



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР - ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕТЕРИНАРИИ  
ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА И Я.Р. КОВАЛЕНКО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
(ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)**

**Искандарова С.С., Гулюкин М.И., Гулюкин А.М., Федоров А.И.,  
Искандаров М.И., Слепцов Е.С., Винокуров Н.В., Федоров В.И.,  
Бочкарев И.И., Захарова О.И.**

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ  
РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ  
ДЛЯ ЗАЩИТЫ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ  
ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАТОГЕННОЙ  
МИКРОФЛОРЫ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ  
ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

**Методическое пособие**

Новосибирск  
2019

УДК 619:615.26

ББК 48.5

P177

*Утвержден к печати протокол № 15 от 26 декабря 2018 г.  
Ученым советом ФГБНУ ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский  
институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина  
и Я.Р. Коваленко РАН»*

Рецензенты:

*Девришов Д.А.*, доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой иммунологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»;

*Замьянов И.Д.*, кандидат ветеринарных наук, руководитель Управления Россельхознадзора по Республике Саха (Якутия).

ISBN 978-5-4379-0611-8

**Искандарова С.С., Гулюкин М.И., Гулюкин А.М., Федоров А.И., Искандаров М.И., Слепцов Е.С., Винокуров Н.В., Федоров В.И., Бочкарев И.И., Захарова О.И.**

**P177** Разработка лекарственной формы препарата на основе редкоземельных металлов для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды. – Методическое пособие. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2019. – 68 с.

В данной работе отражены исследования по разработке и оптимизации состава защитного лечебно-профилактического средства на основе редкоземельных элементов лантана и церия. Разработано и испытано на лабораторных и сельскохозяйственных животных защитное лечебно-профилактическое средство Спром, позволяющее профилактировать мастит и осуществлять защиту кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды.

Методическое пособие адресовано владельцам домашних животных в частности молочного животноводства для профилактики маститов при машинном доении, а также ветеринарным специалистам, сотрудникам научно-исследовательских учреждений и вузов, магистров и аспирантов, занимающихся проблемами инфекционных болезней сельскохозяйственных животных.

ISBN 978-5-4379-0611-8

ББК 48.5

© Авторский коллектив, 2019

© АНС «СибАК», 2019

## СОДЕРЖАНИЕ:

<b>Термины и определения</b> .....	7
<b>Перечень сокращений и обозначений</b> .....	8
<b>Введение</b> .....	9
<b>Глава 1. Основная часть</b> .....	13
1.1. Выбор направления исследования .....	13
1.2. Экспериментальные исследования .....	14
1.2.1. Методика исследования .....	14
1.2.2. Результаты исследований .....	15
1.2.2.1. Разработать исходные требования к лечебно- профилактическому средству на основе редкоземельных элементов .....	15
1.2.2.1.1 Определение пироженности азотнокислого лантана .....	15
1.2.2.1.2. Определение острой токсичности азотнокислого лантана на лабораторных животных .....	16
1.2.2.1.3 Результаты исследования лантанойдов на эмбриотоксичность .....	18
1.2.2.1.4 Результаты исследования лантанойдов на гепатотоксичность .....	20
1.2.2.1.5 Результаты исследования вируцидных свойств лантана .....	21
1.2.2.1.6. Влияние различных концентраций азотнокислого лантана на морфологию и пролиферацию культуры клеток .....	23

1.2.2.2. Разработать лекарственную форму препарата для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды	24
1.2.2.2.1. Препарат «Спром» для профилактики маститов у крупного рогатого скота	24
1.2.2.2.1.1. Определение оптимального состава композиции Спрома	24
1.2.2.2.1.2. Отбор образцов Спрома по органолептическим свойствам	26
1.2.2.2.1.3. Изучение биологических свойств Спрома	27
1.2.2.2.1.3.1. Изучение регенерирующих свойств образцов Спрома	27
1.2.2.2.1.3.2. Определение кожно-раздражающего действия	28
1.2.2.2.1.3.3. Определение аллергизирующего действия	28
1.2.2.2.1.3.4. Изучение канцерогенной активности препарата на основе лантанидов	29
1.2.2.2.1.4. Определение специфической активности защитно-профилактического средства Спром	31
1.2.2.2.1.4.1 Изучение бактериостатической активности Спрома in vitro	31
1.2.2.2.1.4.2. Оценка бактерицидной активности Спрома in vitro	31
1.2.2.2.1.5. Изучение стабильности свойств Спрома	32
1.2.2.2.2. Разработка защитно-профилактического средства Вилпран-вет для защиты кожных покровов домашних животных от неблагоприятных факторов внешней среды	33

1.2.2.2.2.1. Влияние Вилпрана-вет на ГНТ .....	34
1.2.2.2.2.2. Исследование возможности торможения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при введении азотнокислого лантана .....	34
1.2.2.2.2.3. Определение регенерирующих свойств защитно-профилактического средства Вилпран-вет на кроликах .....	35
1.2.2.2.2.4. Изучение возможности профилактики трансдермального заражения бруцеллами .....	35
1.2.2.2.3. Определение качества СПРОМ и Вилпран-вет ...	37
1.2.2.3. Изучить эффективность препарата для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды в производственных условиях .....	38
1.2.2.3.1. Влияние защитно-профилактического средства Спрома на микрофлору вымени коров .....	38
1.2.2.3.2. Профилактическое применение Спрома .....	40
1.2.2.3.3. Лечебное применение Спрома .....	40
1.2.2.3.4. Изучение защитно-профилактического действия Вилпрана-вет на домашних животных .....	40
1.2.2.3.5. Применение Вилпрана-вет при муцинозе .....	42
1.2.2.3.6. Применение Вилпран-вет для защиты лап у собак в осенне-зимней период от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды .....	43
1.2.2.3.7. Применение Вилпрана-вет для лечения кожной патологии сельскохозяйственных животных .....	44

1.2.2.4. Разработать нормативно-техническую документацию на препарат для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды .....	45
1.2.2.4.1. Технологический регламент изготовления средства для профилактики маститов (Спром) .....	45
1.2.2.4.2. Стандарт организации .....	48
1.2.2.4.2. Инструкция по применению защитно-профилактического средства СПРОМ .....	57
<b>Заключение .....</b>	<b>60</b>
<b>Список использованных источников .....</b>	<b>65</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Защита кожных покровов животных от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды является одной из актуальных задач в промышленном животноводстве, а именно – защита кожи вымени от проникновения патогенной микрофлоры, вызывающей маститы у коров.

Для здорового животного характерно определенное качественное и количественное соотношение разнообразных микробов во всех органах и системах, за счет этого поддерживается биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма. Основными представителями **микрофлоры присутствующей на коже** животных являются различные виды *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*. Для нормальной микрофлоры кожи характерны такие виды *Staphylococcus*, как *S. epidermidis*, но не *S. aureus*, присутствие которого свидетельствует о начале неблагоприятных изменений в поверхностной микрофлоре организма.

Нормальная микрофлора кожных и слизистых покровов служит биологическим фактором - защитным барьером на пути проникновения патогенной микрофлоры во внутренние органы и ткани организма.

В результате, присутствие в микробиоценозе кожи и слизистых условно-патогенных микроорганизмов, может со временем формировать носительство патогенных микроорганизмов с последующим замещением нормальной микрофлоры и развитием соответствующего заболевания.

При нарушении баланса микрофлоры на поверхности вымени у коров может развиваться мастит, широко распространённое инфекционное заболевание молочной железы, вызываемое в основном стафилококками и стрептококками и сопровождающееся воспалением, приводящим к гипогалактии, с последующей атрофией поражённой четверти вымени и выбраковкой животного. Развитию мастита и нарушению баланса микрофлоры кожи способствует использование различных видов доильных аппаратов, ведущих к нарушению целостности и деструктивным изменениям кожи на сосках вымени.

Основными естественными воротами маститной инфекции, кроме травмированной кожи, являются также сосковые каналы, которые находятся открытыми в первые два часа после доения коров [7].

Учитывая повсеместное распространение во внешней среде стафилококков и стрептококков, их выраженный тропизм к тканям молочной железы, проведение профилактических мероприятий, с использованием новых фармакологических средств в общем комплексе мер борьбы с этим заболеванием, имеет важное значение.

В комплексной профилактике и терапии маститов у коров одно из главных мест отводится применению противомикробных средств. Лечебная эффективность использованного препарата зависит от ряда факторов – чувствительности к нему возбудителя мастита, характера воспаления, способа и кратности введения. Для профилактики маститов у коров широко используется трудоемкая интрацистернальная обработка вымени антимикробными средствами.

Длительное использование антибиотиков для интрацистернального введения формирует у возбудителей мастита резистентность к антибиотикам. Кроме того, значительная часть антибиотиков попадает в молоко, что снижает его диетические и потребительские свойства, а у сенсibilизированных людей могут вызывать аллергию и анафилаксию [7, 8].

Другим способом профилактики маститов у коров является обработка вымени и соска мазями, способствующими умягчению кожи, ускорению заживления различных повреждений, обладающими противовоспалительным эффектом, однако, они имеют слабо выраженную бактерицидную активность, и практически не предотвращают инфицирование вымени и дальнейшее развитие инфекционного процесса [9]. В последнее время в медицинской и косметической промышленности стали использовать лантаноиды, обладающие рядом уникальных свойств [7, 8].

Группа лантаноидов представлена следующими элементами - церий, празеодим, неодим, прометий, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций. Лантан и лантаноиды - встречаются в природе всегда вместе и практически невозможно выделить какой-либо элемент без примесей других.

Лантаноиды обладают рядом уникальных свойств, которые позволяют применять эти элементы в различных областях народного хозяйства.

Фармакологические и биологические свойства лантаноидов широко изучаются, однако до настоящего времени многие аспекты его влияния на биологические объекты еще не выяснены.

По своим физико-химическим и химическим свойствам ионы лантана очень близки ионам кальция, что следует из близости значений ионных потенциалов [1]. Имея сходный с Ca и Mg ионный радиус, но более высокую константу устойчивости, лантаноиды вступают в конкурентное взаимодействие с ионами кальция, магния и переходных металлов (Mn, Co, Cu, Zn) за места связывания в молекулах биополимеров, изменяя их свойства и конформацию, что влияет на выполнение белками той или иной специфической функции. Замена ионов эссенциальных элементов лантаноидами может приводить

к ингибции ферментов обмена Са, АТФ, АДФ, нуклеиновых кислот, что вызывает нарушение энергетического статуса и обмена нуклеиновых кислот. [2, 3].

Ионы лантана модифицируют заряд наружного мембранного слоя микросомальных мембран, существенно увеличивая микровязкость глубинных участков липидного матрикса, что влияет на детоксицирующие возможности клетки [4].

Ионы лантана, замещая ионы Са на внешней стороне мембраны, нарушают деятельности калий-натриевого насоса, влияя на осмотическое давление в клетках [5].

Ионы лантаноидов, обладают большим сродством к фосфолипидам, «стабилизируют» мембраны клеток, блокируя ионные каналы, что приводит к противовоспалительному эффекту, оказывают спазмолитическое действие, поддерживают жидкостное состояние крови, регулируя тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое звено системы гемостаза [6].

Использование редкоземельных элементов, в частности лантаноидов, в качестве естественных регуляторов биохимических процессов, протекающих в живом организме, имеет широкие перспективы как в научных исследованиях, так и в разработке новых лекарственных средств для ветеринарии.

В настоящее время лантаноиды находят применение в медицинской практике при разработке профилактических средств нового поколения, обладающих противовирусными, бактерицидными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, предназначенных для защиты и восстановления эпителия кожи и слизистых при заболеваниях различной этиологии.

Свойства лантаноидов показывают возможность получения лекарственной формы препарата на основе азотнокислой соли лантана и церия для повышения резистентности клеток к воздействию химических и биологических раздражителей и созданию на их основе средства защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, в частности для профилактики маститов у коров. Патентный поиск глубиной в 20 лет показал, что до настоящего времени не было разработано эффективного защитного средства для профилактики маститов у крупного рогатого скота на основе редкоземельных элементов. Впервые было разработано защитное средство для животных на основе солей лантана и церия профилактирующее проникновение патогенной микрофлоры через кожные покровы. По данной теме получено 2 патента на изобретение на «Средство для профилактики маститов у крупного рогатого скота» № 2605631 и «Средство для защиты лап собак от агрессивных факторов внешней среды» № 2589698.

Целью работы явилось разработка средства для профилактики маститов и защиты кожных покровов животных от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды.

В задачи входило: получение защитно-профилактического средства оптимального состава, проведение фармакотоксикологических исследований, изучение эффективности защитно-профилактического средства на лабораторных и сельскохозяйственных животных.

*Искандарова С.С., Гулюкин М.И., Гулюкин А.М., Федоров А.И.,  
Искандаров М.И., Слепцов Е.С., Винокуров Н.В., Федоров В.И.,  
Бочкарев И.И., Захарова О.И.*

*Методическое пособие*

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ  
РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ  
ДЛЯ ЗАЩИТЫ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ  
ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАТОГЕННОЙ  
МИКРОФЛОРЫ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ  
ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

Подписано в печать 05.02.19. Формат бумаги 60x84/16.  
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 4,25. Тираж 550 экз.

Издательство АНС «СибАК»  
630049, г. Новосибирск, Красный проспект, 165, оф. 4.  
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного  
оригинал-макета в типографии «Allprint»  
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3.