаємо, не тільки підвищить його специфічну активність, але і розширить діапазон лікувальної дії.

Для отримання трансдерміну використовували наступні компоненти:

стрептоцид	- 100 г
вісмут нитрат основний	- 35 г
калію йодид	- 40 г
формалін 37% -вий	- 200 мл
гліцерин	- 422 мл
кислота соляна	- 4 мл
сечовина	- 200 г
димексид	- 100 мл

Річний строк зберігання трансдерміну в звичайних умовах (кімнатній температурі, без доступу світла) не чинив істотного впливу на контрольовані показники фізичної стабільності. Так, колір препарату залишався помаранчевим, при деякому ослабленні його інтенсивності в другій половині цього терміну. Залишалися вихідними його запах, смак (органолептично), однорідність, якщо не брати до уваги утворення на поверхні

тонкого (до 1 мм), напіврідкого, прозорого шару. Відзначено зміну консистенції (до порівнянної з густою сметаною) і, відповідно, питомої ваги (на 0,05).

При візуальному контролі за 6 год після нанесення на чверть вимені дослідного препарату ознак подразнення не виявили.

Під час досліду відмічено незначне збільшення (на 3,4%) вмісту хлоридів в секреті з дослідних часток вимені. Достовірних змін величини рН, лактози, загального білка, лізоциму М в процесі проведення досліду не встановили.

Судячи з отриманих даних, одноразова аплікація трансдерміну на шкіру здорової частки вимені в дозі 25 мл не тільки не викликала подразнення тканин молочної залози, але і мала сприятливу дію на фізіологічний стан органу, про що свідчать стабільний рівень вмісту лізоциму М, зниження кількості соматичних клітин в 2-3 рази і числа мікробних тіл в 3,6 рази в порівнянні з контролем.

Згідно з отриманими даними, знебарвлення трансдерміну завершилось в середньому через 1 хв 27 с після початку контакту зі шкіряною поверхнею соска; в разі ж застосування ПШВС проходження через шкіряний бар'єр активних компонентів тривало в 2,3 рази довше.

Здатність трансдерміну глибоко проникати в молочну залозу, включаючи альвеолярну тканину, підтверджена дослідним шляхом на 4 лактуючих коровах. У них попередньо виключили мастит клінічним дослідженням молочної залози з підтвердженням результатів мастидиновим тестом.

В якості маркера використовували один з компонентів трансдерміну-йод.

Трансдермін після нанесення на шкіру вимені здоровим тваринам досить швидко всмоктується, про що свідчило збільшення концентрації йоду в молоці. Через 6 годин після аплікації препарату вміст йоду в молоці досягнув максимуму і на цьому рівні утримувався до кінця першої доби, після чого відбувалося поступове його зниження. Швидке наростання концентрації йоду в перші години після нанесення препарату і подальше повільне його зниження вказують на те, що він не тільки швидко всмоктується шкірою вимені, а й акумулюється в паренхімі.

Короткочасне і незначне збільшення концентрації йоду в молоці після нанесення трансдерміну на шкіру вимені ми не вважаємо як забруднюючий фактор, тому що йод, який звільнюється з функціонуючого вимені вступає у взаємодію з казеїном і утворюється казеїнат йоду.

За результатами досліду трансдермін в розведенні 1:10 повністю пригнічував асоціацію мікрофлори у ексудаті. В розведенні 1: 100 була часткова затримка росту

мікроорганізмів, а в розведеннях 1: 1000 і 1: 10000 він не виявляв помітного бактериостатичного і бактеріцидного ефекту.

В подальшому провели порівняльну оцінку трансдерміну з найбільш близьким аналогом – ПІВСом і еталонним вітчизняним препаратом мастицидом 2.

Для оцінки терапевтичної ефективності трансдерміну при маститі корів з завершеною лактацією на молочній фермі навчально-дослідного господарства «Дачне» організували два досліді.

Для першого досліді відібрали 24 корови на 6-7 місяцях тільності з діагнозом хронічний гнійно-катаральний мастит. За принципом пар-аналогів зформували 3 групи. Коров дослідної групи лікували трансдерміном, який застосовували шляхом аплікацій на всю поверхню шкіри ураженої частки; на процедуру витрачали близько 20 г препарату. Лікувальні процедури повторювали через кожні 24 год до одужання.

Другу (контрольну) групу корів лікували ПІВСом, який застосовували аналогічним шляхом. Результати досліді поміщені в табл. 1.

Таблиця 1. Терапевтична ефективність трансдерміну і ПІВСу при хронічному гнійно-катаральному маститі у корів передзапускового періоду.

Група	Кіл-сть корів	Хворих чвертей	Кратність аплікації препарату	Одужало, голів	Вилікувано, чвертей
1 (трансдермін)	6	8	5,0	5	6
2 (ПІВС)	5	6	6,0	4	4

Отримані переваги трансдерміну перед ПІВСом статистично недостовірні за незначною кількістю корів в групах.

Науково-господарський дослід на коровах передзапускового періоду повторили, з тією лише різницею, що тест-об'єктами служили 18 тварин, хворих на хронічний гнійно-катаральний мастит.

За результатами даного науково-господарського досліді, лікування трансдерміном за 5-денним курсом забезпечило повне усунення патологічного процесу в шести частках вимені з восьми; крім того, в одній частці констатували значне поліпшення стану патологічного процесу. В контролі (ПІВС, мастицид-2) курс був на добу тривалішим, а повністю вилікуваних часток вимені - відповідно на дві і три менше.

Наступним кроком була експериментальна і виробнича оцінка трансдерміну при маститі сухостійних корів.

Науково – господарський дослід виконували в 2017-2018 рр. на молочній фермі ЕБ «Дачна» Одеської області.

Таблиця 2. - Терапевтична ефективність трансдерміну при катарально-гнійному маститі сухостійних корів

Група	Кількість		Протимаститний препарат	Кратність	Одужало		Виліковано	
	корів	чвертей вим'я			корів	%	чвертей вим'я	%
1	15	16	Мастицид-2	4,2	12	80,0	13	82,0
2	15	16	Трансдермін	2,4	15	100,0	16	100,0

За принципом пар-аналогів сформували дві групи, по 15 голів у кожній. Тварин першої групи лікували мастицидом, який вводили внутрішньоцистернально. Тварин другої групи - трансдерміном, його застосовували за допомогою апікацій на уражені частки. В обох групах лікування повторювали через кожні 24 год по повного усунення патологічного процесу. Результати дослідів наведені в табл. 2.

Більш висока терапевтична ефективність відзначена при використанні трансдерміну: одужали всі тварини, курс лікування включав 2-3 (в середньому 2,4) процедури.

В результаті проведеного курсу лікування трансдерміном вміст лейкоцитів в секреті вимені знизився в 7,5 рази (табл. 3), тоді як при використанні мастициду - всього лише в 3,1 рази.

Таблиця 3. - Зміна вмісту лейкоцитів в секреті вимені піддослідних корів

Група корів	Протимаститний препарат	Кількість лейкоцитів в 1 мл секрету вимені		
		до лікування, M ± m	в кінці терапевтичного курсу, M ± m	на 10-ту добу після лікування, M ± m
1	Мастицид	2485863 ± 0,51	1450310 ± 0,51	822402 ± 0,51
2	Трансдермін	2428546 ± 0,1	868517 ± 0,1	324375 ± 0,1

Крім цього, від піддослідних корів перед початком і після завершення терапевтичного курсу відібрали з дотриманням асептики проби секрету, в них визначили загальну кількість мікроорганізмів.

За результатами бактеріологічного контролю, при маститі сухостійних корів більш ефективним виявився трансдермін: після завершення курсу лікування число мікробних колоній зменшилася в 105,3 рази в порівнянні з вихідним рівнем, причому посіви з 5 проб були стерильними. В результаті лікування мастицидом число мікробних колоній зменшилася в два рази. Відмінності за антибактеріальною активністю трансдерміну і мастициду високовірогідним / $P < 0,001$ /.

Другий дослід провели на сухостійних коровах, хворих на субклінічний мастит. Сформували три групи. Лікування тварин першої групи полягало в 2-кратному, з інтервалом 48 год, на шкірному застосуванні трансдерміну. Тваринам 2-ї групи в ці ж терміни ввели внутрішньоцистернально мастицид-2. Корів 3-ї (контрольній) групи не лікували. Результати враховували на 15-у добу після завершення курсу лікування шляхом органолептичної оцінки секрету і підрахунком числа лейкоцитів за Прескотом-Бридом.

У контрольній групі самоодужання настало у 26,6% корів (32% часток вимені). Терапевтична ефективність застосування трансдерміну і мастициду склала відповідно 87,5 і 80,9% (табл. 4).

Таблиця 4. - Ефективність застосування трансдерміну при субклінічному маститі в сухостійний період

Група корів	Голів в групі	Число хворих четвертей	Одужало		Виліковано четвертей	
			голів	%	кількість	%
1	16	16	14	87,5	14	87,5
2	17	21	15	88,2	17	80,9
3	15	25	4	26,6	8	32,0

Висновки

1. Розроблені склад і технологічний регламент виготовлення протимаститного препарату - трансдерміну; він являє собою хімічну взаємодію полімерйодвісмутсульфаміду і димексиду.

2. Трансдермін має досить високу фізичну та хімічну стабільність, зберігаючи вихідні характеристики впродовж 12 місяців зберігання при звичайних кімнатних умовах.

3. Застосування трансдерміну як лікувального засобу при катаральному і катарально-гнійному маститі лактуючих корів за 3-денним курсом забезпечує одужання 100% тварин і лікування 92,3% часток вимені. Ефективність терапії при субклінічному і клінічно вираженому маститі сухостійних корів становить відповідно 87,5% і 100,0%.

За терапевтичної ефективності трансдермін рівноцінний мастициду-2; на відміну від останнього, не являється забруднюючим фактором для молока і джерелом інгібуючих речовин.

Всебічне вивчення трансдерміну і отримані при цьому результати дозволяють рекомендувати трансдермін як ефективний і безпечний засіб терапії при маститі корів.

Список літератури

1. Кошевий В. П. Мамологічна диспансеризація корів з використанням інформаційно-діагностичних приладів/ В. П. Кошевий, А. М. Пастернак// Ветеринарна медицина України. – 2013. – № 4. – С. 29-32.

2. Яблонський В. А. Інтенсивність антитілоутворення в організмі корів при субклінічному маститі/ В. А. Яблонський, М. М. Желавський// Ветеринарна медицина України. – 2013. – № 3. – С. 15-16.

3. Полянцев Н.И. Применение ПИВС в качестве лечебно-профилактического средства при маститах коров / Н.И. Полянцев// Ветеринарные проблемы промышленного животноводства: материалы Республиканской научно-практической конференции (1985 год).-Белая Церковь.-1985.-ч.3.-С. 10

4. Leonard C. Transfer of antibiotics between the udder quarters of dairy cows treated for clinical mastitis / С. Leonard, А. Hunter // Dairy Technol. - 1988. – V. 41. - № 1. – P. 101.

5. А. с. №909811 СССР, МКИ А 61 J 3 / 04 Способ получения йодвисмутсульфамида / Н.И. Полянцев, Н.Т. Цупиков, Л.С. Мельникова, Т.В. Дерипасова; Донской сельскохоз. ин-т. 2545184 / 30-45; Заявл. 21.11.77; Оpubл. 1981; Бюл. №16.-1981.-8с.

6. А. с. 2247564 РФ А61 К33/18, А61 Р 31/02, 31/04 Способ получения йодвисмутсульфамида / Н.И. Полянцев, А.Г. Магомедов; Донской гос. Аграр. ун-т. 2003 105568/15; Заявл. 26.02.2003; Оpubл. 10.03.2005; Бюл. №7.-2005.-№7.-9с.

TRANSDERMIN – THE NEW ANTIMASTITIC IODCONTAINING PREPARATION

Roman L.G.

Odessa Experimental Station of National Scientific Center “Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine”, Odessa, Ukraine

Work has been completed on the creation of an iodine-containing remedy of transdermal application, its physical and chemical properties, stability in long-term storage, local irritating effect, penetrative ability, harmlessness for the body, therapeutic efficacy in mastitis have been studied.

A new generation of transdermine is the result of the chemical interaction of the polymeriodvismutsulphamide (PISC) and dimexide, taken in the ratio of 9:1. It is a pasty product of orange color with a barely perceptible garlic smell, a bitter-astringent taste.

The experience of studying the physical stability of transdermine lasted 12 months; it did not reveal any significant changes in the monitored indicators (color, odor, taste, consistence, homogeneity, specific gravity).

In experiments on laboratory animals (rabbits, white mice), transdermine in dilution with water 1:2 caused a weak and short-term conjunctival hyperemia, a general itching at subcutaneous application, which quickly disappeared.

The transdermal applications of transdermine did not show an irritant effect on the parenchyma of the mammary gland of cows; this was confirmed by such highly sensitive tests as the counting of the number of somatic cells in milk, the titer of lysozyme.

The control of the translocation of the active components of transdermine into the glandular part of the udder lactating cows was based on changes in the concentration of molecular iodine in milk after application of the drug on the skin of the mammary gland. As it turned out, in 6 hours after its application in a therapeutic dose, the concentration of iodine in milk doubled, and this level persisted for the next 12 hours.

A further step was to study the bacteriostatic and bactericidal activity of transdermine, using passport strains of microbes, the main causative agents of mastitis. The basis for comparison was the data on the PISC, previously obtained by its authors-developers. Transdermine showed quite high antibacterial activity for all the strains tested, but the advantage over PIVS were not obvious.

When comparing the therapeutic efficacy of transdermine and PIVS for catarrhal and purulent-catarrhal mastitis in cows that are in the before dry period, there is a certain advantage of transdermine, both in the percentage of recovery and the frequency rate of application of the remedy.

Treatment with transdermine of dry cows with the same diagnoses provided a 100% recovery, and the course of treatment required only 2-3 applications of the remedy; this is 2 times less than in the before dry period.

Being a highly effective and completely safe chemical and therapeutic veterinary remedy, transdermine could be widely used in surgical practice, and the most simple - application method.

Key words: *transdermine, mastitis of cows, polymeriodvismutsulfamide, masticide-2, iodvismutsulfamide*