



ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК: 619:615.33:591.1

ТЕСТИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «БИОФРАД» НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПОРОСЯТ И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ДИЗЕНТЕРИИ СВИНЕЙ

**В.Д. БУХАНОВ,¹ А.И. ВЕЗЕНЦЕВ,¹
Н.П. ЗУЕВ,² С.И. ЗУЕВ,²
П.В. СОКОЛОВСКИЙ,¹
Л.А. КОЗУБОВА,¹ Л.И. НАУМЕНКО¹**

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²Белгородская государственная сельскохозяйственная академия имени В.Я. Горина

e-mail: valabu55@bk.ru

В статье изучено влияние различных доз терапевтического препарата «Биофрад» на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта свиней. Установлено его стимулирующее действие в малых дозах на основные физиолого-биохимические функции пищеварения поросят.

Ключевые слова: дизентерия свиней, биофрад, монтмориллонитовая глина, моторная и секреторная функции желудка и кишечника

Актуальность. Одной из трудно разрешимых проблем крупных свиноводческих комплексов Российской Федерации являются желудочно – кишечные и респираторные факторные болезни молодняка, возбудители которых относят к категории условно патогенных. Основной причиной их возникновения является низкая естественная резистентность организма животных, обусловленная нарушениями технологии содержания, санитарных норм и правил, наличием стрессов, токсикантов в питьевой воде и кормах [1]. Состав рациона и тип кормления также могут провоцировать проявление реэмерджентных зоонозов факторной этиологии, а в частности дизентерии свиней. Так, например, корма с повышенным содержанием углеводов усиливают процессы брожения в желудочно-кишечном тракте свиней, что в свою очередь способствует клиническому проявлению и обострению течения дизентерии и наоборот, использование кислых кормов снижает заболеваемость, так как кислая среда пагубно влияет на развитие возбудителя болезни [2, 3, 4].

Отсутствие эффективной борьбы с грызунами, присутствие на территории свиноферм собак, являющихся резервуаром и переносчиками инфекции, может служить важным объяснением неудач проводимых мероприятий по ликвидации синантропных очагов дизентерии свиней. Механический перенос инфекционного материала насекомыми, птицами и другими дикими животными представляет собой серьезный фактор риска для свиней, особенно пользующихся выгульными площадками, где осуществление надлежащего контроля над их эпизоотическим состоянием не представляется возможным [5].

Однако решающая роль в распространении заболевания отводится больным и переболевшим дизентерией свиньям, выделяющим брахиспир только с испражнениями и являющимися основным источником инфекционного начала. Это означает, что *Brachyspira hyodysenteriae* принадлежит к специфическим микроорганизмам с ограниченной контагиозностью и относительно низкой вирулентностью [6]. Кроме того, скрытая циркуляция брахиспир характеризуется перманентностью неблагополучия стада, наряду с манифестным проявлением заболевания.



Судя по общестатистическим характеристикам состояния нозоареала дизентерии свиней в нашей стране и, несмотря на принимаемые против неё энергичные меры, проблема полного искоренения данного заболевания ещё окончательно не решена. Сложившиеся обстоятельства, бесспорно, указывают на необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза дизентерии, а разработка новых эффективных средств терапии и профилактики этой болезни являются весьма актуальным направлением.

Важным направлением устранения проблемы инфекционных гастроэнтеритов у свиней является создание комбинированных препаратов, обладающих потенцированным и синергидным антимикробным действием. Композиционные препараты, в базовый состав которых входят макролидные соединения и сорбенты, проявляют не только вышеуказанную фармакологическую эффективность, но и влияют на уровень кислотности желудочно – кишечного тракта, в том числе оказывают антиадгезивное воздействие на микроорганизмы.

К таким фармацевтическим субстанциям относится препарат «Биофрад», где основным компонентом является фразидин-50, а составляющими ингредиентами – биовит-120 и обогащённая монтмориллонит содержащая глина.

В одном грамме фразидина-50 содержится 50 мг тилозина тартрата (действующее начало), а также аминокислоты, витамины, липиды, ферменты, микро- и макроэлементы.

Биовит-120 – промежуточный продукт промышленного производства хлортетрациклина, содержащий 12 масс. % антибиотика хлортетрациклина, витамины группы В, белковые и активные биогенные вещества.

Лечебное действие глинистых природных материалов типа монтмориллонитов (сметитов), объясняется их сорбционно-адгезивными и ионоселективными свойствами, а также насыщенностью разнообразными минеральными элементами, часть из которых находится в биологически доступной форме. Попадая внутрь организма, природные сорбенты, посредством нормализации содержания микро- и макроэлементов, способны стимулировать процессы autoreгуляции обмена веществ. Установлено, что при их использовании нормализуется функция кишечника, повышается воспроизводительная способность и резистентность организма, увеличивается прирост живой массы, улучшаются качественные показатели продукции: мяса, молока, яиц. С помощью природных сорбентов, обладающих антиадгезивным действием, можно профилактировать желудочно-кишечные болезни. Антиадгезивное действие не синонимично понятию бактерицидность и нарушать адгезию микроорганизмов могут соединения, не относящиеся к антибактериальным средствам. Примером таких веществ могут служить монтмориллонит содержащие глины.

Монтмориллонит – глинистый минерал, относящийся к группе слоистых силикатов структурного типа 2:1 с разбухающей кристаллической решеткой. Встречается в природе в виде мелких, часто нанопленочных, наноструктурных кристаллов. Строение кристаллической решетки монтмориллонита представлено трехслойным пакетом типа 2:1: два слоя кремнекислородных тетраэдров $[\text{Si}_2\text{O}_5]^{2-}$, с образованием сетки состава Si_2O_5 , обращенных вершинами друг к другу, с двух сторон покрывающих слой состава Al_4OH_8 , построенных из алюмогидроксильных октаэдров $[\text{Al}(\text{OH})_6]^{3+}$. Связь между пакетами лаба, межпакетное расстояние велико и в него могут внедряться молекулы воды или другие полярные молекулы, а также обменные катионы и анионы. Минерал не токсичен для животных, не обладает кумулятивными свойствами, эмбриотоксичность, тератогенность, раздражающее действие на слизистые оболочки экспериментально не установлены. Он связывает и выводит из организма токсичные вещества, оптимизирует обмен белков, липидов, жизненноважных микроэлементов, способствует всасыванию витаминов пищеварительной системой, нормализует функцию кишечника, повышает неспецифическую резистентность организма, положительно влияет на продуктивность и воспроизводительные функции животных. При этом улучшается биологическая ценность и экологическая чистота продукции животноводства.

Адсорбционная способность монтмориллонитовых глин обусловлена их пористой слоистой структурой. Такого рода адсорбенты обычно имеют большую удельную поверхность – до нескольких сотен $\text{м}^2/\text{г}$. Расстояние между наноразмерными слоями, составляющими структурную основу монтмориллонита, составляет доли нанометра. Если увеличить это расстояние, можно существенно повысить удельную поверхность монтмориллонита и тем самым его адсорбционные свойства. Отмечено, что монтмориллонитовые глины эффективны в профилактике и лечении диарей у поросят, особенно в послеотъемный период [7, 8, 9].

В предыдущих экспериментах [10, 11] была установлена совместимость составляющих ингредиентов биофрада и их бактериостатическое действие, изучена его фармакокинетика и влияние на морфофункциональные характеристики внутренних органов поросят, а также выяснена терапевтическая активность при дизентерии свиней.

Терапевтическая доза биофрада по действующему веществу (ДВ) составляет 10 мг/кг



массы тела, т.е. по 5 мг/кг ДВ каждого антибиотика, входящего в состав композиции, в которой обогащённая монтмориллонит содержащая глина присутствует в качестве сорбционно-минеральной добавки из расчёта 300 мг/кг живой массы тела. В одном грамме биофрада содержится: 0,226 г фрадизина-50 (11,3 мг тилозина тартрата), 0,094 г биовита-120 (11,3 мг хлортетрациклина) и 0,680 г сорбента [12].

В представленной работе рассматриваются аспекты безвредности и влияния биофрада на некоторые функции пищеварительной системы поросят.

Материал и методы исследований. Опыты по выяснению действия биофрада на моторику изолированных отрезков тонкого кишечника поросят проводили по методике Магнуса. Задача эксперимента заключалась в исследовании различных концентраций биофрада, содержащихся в растворе Тироде. Для каждого разведения концентрацию биофрада рассчитывали по ДВ тилозина тартрата и хлортетрациклина (от 0,01 до 2000 мкг/мл), входящих в состав комплексного препарата в соотношении 1:1. При этом количество обогащённой монтмориллонит содержащей глины в изучаемых суспензиях составляло 0,3 мг/мл раствора Тироде. Регистрацию перистальтики кишечника производили на электрокимографе с чернильным самописцем, со скоростью лентопротяжки 1 мм/сек.

О влиянии биофрада на пищеварение свиней судили по секреторной функции желудка и кишечника после его энтерального применения животным с фистулами желудка и тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка). В опыте использовали подсвинков 3-месячного возраста. Препарат испытывали по ДВ антибиотиков в дозах 10, 20 и 40 мг/кг массы тела, а содержание обогащённой монтмориллонит содержащей глины во всех случаях было 300 мг/кг живой массы тела. Различные дозы биофрада исследовали при их однократном и 5-кратном назначении (1 раз в день 5 суток подряд) опытным поросётам. Желудочный и кишечный сок собирали через вживлённые фистулы спустя час после дачи пробного завтрака (ячменной каши), который в зависимости от клинического эксперимента прописывали с апробируемой дозой препарата или без него. В собранном желудочном соке общепринятыми методами исследовали pH, переваривающую активность, содержание свободной, связанной и общей соляной кислоты, а в кишечном соке – pH, содержание трипсина и амилазы. Эти фоновые показатели всех животных до дачи препаратов служили контролем. Кроме того, их исследовали и перед каждым назначением препаратов (за 1 час).

Результаты исследований. При изучении влияния биофрада на работу изолированных отрезков кишечника свиней установлено, что в концентрации 0,01 мкг/мл препарат (по 0,005 мкг/мл ДВ каждого антибиотика) повышает функциональную деятельность кишок, которая проявлялась учащением ритма и удлинением амплитуды сокращений. Повышение концентрации антибиотиков в биофраде до 100, 200, 800 и 1600 мкг/мл тормозило моторику изолированных кишок в пределах 10-20 %. Это действие в отдельных случаях чередовалось с временным повышением их активности, что выражалось увеличением амплитуды колебаний или учащением их ритма. В концентрации 2000 мкг/мл двигательная активность кишечника угнеталась сильнее, хотя полного её подавления не наступало. Промывание кишок, как правило, восстанавливало их работу.

Таким образом, выявленные особенности механизма функциональной деятельности отрезков изолированных кишок свиней находятся в прямой зависимости от концентрации ДВ биофрада. Повышение содержания в растворе Тироде ДВ биофрада (тилозина тартрата и хлортетрациклина) от 100 до 2000 мкг/мл при неизменном уровне сорбента (0,3 мг/мл) обратимо замедляет ритм их сокращений, благоприятно влияющих на саногенез желудочно-кишечных заболеваний.

Однократное назначение подсвинкам биофрада в дозе 10 мг/кг по ДВ (тилозина тартрата и хлортетрациклина в соотношении 1:1) стимулировало желудочно-кишечную секрецию, которая наступала сразу после его применения и продолжалась в течение 24-48 часов с последующей нормализацией.

Влияние биофрада на пищеварительную функцию исследуемых органов желудочно-кишечного тракта свиней в дозе 20 мг/кг проявлялось разносторонним действием, характеризовавшимся вначале некоторым угнетением желудочной секреции и возбуждением кишечной, а затем обратными явлениями.

Разовая дача поросятам биофрада с кормом в дозе 40 мг/кг, через один час после его введения, несколько замедляла желудочную секрецию и стимулировала кишечную. Через 24 часа секреция желудка усиливалась и в последующем продолжала нарастать. В секреции тонкого кишечника наблюдали обратную картину. Её нормализация происходила на третьи сутки.

Пятикратное назначение биофрада по ДВ тилозина тартрата и хлортетрациклина, в соотношении 1:1 в дозах 10 и 20 мг/кг, стабильно повышало секрецию соляной кислоты, пепсина и общую кислотность желудка, а также способствовало увеличению концентрации трипсина и



амилазы в двенадцатиперстной кишке, рН последнего сдвигался в щелочную сторону. Восстановление секреторной функции желудка и кишечника завершалось на 3 – 4 сутки.

При многократном применении препарата в дозе 40 мг/кг угнетение секреторной активности и желудочного пищеварения отмечали в течение всего периода назначения препарата. Восстановление их деятельности к исходным показателям устанавливалось через 3 – 4 суток после энтерального курса введения биофрада с кормом. Изменения ферментативной активности тонкого кишечника в начале опыта характеризовались стимуляцией и слабым подавлением в конце.

На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Биофрад обладает многогранной фармакологической активностью так, наряду с этиотропной эффективностью, он имеет выраженное патогенетическое действие.

2. Патогенетическое действие биофрада при гастроэнтеритах свиней сводится к положительному влиянию на процессы пищеварения, нормализации функциональной активности желудочно-кишечного тракта, в т.ч. его моторики и секреции, стимуляции и оптимизации течения основных видов обмена веществ.

3. Полученные результаты экспериментальных наблюдений неоспоримо демонстрируют зависимость усиления стимуляции моторной и секреторной функций желудка и кишечника у свиней от небольших доз биофрада, вводимых энтерально. В то же время применение повышенных доз препарата приводит к обратному действию, т.е. угнетению.

4. Учитывая факт негативного влияния кислой среды на развитие *Brachyspira hyodysenteriae* и способность биофрада в малых дозах повышать секрецию соляной кислоты в желудке свиней, данный препарат можно использовать при профилактике и лечении свиней, больных дизентерией. Это в свою очередь позволит снизить всасывание бактериальных токсинов, продуктов гнилостного распада содержимого кишечника и в значительной мере ускорит процесс выздоровления больных животных, а также понизит их заболеваемость.

Работа выполнена в соответствии с государственным заданием №4.3392.2011 "Разработка инновационных ветеринарных препаратов на основе наноструктурных сорбционно – и биологически активных монтмориллонит содержащих глин для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний сельскохозяйственных животных", 2012 – 2014 гг.

Литература

1. Ефанова Л.И., Манжурина О.А., Степанов А.В. Этиологическая структура факторных инфекций свиней и крупного рогатого скота в хозяйствах ЦЧЗ России // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 6. – с. 71-72.
2. Шишков В.П. Дизентерия свиней: Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / А.В. Жаров, В.П. Шишков, М.С. Жаков, Г.З. Идрисов, У.Г. Кадыров, И.И. Касьяненко, А.А. Кунаков, Н.А. Налетов, А.М. Рахманов, А.П. Стрельников, Н.Г. Толстова-Парийская, П.П. Урбанович, В.А. Шубин; Под редакцией В.П. Шипкова. – М.: Колос, 1995. – с. 514 – 516.
3. Harris D.L. and Glock R.D. Swine Dysentery // In Diseases of Swine (5-th edition). The Iowa State University Press, Ames Iowa, U.S.A. – 1981. – Vol. 41. – P. 432-444.
4. Hampson D.J., Fellström C., Thomson J.R. Swine Dysentery // In Diseases of Swine / edited by Barbara E. Straw et al. (9-th edition). Blackwell Publishing. The Iowa State University Press, Ames Iowa, U.S.A. – 2006. – p. 785-799.
5. Jansson D.S., Johansson K.E., Olofsson T., Råsbäck T., Vagsholm I., Pettersson B., Gunnarsson A., Fellström C. *Brachyspira hyodysenteriae* and other strongly beta-haemolytic and indolepositive spirochaetes isolated from mallards (*Anas platyrhynchos*) // J. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 53. – P. 293-300.
6. Шахов А.Г., Зуев Н.П., Буханов В.Д., Логачёв А.В. Применение тилозинсодержащих препаратов при дизентерии свиней // Ветеринария. – 2007. – № 7. – с. 22-27.
7. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Сафонова Н.А., Козубова Л.А., Воловичева Н.А.
8. Антиадгезивное действие на *Escherichia coli* литиевой формы монтмориллонит-содержащего сорбента // Материалы конференции (23-26 мая 2011 года) «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». – Белгород: Изд-во БелГСХА, 2011. – с. 67.
9. Современные проблемы качественного питания и получение экологически чистых продуктов животного происхождения / В.Д. Буханов, А.И. Везенцев, Л.И. Науменко, Н.И. Мячикова // Прогрессивна техніка та технології харчових виробництв, ресторанного господарства і торгівлі: Зб. Наук. Пр. – Харків: ХДУХТ, 2009 май. – с.474-479.
10. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Шапошников А.А., Скворцов В.Н., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А., Фролов Г.В. Применение фитоаскорбоминералсорбента при колибактериозе телят и дизентерии свиней // Научные ведомости БелГУ. Серия естественные науки. – № 9 (80), 2010. – Выпуск 11. – с. 99-103.



11. Везенцев А.И., Буханов В.Д., Зуев Н.П., Фролов Г.В., Науменко Л.И., Зуев С.Н. // Изучение влияния ветеринарного препарата «Биофрада» на морфофункциональные характеристики внутренних органов белых крыс и свиней. Научные ведомости БелГУ. – Серия естественные науки. – № 21 (140), 2012. – Выпуск 21. – с. 114-117.
12. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Фролов Г.В., Зуев С.Н., Шапошников А.А. Фармакокинетика «Биофрада» в организме поросят // Научные ведомости БелГУ. – Серия естественные науки. – № 21 (140), 2012. – Выпуск 21. – с. 114-117.
13. Зуев Н.П., Буханов В.Д. Совместимость и свойства ингредиентов при создании комбинированных тилозинсодержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФ и Т, Воронеж, 2007. – с. 316-319.
14. Зуев Н.П., Буханов В.Д. Получение и разработка антимикробных композиций на основе тилозинсодержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФ и Т, Воронеж, 2007. – с. 311-316.
15. Буханов В.Д., Скворцов В.Н., Панина А.В. Чувствительность и резистентность *Brachyspira hyodysenteriae* к антибактериальным препаратам // Труды ВИЭВ. – Москва: том 76, 2010. – с. 24-28.
16. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Сафонова Н.А., Козубова Л.А., Королькова С.В., Воловичева Н. А. Чувствительность микроорганизмов к унифицированным наноструктурным монтмориллонитсодержащим сорбентам // Материалы III съезда фармакологов и токсикологов России: «Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации». – Санкт-Петербург, 2011. – с.83-86.
17. Зуев Н.П., Шахов А.Г., Буханов В.Д. Разработка антимикробных композиций на основе тилозинсодержащих препаратов и изучение их профилактической и лечебной эффективности при желудочно-кишечных и респираторных болезнях животных бактериальной этиологии Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях // Материалы международной научно-практической конференции, Воронеж: «Истоки», 17-19 сентября 2008. – с. 137-142.
18. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А. Комбинированные препараты для лечения дизентерии у свиней // Научные ведомости БелГУ. Серия естественные науки. – № 3 (122), Выпуск 18. – 2012. – с. 174-179.

TESTING THE EFFECT OF VARIOUS DOSES OF A THERAPEUTIC AGENT "BIOFRAD" ON THE BASIC PARAMETERS OF DIGESTION PIGLETS AND PATHOGENETIC FEATURES OF THE DRUG IN SWINE DYSENTERY

**V.D. BUKHANOV,¹ A.I. VEZENTSEV¹
N.P. ZUEV,² S.I. ZUEV²
P.V. SOKOLOVSKIY¹
L.A. KOZUBOVA,¹ L.I. NAUMENKO¹**

¹*Belgorod National Research University*

²*Belgorod State Agricultural Academy named V.Y. Gorin*

e-mail: valabu55@bk.ru

In this article research the effect of different doses of a therapeutic agent "Biofrad" on secretory and motor functions of the gastrointestinal tract of pigs. Established its stimulatory effect in small doses on the basic physiological and biochemical functions of the digestive system of pigs.

Keywords: swine dysentery biofrad, montmorillonite clay, motor and secretory.