

бруцеллезных мероприятий в Республике Дагестан за последние 5 лет / А. А. Халиков, М. М. Микаилов, Э. А. Яникова, А. Т. Гулиева, Г. А. Нурлыгаянова, Ш. А. Гунашев // Международная научно-практическая конференция «Современные тенденции и успехи в борьбе с зооантропонозами сельскохозяйственных жи-

вотных и птиц» (Махачкала 3-4 декабря 2020 г.). – С. 421–425.

10. Эпизоотическая ситуация в Российской Федерации 2020 год / Отчет Информационно-аналитического центра Управления ветеринарного надзора РСХН (ФГБУ «ВНИИЗЖ»). – Владимир. – 143 с.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-60

УДК 615.262/282

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-R-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

Собин Фёдор Владимирович, канд. фарм. наук
Пулина Наталья Алексеевна, д-р. фарм. наук
Новикова Валентина Васильевна, канд. фарм. наук
Чащина Светлана Викторовна, канд. биол. наук
*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
г. Пермь, Российская Федерация*

Изучена фармакологическая активность более 100 производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. Оценена частота выявляемости и выраженности антибактериального, противогрибкового, противовоспалительного и ранозаживляющего эффектов. Обнаружены перспективные соединения с сочетанным биологическим действием для создания мягких лекарственных форм для ветеринарного применения.

Ключевые слова: производные 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот; фармакологическая активность

THE PROSPECTS OF CREATING SEMI-SOLID DOSAGE FORMS FOR VETERINARY USE BASED ON DERIVATIVES 4-R-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENIC ACIDS

Sobin Fedor Vladimirovich, PhD Pharm. Sci.
Pulina Natalia Alekseevna, Dr. Pharm. Sci.
Novikova Valentina Vasilyevna, PhD Pharm. Sci.
Chashchina Svetlana Viktorovna, PhD Biol. Sci.
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

The pharmacological activity of more than 100 derivatives of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids has been studied. The frequency of detection and severity of antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and wound healing effects was evaluated. Promising compounds with combined biological action have been found to create semi-solid dosage forms for veterinary use.

Keywords: derivatives of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids; pharmacological activity

В настоящее время различные дерматологические патологии животных являются предметом пристального внимания практикующих ветеринаров. По статистике, каждый третий домашний питомец сталкивается с

данной проблемой. Основными причинами кожных заболеваний могут стать грибковые, бактериальные и паразитарные инвазии, механические, химические и биологические повреждения кожи, аллергические реакции, но-

вообразования, а также эндокринный дисбаланс организма. Отмечено увеличение частоты, появление новые возбудителей инфекционных заболеваний кожи, устойчивых к традиционным средствам, способных эффективно репродуцироваться и наносить существенный вред здоровью животных. Хроническое течение заболеваний может привести к серьезным осложнениям вплоть до гибели [1, 7, 8, 10]. Одним из вариантов решения проблем развития резистентности микроорганизмов к существующим противомикробным препаратам, полипрагмазии и неэффективности монотерапии является целенаправленный синтез и поиск биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза. Ранее нами была показана перспективность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, обладающих широким спектром биологической активности при низкой токсичности [3, 4, 9].

Методика исследования. С целью поиска перспективных соединений, способных стать основой для инновационных отечественных ветеринарных мягких лекарственных форм для лечения дерматологических воспалительных заболеваний, нами проведен скрининг биологического действия производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот следующих рядов: 1) N-гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот; 2) галогенированных N-гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот; 3) гидразонопроизводных N-гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот 4) металлокомплексов эссенциальных металлов производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. Виды изученных фармакологических эффектов, препараты сравнения, объекты и модели определения биологического действия представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды биологической активности, эталоны сравнения, объект и модель определения показателя

Вид фармакологической активности	Препарат сравнения	Объект и модель определения показателя
Антибактериальная	Хлоргексидин, диоксидин	Тест-культуры микроорганизмов <i>St. aureus</i> ATCC 6538-P и <i>E. coli</i> ATCC 25922, метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде
Противогрибковая	Флуконазол	Тест-культуры микроорганизмов <i>Candida albicans</i> ATCC 885-653, метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде
Противовоспалительная	Диклофенак	Белые нелинейные крысы, модель острого воспалительного отека
Ранозаживляющая	Мазь «Левомеколь»	Белые нелинейные крысы, метод заживления линейных асептических ран кожи

Методики проведения экспериментов описаны в работах [2, 5, 6]. Результаты изучения фармакологической активности полученных соединений биологическими методами обработаны статистически путем определения критерия Стьюдента с помощью программ Statistica 8.0, Microsoft Office Excel. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,5$.

Полученные данные были обобщены с

расчетом частоты выявляемости каждого из фармакологических эффектов. Изученные соединения распределены на условные группы: 1) не оказали действия; 2) ниже уровня препаратов сравнения; 3) на уровне препаратов сравнения; 4) выше уровня препаратов сравнения. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты и выраженность фармакологического эффекта в ряду производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот

Вид фармакологической активности	Не оказали действия, %	Ниже уровня препаратов сравнения, %	На уровне препаратов сравнения, %	Выше уровня препаратов сравнения, %
Антибактериальная	19	34	30	17
Противогрибковая	6	66	8	20
Противовоспалительная	11	46	22	21
Ранозаживляющая	20	20	50	10

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что противомикробное действие в ряду изученных производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот выявляется более чем в 80 % случаев. При этом на уровне и выше препаратов сравнения искомый эффект наблюдается практически в 50 % проведенных экспериментов. Отмечено, что выраженная антибактериальная активность характерна для галогенпроизводных и металлокомплексных производных гетариламидов. Наибольший эффект проявили соединения, содержащие в своей структуре бром, марганец и кобальт.

Нами показано, что частота выявления противогрибковой активности соответствует в сумме более 90 %. Однако более половины исследованных соединений проявили эффект ниже уровня препарата сравнения. Около 30 % структур оказывают действие сопоставимое или выше флуконазола. Установлено, что наибольший вклад в проявление фунгицидного действия оказывает наличие галогена в структуре молекулы.

При изучении противовоспалительного действия отмечено, что частота выявления выраженного исследуемого эффекта на уровне и выше препаратов сравнения приближается к 40 %. Установлено, что наиболее выраженным флоголитическим действием обладают хелаты гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, содержащие в качестве металлов-комплексообразователей железо и марганец.

Исследования ранозаживляющего действия показали, что большинство исследованных соединений сопоставимы по выраженности фармакологического действия с активностью препарата сравнения и не угнетает при этом процессы репаративной регенерации у животных. Наибольшее дерматопротекторное действие выявлено у производных бензотиазола и бензимидазола, превышаю-

щее показатели «Левомеколя».

В результате нами обнаружены соединения, обладающие сочетанным фармакологическим действием при низкой токсичности, которые могут быть рекомендованы для дальнейших научных изысканий с целью создания потенциальных лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Выводы. 1. Исследована антибактериальная, противогрибковая, противовоспалительная и ранозаживляющая активность более 100 производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот.

2. Оценена частота выявляемости и выраженности биологического действия в ряду исследованных соединений.

3. Обсуждаются возможная взаимосвязь «химическое строение – фармакологический эффект».

4. Обнаружены соединения с сочетанным антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, которые могут быть использованы для экспериментальных мягких лекарственных форм для ветеринарного применения.

Список литературы

1. Бледнова А. В. Анализ распространенности и основные критерии оценки заболеваемости собак экземой / А. В. Бледнова, А. И. Бледнов, С. Ю. Стебловская, С. М. Коломийцев // Ветеринария и кормление. 2022. – № 1. – С. 9–11.
2. Горбунов С. М. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран / С. М. Горбунов, И. В. Заиконникова, Н. Г. Абдрахманова // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. Йошкар-Ола. 1979. – С. 100–104.
3. Новикова В. В. Противогрибковая активность новых производных 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановых кислот / В. В. Новикова,

Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, К. В. Липатников // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 225–228.

4. Пулина Н. А. Изучение ранозаживляющего действия 2-(адамантан-1-ил)-2-гидразино-5-фенил-4-оксобутеноата натрия / Н. А. Пулина, А. С. Кузнецов, С. В. Чащина // *Пермский медицинский журнал*. 2021. – Т. 38. – № 6 – С. 69–73.

5. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. 2018 URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinicalrecommendations>.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева, О. Л. Верстаковой, М. В. Журавлевой, В. К. Лепяхина, Н. В. Коробова, В. А. Меркулова, С. Н. Орехова, И. В. Сакаевой, Д. Б. Утешева, А. Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. 944 с.

7. Шнякина Т. Н. Сравнительная эффективность специфической терапии при гнойно-некротических поражениях пальцев у сель-

скохозяйственных животных / Т. Н. Шнякина, Н. П. Щербаков, П. Н. Щербаков, К. В. Степанова // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2022. – № 1 (207). – С. 70–74.

8. Kneipp M. Current incidence, treatment costs and seasonality of pinkeye in Australian cattle estimated from sales of three popular medications / M. Kneipp, M. Govendir, M. Laurence, N.K. Dhand // *Preventive Veterinary Medicine*. 2021. – 187. – p. 105232.

9. Sobin F. V. Synthesis and hemostatic, anti-inflammatory, and anthelmintic activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic acid derivatives / F. V. Sobin, N. A. Pulina, K. V. Lipatnikov, A. V. Starkova, T. A. Yushkova, E. A. Naugol'nykh // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021. – Т. 54. – № 10. – С. 1003–1007.

10. Valandro P. Antimicrobial photodynamic therapy can be an effective adjuvant for surgical wound healing in cattle / P. Valandro, M. B. Masuda, E. Rusch, D. B. Birgel, P.P. L. Pereira, F. P. Sellera, M. S. Ribeiro, F.C. Pogliani, E. H. Birgel Junior // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2021. – 33. – 102168.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-61

УДК 619:615.1/32

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ, ИХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ И ФИТООБЪЕКТОВ

Степанова Элеонора Федоровна¹, д-р фарм. наук

Сысуев Евгений Борисович¹, канд. фарм. наук

Кадилаева Заира Ахмедулаевна¹, аспирант

Сампиев Абдулмуталип Магаметович^{1,2}, д-р. фарм. наук

Гиёсзода Асомуддин¹, докторант

¹*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,*

г. Пятигорск, Российская Федерация

²*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,*

г. Краснодар, Российская Федерация

Рассмотрены и проанализированы возможности использования в ветеринарии продуктов на базе жирорастворимых витаминов и соответствующих стандартных образцов в контексте проблемы импортозамещения и надлежащего контроля качества на все стадиях их обращения, а также продемонстрирован потенциал фитоветеринарии на примере успешно применяемых в медицинской практике и имеющих надежную сырьевую базу растительных объектов – калины и солодки. Разработаны и предложены для использования в ветеринарной фармации стандартные образцы жирорастворимых витаминов А, Д и Е, концентраты отваров из различ-