

На правах рукописи



003054 165

**ТРЕМАСОВА АННА МИХАЙЛОВНА**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ПАТУЛИНОТОКСИКОЗА ЖИВОТНЫХ**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Анна Тремасова'.

Казань – 2007

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии ФГОУ ВПО  
«Казанская государственная академия ветеринарной медицины  
им. Н.Э. Баумана».

- Научный руководитель: Доктор ветеринарных наук, профессор  
**Набиев Фанис Галинурович**
- Официальные оппоненты: Доктор ветеринарных наук, профессор  
**Софронов Владимир Георгиевич**  
  
Доктор биологических наук  
**Асланов Рашид Михайлович**
- Ведущее учреждение: ГУ «Всероссийский научно-исследовательский  
институт ветеринарной санитарии, гигиены и  
экологии» (г. Москва).

Защита состоится *«12» марта* 2007 г. в *14* часов на заседании  
диссертационного совета Д-220.034.02 при ФГОУ ВПО «Казанская  
государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»  
(420074, г. Казань, Сибирский тракт 35, ФГОУ ВПО КГАВМ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Казанская  
государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана».

Автореферат разослан *«5» февраля* 2007г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доцент



Галимзянов И.Г.

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1. Актуальность темы.** Для успешного развития животноводства необходима качественная кормовая база. Однако ухудшение экологической обстановки, несоблюдение агротехнических мероприятий, правил уборки, транспортировки и хранения кормов приводит к загрязнению их микроскопическими грибами, многие из которых вырабатывают микотоксины. Попав в организм, микотоксины вызывают биохимические, иммунологические и функциональные нарушения, ингибируют синтез белков, угнетают активность многих ферментов, тем самым, вызывая острые и хронические отравления животных (Саркисов А.Х., 1985; Тутельян В.А. и соавт., 1985; Хмелевский Б.Н. и соавт., 1985; Петрович С.В., 1991; Таланов Г.А. и соавт., 1991; Смирнов А.М. и соавт., 1999; Кузнецов А.Ф., 2001; Жуленко В.Н. и соавт., 2002; Тремасов М.Я., 2002).

В связи с широким распространением в природе микроскопических грибов, опасность представляют микотоксины групп, продуцируемых пенициллами, из которых особый интерес вызывает патулин – контаминант сельскохозяйственной продукции, фруктов и овощей. В настоящее время установлена химическая структура патулина, его физико-химические свойства, разработаны методы анализа, имеются сведения о массовых отравлениях свиней микотоксином (Ображей А.Ф., 1987). Вместе с тем, еще недостаточно информации об особенностях биосинтеза, метаболизма и механизма действия патулина, о средствах профилактики и лечения микотоксикоза, не уточнены параметры его токсичности.

Работа является частью задания НИР ФГОУ ВПО КГАВМ (№ Гос. регистрации 01980002094).

**1.2. Цель и задачи исследования:** Целью настоящей работы являлось изучение фармако-токсикологических свойств патулина и разработка средств профилактики и лечения патулинотоксикоза животных.

*Для решения были поставлены следующие задачи:*

1. Изучить микрофлору кормов в некоторых районах Республики Татарстан (РТ).

2. Определить острую и хроническую токсичность патулина, изменения клинических, гематологических и биохимических показателей у овец, телят и коров при воздействии микотоксина.

3. Отобрать и оценить свойства сорбентов в отношении патулина.

4. Оценить потенциальные antidоты патулина из разных групп и средства лечения при нарушении функции органов воспроизводства при патулинотоксикозе с учетом клинических, гематологических и биохимических показателей.

**1.3. Научная новизна работы.** Впервые установлены параметры острой и субхронической токсичности патулина для животных, изучены эмбриотоксическое и алергизирующее действия микотоксина. Дана подробная токсико-фармакологическая оценка, с изучением влияния патулина на состояние сердечно-сосудистой, нервной системы, функции печени. С использованием данных токсикологических, клинических,

гематологических и биохимических показателей установлена эффективность применения сорбентов – фитосорба, полисорба, зоокарба, препаратов фенотиазин, аминазин и унитиол и обоснованы их дозы при патулинотоксикозе животных, отобраны и оценены средства для лечения эндометритов, вызванных микотоксином, обезвреживания кормов от патулина.

Предложенная схема лечения патулинотоксикоза апробирована на практике при заболеваниях крупного рогатого скота, включая осложнения в виде эндометритов.

**1.4. Практическая ценность работы.** Выявленный состав микрофлоры кормов, характер выделенных микотоксинов следует использовать при прогнозе микотоксикозов животных. Токсикологические параметры, средства лечения и профилактики имеют важное значение при минимизации содержания патулина в кормах, сельскохозяйственной продукции. Клинические, гематологические и биохимические показатели рекомендуется использовать при диагностике патулинотоксикозов животных, предложены средства для профилактики и лечения отравлений микотоксином.

Результаты проведенных исследований вошли в нормативно – технические документы – «Санитарно-микологическая оценка кормов и улучшение их качества» (Москва, 2006) и используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий со студентами и слушателями факультета повышения квалификации в ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э Баумана», - «Инструкцию по применению «Фитосорба» - адсорбента микотоксинов в желудочно – кишечном тракте сельскохозяйственных животных» (утверждена директором ФГУ «ФЦТРБ – ВНИВИ», 2006 г.)

**1.5. Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных сессиях ученого совета ФГОУ ВПО КГАВМ (2003 – 2005); Молодежной научной конференции (Казань, 2003), научно – практических конференциях (Казань, 2004, 2005), Международном научном симпозиуме (28-30 ноября 2005, Казань), Международных научно-практических конференциях (Воронеж, 2006, Казань, 2006).

**1.6. Публикация результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в которые вошли основные результаты, положения и выводы.

**1.7. Основные научные положения диссертации, вынесенные на защиту:**

- фармако-токсикологическая оценка патулина,
- влияние микотоксина на органы и системы, отдаленные последствия его действия,
- средства лечения и профилактики патулинотоксикоза животных.

**1.8. Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты

собственных исследований, обсуждение результатов исследований, выводы, практические предложения, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 45 таблицами. Список литературы включает 213 источников, в том числе - 60 иностранных.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2003 – 2006 гг. на кафедре фармакологии и токсикологии ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», в отделе токсикологии ФГУ «ФЦТРБ - ВНИВИ», в Кукморском, Буинском и Пестречинском районах РТ.

Микологические исследования по количественному и качественному составу грибов проводили согласно методике, описанной Курасовой В.В. и соавт. (1971). Определение токсичности грибов проводили на простейших (*Paramecium caudatum*) по Спесивцевой Н.А. (1963), с использованием определителей микромицетов Пидопличко Н.М. и Билай В.И. (1980). Токсичность кормов оценивали согласно ГОСТ 13496.7.-97, по кожной пробе на кроликах и простейших. Токсичность и кумулятивные свойства микотоксина оценивали согласно гигиенической классификации (Медведь Л.И., 1974). Определение патулина проводили согласно ГОСТ и модифицированной методике (Беляева Л.Л., Тремасов М.Я. и др. 1989). Токсичность силоса оценивали путем пробы на белых мышах (проба Вассина).

Экспериментальные исследования проведены на сельскохозяйственных и лабораторных животных. Перед постановкой опытов животные выдерживались на 2-х недельном карантине, кормление проводили согласно принятым в зоотехнии нормам.

Группы животных формировались по принципу аналогов. В течение всего времени эксперимента животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления.

Для экспериментального исследования использовали кристаллический микотоксин патулин, производства Украинского НИВИ, Украинской аграрной академии и ФГУ «ФЦТРБ – ВНИВИ», полученный из гриба *P.expansum* с.н.с. Сергейчевым А.И. и с.н.с. Беляевой Л.Л., по физико-химическим свойствам не уступающим аналогам.

Качественное и количественное определение микотоксина патулина проводили методом тонкослойной хроматографии, с подтверждением результатов хроматомасс-спектрометрическим анализом. Далее эти опыты продолжали на лабораторных животных с экспериментальным воспроизведением острого и хронического микотоксикоза.

В экспериментах использовано 1096 белых крыс и мышей, 74 кролика, 20 морских свинок, 52 овцы, 34 поросёнка, 124 телёнка и 89 коров. Производственные опыты проводили в хозяйствах Кукморского и Буинского районов РТ на телятах и коровах, голштино - фризской и черно-пестрой пород.

В ходе экспериментов изучалось клиническое состояние животных: учитывали общее состояние, изменение массы тела, температуры тела, частоты пульса и дыхательных движений.

Микотоксин патулин вводили животным в виде водного раствора, перорально с помощью зонда. После проведения необходимых процедур, определяемых целью и задачами эксперимента, брали кровь для исследований.

Количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина в периферической крови определяли по общепринятым методикам (Кудрявцев А.А., Кудрявцева Л.А., 1974; Симонян Т.А. и соавт., 1995). Глюкозу определяли ортотолуидиновым методом, общий белок рефрактометрически (Антонов Б.И. и др., 1991), белковые фракции – нефелометрическим методом, сульфгидрильные группы в крови – фотоколориметрическим методом. Биохимические показатели сыворотки крови, кроме того, определяли на анализаторе EXPRESS PLUS (США).

Определение параметров острой токсичности патулина для животных проводили по методу Кербера (1931), изучение кумулятивных свойств микотоксина – по Lim R. et al.(1961).

Для оценки характера влияния на центральную нервную систему изучали: влияние патулина на фоне веществ, угнетающих действие центральной нервной системы (гексенал), возбуждающих центральную нервную систему (кофеин); влияние на ориентировочную реакцию и двигательную активность мышей (Boissier O.R, 1964).

Функциональное состояние печени и почек оценивали по уровню креатина и активности гепатоспецифических ферментов (АСТ, АЛТ) (Уша Б.В, 1979, Кондрахин И.П, 2004).

Раздражающее действие патулина определяли согласно «Методических указаний по изучению раздражающих свойств и обоснованию ПДК избирательно действующих веществ в воздухе рабочей зоны», утвержденных Минздравом РФ (М., 1980).

Определение аллергизирующего действия патулина проводили в соответствии с Методическими указаниями МУ 1.1.578-96 «Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно – допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны», утвержденных Минздравом России (М., 1997).

Электрокардиографические исследования проводили с помощью 4-х канального электроэнцефалографа.

В качестве средств профилактики и лечения патулинотоксикоза использовали сорбенты полисорб, предоставленный ЗАО «Полисорб», «Фитосорб», разработанный ООО «Маркорм», совместно с ФГУ «ФЦТРБ - ВНИВИ», бентонит Биклянского месторождения, энтеросорбент углеродный «Зоокарб», разработанный под руководством профессора Сурикова В.Ф. в научно-техническом учреждении «Конструкторно-технологический институт технического углерода» СО РАН и предоставленный для экспериментов профессором Геруновой Л.К. и кандидатом биологических наук Пьяновой

Л.Г. (Омск). Для лечения эндометритов использовали препарат, серосодержащее лекарственное средство, эндометрин (ДС) и ТСС (сульфатилан), состоящий из тилана, сульфамин и стрептомицина, произведенные ФГУ «ФЦГРБ – ВНИВИ», эфран, производства ИОиФХ им. А.Арбузова и КГМУ (Визель А.О., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др.), окситоцин, окситетрациклин.

В качестве средств профилактики и лечения патулинотоксикоза использовали – тепловую обработку кормов (проварка, автоклавирование), с добавлением при этом кальция гидрокарбоната (3%), обработку натрия пероксидом (2%), препараты: внутрь – ксимедон, производства ИОиФХ им. А.Арбузова (Резник В.С и др.) в дозе 75 – 100, аминазин – 5 мг/кг, фенотиазин – 75 мг/кг, димедрол – 10 мг/кг, внутримышечно – унитиол в дозе 10 мг/кг.

При выполнении отдельных этапов работы принимали участие с.н.с., к.в.н. Сергейчев А.И., н.с., к.б.н. Семенов Э.И., с.н.с. Коршунов Р.Л за что им автор выражает благодарность.

Обработку цифрового материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программы Excel.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1 Микофлора кормов в некоторых районах Республики Татарстан**

При выполнении поставленной задачи в течение 2003-2006 гг. в Кукморском и Буинском районах РТ проведены исследования образцов корма на степень загрязнения их микроскопическими грибами и микотоксинами с изучением токсических свойств выделенных микомицетов.

Преимущественно 40 – 100% кормов были контаминированы грибами рода *Aspergillus*, среди которых - 36% обладали токсическими свойствами, преобладали штаммы *A.fumigatus*, *A.flavus*.

Отмечено значительное контаминирование кормов грибами рода *Fusarium* от 40 до 100%, преобладали штаммы *F. sporotrichioides* - 37%, *F. graminearum* - 26%, *F. moniliforme* - 10%. Высоким было загрязнение кормов микромицетами *Penicillium* и *Aspergillus*, наибольшей токсичностью обладали комбикорма, силос и сенаж – 40%.

В образцах комбикормов, зерновых кормов как в Кукморском, так и Буинском районе выделялся микотоксин Т-2 в количествах 0,2 – 1,2 мг/кг корма; афлатоксин В<sub>1</sub> – 0,05 – 0,8; стеригматоцитин – 0,1 – 0,2; охратоксин А – 0,2 – 0,4 мг/кг. В силосе и сенаже патулин – 0,5 – 10 мг/кг. Причем, образец корняжа, отобранный в 1998г в СХКП «Искра» Буинского района до 2005г содержал патулин в концентрации 6 мг/кг, при первоначальной – 12,0 мг/кг.

В 12,5% образцах силоса и сенажа обнаружен микотоксин патулин, в 8% - в количествах значительно превышающих ПДК.

Выявленные микотоксины обладали высокой токсичностью, способные даже в малых количествах снижать иммунологическую защиту организма, нарушать функцию нервной, гуморальной и воспроизводительной систем.

Таким образом, результаты исследований показали высокую степень риска возникновения микотоксикозов животных.

### 3.2. Фармако – токсикологическая оценка микотоксина патулина на животных

Так как в литературе имеются разночтения по токсичности патулина, то возникла необходимость уточнения показателей острой и субхронической токсичности микотоксина, влияние его на нервную, сердечно-сосудистую систему, функциональное состояние печени.

В экспериментах на мышах, крысах и кроликах установлено, что среднесмертельная доза патулина для мышей составила 26,7, для крыс - 37,5 и для кроликов - 17,5 мг/кг, т.е. по гигиенической классификации микотоксин относится к сильнодействующим ядовитым веществам, а согласно ГОСТ – II классу опасности. Дозы 5 и 7 мг/кг соответственно оказывали токсическое действие на свиней и телят как при экспериментальном введении кристаллического микотоксина, так и поедании корма, загрязненного патулином. В клинике отравления преобладали желудочно-кишечный, нервный и легочной синдромы.

Клиническая картина отравления в хроническом опыте была сходна с таковой острого опыта, но с более выраженными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) и органов дыхания (пневмония, отек), с геморрагиями во внутренних органах. Вместе с тем коэффициент кумуляции составил 6,23, что соответствует препаратам со слабо выраженной кумуляцией. Следовательно, микотоксин сравнительно быстро выводится из организма. Косвенным подтверждением этого является гибель животных в течение первых суток при остром отравлении и отсутствие осложнений в большинстве внутренних органов оставшихся в живых (признаки диареи и респираторного синдрома проходили при не длительном лечении).

Патулин не обладал раздражающим действием на кожу и слизистую оболочку глаза, выражено его действие на эмбриогенез. Оценку эмбриотропного действия патулина проводили на самках белых крыс. Испытаны две дозы микотоксина: 0,5 и 3,7 мг/кг. Преимплантационная смертность при введении патулина в дозе 0,5 мг/кг была на 98,4%, в дозе 3,7 мг/кг - на 144,4% выше, чем у контрольных. Постимплантационная смертность плодов также зависела от дозы патулина и при дозе 0,5 мг/кг превосходила контрольные данные на 46,9%, при дозе 3,7 мг/кг - в 292,4%. Масса и размеры плодов в первой опытной группе были соответственно на 13,8 и 5,7 % меньше, чем у контрольных, во второй опытной группе - на 16,6 и 6,4 %. Тератогенное действие патулина на крысах не выявлено, во всех случаях воздействия микотоксина уродств не наблюдалось.

Патулин нарушает функцию центральной нервной системы и обезвреживающее действие печени, об этом свидетельствуют влияние микотоксина на возбуждающее действие кофеина. Влияет патулин и на процессы торможения в коре головного мозга, об этом свидетельствует усиление действия гексенала на фоне введения микотоксина. Отрицательное

влияние патулина на ЦНС характеризует и угнетение ориентировочного рефлекса и исследовательской активности.

Изучение параметров антитоксической функции печени показало, что патулин при пероральном введении увеличивает длительность гексеналового сна (на  $35 \pm 3,3\%$ ), следовательно, подавляет антитоксическую функцию печени, это подтверждает и увеличение активности печеночных ферментов аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ и АЛТ) на 82 и 116,2%, соответственно.

По данным электрокардиографии у кроликов при патулинотоксикозе отмечалось стойкое увеличение интервалов P-Q, Q-T, R-R, QRS, уменьшение амплитуды зубца P и увеличение зубцов - R, T, свидетельствующих о усилении возбуждения в сердце и как следствие нарушение его метаболизма.

Многие токсины и другие химические вещества в различных дозах могут вызвать аллергическую реакцию. Для изучения аллергизирующих свойств патулина использовали реакцию лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Критерием оценки аллергизирующих свойств при этом является превышение реакции РСЛЛ выше 10%. В нашем случае величина показателя составила 8,5%, что ниже «критического», но более чем 1,5 раза выше, чем у животных в контрольной группе, что не исключает проявление умеренных аллергизирующих свойств при других, видимо более высоких концентрациях микотоксина.

Важным критерием оценки внутренней среды организма является морфологический и биохимический анализ крови. Изучение влияния патулина на эти показатели проведены на белых крысах, кроликах, поросятах и телятах. Установлено, что пероральное введение патулина приводит к достоверному увеличению лейкоцитов, снижению эритроцитов и гемоглобина. Также снижалось содержание общего белка, альбуминов, бета и гамма глобулинов, сульфгидрильных групп, глюкозы и пировиноградной кислоты.

Так, например, при введении патулина белым крысам в дозе ЛД<sub>50</sub> на 1 и 3 сутки исследования количество эритроцитов и гемоглобина снижается на 4,8 и 8,0 ( $p > 0,05$ ), 6,8 и 11,2% ( $p < 0,05$ ). Содержание лейкоцитов на 1 и 3 сутки увеличивалось на 9,8 и 17,9% ( $p < 0,05$ ), оставаясь повышенным на 7 и 10 сутки на 9,8 и 7,1% ( $p < 0,05$ ).

Содержание общего белка в крови у крыс при отравлении патулином снижалось в динамике наблюдения на 14; 18,7; 14,1 ( $p < 0,01$ ) и 5,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Количество альбуминов – на 1,3 сутки ниже на 3,2 и 1,7%, с последующим восстановлением показателей, альфа - глобулинов, в белковых фракциях было выше фоновых значений, хотя недостоверно, но закономерно. Содержание гамма-глобулинов в процессе интоксикации уменьшалось - на 5,1; 8,3; 3,7% ( $p < 0,05$ ), SH групп – на 1,8; 1,2; 0,6 и 4,7%. Количество глюкозы и пировиноградной кислоты у крыс снижалось – на 1 и 3 сут – на 2,5 и 2,1; 0,8%, в дальнейшем восстанавливались до исходных величин. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) возрастала – на 1; 3; 7 и 19 сутки – на 20; 22,5; 20 и 7,5% ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные изменения этих показателей при пероральном введении патулина, отмечались у кроликов, поросят и телят.

Максимальное снижение содержания эритроцитов и гемоглобина у кроликов отмечалось на 1 и 5 сут исследования на 21,4; 20,7 и 18,6; 18,5% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Количество лейкоцитов увеличивалось в те же сроки – на 25,2; 34,7% ( $p < 0,05$ ).

Клиническая картина отравления у свиней и телят были схожими и характеризовалась одышкой, цианозом слизистых оболочек, стопами, у нескольких животных понос был с примесью крови.

Количество эритроцитов и гемоглобина у поросят и телят так же несколько снижалось. Максимум изменений зарегистрирован через 48 ч на 18,4 и 18,2%; 12,5 и 18,3%, соответственно ( $p < 0,01$ ). Количество лейкоцитов через 12 ч увеличивалось на 24%, через 24 ч – на 38,8; 38,3%, через 48 ч – на 41,1%.

### 3.3. Анализ показателей воспроизводства у коров

Как уже отмечалось, патулин нарушает репродуктивные функции организма животных. В течение нескольких лет в изучаемых нами хозяйствах отмечалось бесплодие коров, предшественниками которого являлись эндометриты, маститы, нарушение полового цикла. В ходе эксперимента проводили исследования по выяснению причин нарушения воспроизводства коров в хозяйствах, бесплодия. Изучали условия содержания и кормления животных, анализ состояния воспроизводства стада.

Рацион животных был не полностью сбалансирован по питательным веществам, об этом свидетельствуют гематологические (табл.1) и некоторые биохимические показатели сыворотки крови.

Таблица 1 - Гематологические показатели у коров

Наименование хозяйства	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$
СХП им. Вахитова	$99,8 \pm 1,4$	$5,80 \pm 0,32$	$11,3 \pm 0,20$
СХП Урал	$103,8 \pm 1,28$	$5,88 \pm 0,23$	$12,0 \pm 0,30$
Норма	99 - 129	4,5 - 12,0	4,5 - 12,0

Анализ данных таблицы показывает, что содержание гемоглобина и эритроцитов находится на нижней границе нормы, лейкоцитов – на верхней.

При исследовании биохимических показателей сыворотки крови у коров в обоих хозяйствах отмечалось увеличение содержания бета-глобулинов и снижение гамма-глобулинов. Выявлено некоторое снижение неорганического фосфора и железа в сыворотке крови, что характерно при снижении резистентности организма.

При микотоксикологическом исследовании кормов нами выявлены в зерновых (овес, ячмень) и комбикормах наличие в небольших количествах Т-2 токсина - 0,22 и афлатоксина В<sub>1</sub> - 0,13 мг/кг, а в силосе кукурузном – высокое содержание патулина – 5,0 мг/кг. Были зарегистрированы массовые абортс крупного рогатого скота с охватом значительного поголовья (30-40%)

и эндометриты у каждой второй отелившейся коровы. У телят, получавших от матерей молозиво, наблюдалась диарея различной степени выраженности.

Животные в начальный период не приходили в охоту, в дальнейшем (через 30-50 суток), несмотря на половую возбудимость, коровы не оплодотворялись. Диагностировались массовые эндометриты, в том числе кандидозные, что характеризует процесс дисбактериоза. Бактериологическими исследованиями образцов выделений из влагалища выявлялись кишечная палочка, стрепто-, дипло-, стафилококки, реже синегнойная палочка, часто ассоциации микроорганизмов. Была установлена прямая связь с потреблением коровами загрязненного патулином силоса и нарушением воспроизводительных функций.

Половой цикл у коров в норме после отела восстанавливается в первые 30 сут, ослабленные животные могут длительное время не приходить в охоту. В СХП им. М. Вахитова только у 14,3 и 16,1% животных половой цикл восстанавливался в течение первого месяца. Большинство коров (49,5 - 50,3%) приходят в охоту после двух и более месяцев после отела.

В результате исследований установлено, что у больных эндометритом коров происходят определенные изменения биохимического состава крови - содержание кальция, фосфора и общего белка находились на нижних границах нормы, а именно: кальция - 2,30 ммоль/л, фосфора - 1,62 ммоль/л и общего белка 77,9 г/л. Величины каротина, сахара, резервной щелочи, витамина А были ниже физиологических границ на 45,0; 21,5; 58,5 и 60% соответственно.

Таким образом, выявлена прямая связь возникновения эндометритов, нарушения воспроизводства с потреблением кормов, загрязненных патулином.

#### **3.4. Скрининг средств потенциальных антидотов патулина**

При оценке испытанных средств установлено, что при введении ксимедона, фенobarбитала не происходило задержки клинических признаков интоксикации и животные пали примерно в равные сроки с контрольными.

Препараты унитиол, фенотиазин, аминазин, цистеин предотвращали гибель большей части животных, выживаемость была 75%, при гибели в контрольной группе 50% животных.

Также установлено, что введение препаратов фитосорб, полисорб, зоокарб, бентонит вызывало задержку развития клинических признаков интоксикации патулином и обеспечили до 100% выживаемость животных.

Основываясь на этих данных, для дальнейших исследований мы использовали сорбенты, показавшие защитный эффект и доступные для применения.

#### **3.5. Адсорбционные свойства энтеросорбентов различных групп в отношении патулина *in vitro***

Возможность связывания патулина бентонитом, полисорбом, фитосорбом и зоокарбом выявляли *in vitro* (табл 2)

Таблица 2 - Адсорбционные свойства сорбентов по отношению к патулину, % (n=3)

Сорбент	pH 7		pH 2	
	18-20 <sup>o</sup> C	37-39 <sup>o</sup> C	18-20 <sup>o</sup> C	37-39 <sup>o</sup> C
Бентонит Биклянский	84±3,3	81,3±2,7	70,0±2,1	68,7±2,7
Полисорб	82±4,1	80,7±2,7	69,3±5,1	62,0±2,9
Зоокарб	88,0±2,5	90,0±3,3	84,0±4,3	82,7±2,7
Микофикс плюс	79,3±3,3	62,7±4,1	53,0±1,7	51,3±2,5
Микосорб	81,0±2,2	72,0±3,1	62,3±2,0	66,3±3,3
Фитосорб	80,0±3,7	71,3±5,0	63,3±3,1	64,7±5,2

Максимальные сорбционные свойства при температуре 18-20<sup>o</sup>C и pH 7 испытанные сорбенты проявляли в следующей последовательности: зоокарб (88%) → бентонит Биклянский (84,0%) → полисорб (82%) → микосорб (81%) → фитосорб (80,0%) → микофикс плюс (79,3%).

При снижении pH до 2 все сорбенты уменьшили сорбционные свойства в отношении патулина, более заметно это явление у микофикс плюс и полисорб.

### 3.6. Адсорбционные свойства сорбентов к патулину в экспериментах на животных

#### 3.6.1. Оценка адсорбционных свойств сорбентов на крысах

Острые опыты проведены на белых крысах массой 180±2,2г, разделенных на 8 групп, по 6 животных в каждой.

Крысы первой группы получали бентонит и патулин; второй – полисорб и патулин; третьей – зоокарб и патулин; четвертой – микофикс плюс и патулин; шестой – фитосорб и патулин; седьмой – только патулин; восьмая – контрольная группа, служила биологическим контролем. Патулин вводили в дозе 37 мг/кг массы тела в виде болюсов с сорбентами (соотношение микотоксин : сорбент – 1 : 1000). За животными наблюдали в течение 5 сут, учет эффективности вели по соотношению павших и выживших животных.

В результате исследований установлено, что наиболее выраженными сорбционными свойствами при острой загрузке патулином обладали зоокарб, полисорб, бентониты, выживаемость крыс составила – до 100%, остальные сорбенты обеспечивали 83,4% выживаемость животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженных сорбционных возможностях испытанных отечественных и коммерческих сорбентов в отношении микотоксина патулина. Доступность и эффективность отечественных сорбентов позволяет говорить о перспективности их использования для профилактики патулинотоксикоза.

#### 3.6.2. Влияние энтеросорбентов на течение экспериментального субхронического патулинотоксикоза

Опыты проведены на 36 крысах обоего пола в течение 30 сут. Первая группа животных служила биологическим контролем, получала обычный корм, вторая - корм, контаминированный патулином (1/5 ЛД<sub>50</sub>); третья – корм с патулином (1/5 ЛД<sub>50</sub>) и фитосорб 2% от рациона, четвертая – корм с

патулином (1/5 ЛД<sub>50</sub>) и бентонит (2% от рациона), пятая – корм с патулином (1/5 ЛД<sub>50</sub>) и полисорб (0,5% от рациона), шестая – корм с патулином (1/5 ЛД<sub>50</sub>), фитосорб и энтероспорин.

На пятые сут после начала опыта значительных изменений не отмечалось во всех шести группах.

К 15 сут регистрировали повышение показателя в 1, 3, 4, 5 и 6 группах на 10,1; 7,5; 8,9; 5,6; 10,9% соответственно. Во второй группе наблюдалось снижение массы тела – до исходных значений.

Через 25 сут отмечалось продолжение увеличения прироста массы тела крыс в 1, 3, 4, 5 и 6 группах на 16,4; 7,6; 7,0; 6,9; 14,8% соответственно, во второй – снижение показателя на 5,6%.

В конце опыта (через 35 сут) средняя масса крыс в 1, 3, 4, 5 и 6 группах была выше исходных данных на 18,9; 10,1; 11,4; 8,8; 18,7% соответственно, а во второй на 4,4% ниже доопытного показателя.

Кроме снижения массы тела, во второй группе на 8-15 сут появились признаки микотоксикоза в виде возбуждения, затем угнетения, жидкого кала, сухого кашля, часть (2 крысы) животных погибла. В остальных группах смертность за период наблюдения отсутствовала, а клинические признаки были менее выраженными. У животных биологического контроля (1 группа) видимых изменений не отмечалось.

### **3.6.3. Эффективность зоокарба при подостром патулинотоксикозе овец**

В опытах были использованы 12 овец массой 25-30 кг, разделенных на 4 равные группы. Первая группа животных служила биологическим контролем, получала обычный корм без добавок; вторая группа - патулин (1/5 ЛД<sub>50</sub>); третья группа - патулин и зоокарб (0,5 г/кг); четвертая группа – патулин, зоокарб (0,5 г/кг) и унитиол (0,010 г/кг).

При даче овцам с кормом токсина в дозе 1/5 ЛД<sub>50</sub> в течение 10 сут на фоне введения зоокарба регистрировали гематологические изменения. Так, содержание эритроцитов во второй группе в процессе интоксикации патулином на 10, 20 и 30 сут было на 8,7; 10,4 и 6,3%, а гемоглобина – на 5,4; 6,6 и 12,1% ниже, чем в группе биологического контроля.

В опытных (3 и 4) группах у овец содержание эритроцитов и гемоглобина изменялись в меньшей степени. Так, количество эритроцитов в третьей группе на 10 сут увеличивалось – на 3,75, четвертой группе – на 2,5%, на 20 и 30 сут уменьшалось – на 6,9; 5,7 и 5 и 3,9% по сравнению с группой биологического контроля и, что на 1,3 и 4,3% меньше, чем при воздействии только патулина.

Содержание гемоглобина в третьей и четвертой группах уменьшалось на 10, 20, 30 сут всего на 0,6; 3,3 и 2,2 и 0,5; 1,1 и 0,8%.

Количество лейкоцитов у овец во всех группах на начало опыта находилась в пределах  $9,2 - 9,4 \cdot 10^9/л$ .

В контрольной (второй группе) через 10 сут содержание лейкоцитов уменьшалось на 8,6, в третьей (опытной группе) - на 3,2%, в четвертой группе – на 1%.

К 20 суткам опыта уменьшение количества лейкоцитов в опытных группах составила 3,4 и 2,2%, одновременно в группе с патулином увеличилось на 11,25, к 30 сут снижение показателя во второй группе составило 17,2%, в третьей – на 10,4 и в четвертой – на 5,8%.

У животных, получавших патулин в сочетании с зоокарбом, гематологические показатели были ближе к контрольным (физиологической норме) и выше, чем у животных, получавших только патулин.

Таким образом, применение только зоокарба и зоокарба совместно с унитиолом снижает токсическое действие патулина, стабилизирует содержание эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов в крови у овец.

### **3.7. Токсикологическая оценка энтеросорбента «Фитосорб»**

Фитосорб представляет собой новый энтеросорбент растительного происхождения, полученный из клетчатки оболочки зерна злаков, обработанного специальным способом, основным сорбирующим веществом которого является глюкоманан.

В результате скрининга потенциальных антидотов патулина показана эффективность данного сорбента, однако его токсикологические свойства не изучены, что и определило цель настоящих исследований.

Изучение острой оральной токсичности на нелинейных белых крысах показало, что фитосорбент согласно классификации химических веществ по степени опасности относится к IV классу - незначительно опасных веществ (ГОСТ 12.1.007.76.). Результаты воздействия сорбента на кожу и конъюнктиву говорят об отсутствии раздражающего действия фитосорбента. Функциональных нарушений кожи (эритема, отёк, трещины, изъязвления) не отмечено, состояние слизистой оболочки глаза и прозрачность роговицы не изменялись. Отмечена лишь гиперемия слизистой глаза, которая проходила через 1 сут. Изучение аллергенных свойств на морских свинках многократными эпикутанными аппликациями показало, что провокационная кожная проба отрицательная, реакция специфического лизиса лейкоцитов составила 13,4%, что свидетельствует об слабовыраженных аллергенных свойствах.

Эксперимент по влиянию фитосорба на энергию роста проводили на самцах белых крысах в течение 30 сут. Животных разделили на 3 группы. Первой группе задавали корм — комбикорм вволю, к рациону второй группы добавляли фитосорб из расчёта 2% к сухому веществу корма, третьей группе добавляли сорбент 5% к сухому веществу корма. Периодически проводили взвешивания животных и исследование картины крови. Масса тела крыс контрольной, (первой) группы увеличилась к 30 дню по сравнению с исходными данными на 33%, во второй группе - на 40,5% и в третьей группе - на 33% ( $p < 0,01$ ). Состояние животных за период наблюдения не ухудшалось, поедаемость корма не изменялась, гематологические показатели (количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов) и биохимические показатели (количество общего белка) достоверно не отличались от контрольных ( $p > 0,05$ ). При диагностическом вскрытии

животных патологоанатомическая картина опытных крыс не отличалась от таковой у животных контрольной группы.

Следовательно, фитосорб не оказывает отрицательного влияния на организм животных при скармливании с кормом в количестве 2 - 5% от сухого вещества рациона.

### **3.8. Испытание фитосорба на телятах в производственных условиях**

Цель исследований, проведенных на телятах в СХП им. М. Вахитова Кукморского района РТ – выбор оптимальной концентрации, не оказывающей токсигенного влияния на организм животных.

При применении фитосорба в количестве 10% от рациона наблюдались следующие изменения: снижение температуры и пульса на 3,82 и 0,41%, учащение дыхания на 0,1%, снижение количества лейкоцитов и гемоглобина на 0,19 и 0,36% соответственно, при этом число эритроцитов увеличивалось на 4,15%. Общий белок и альбумины – увеличивались на 0,49 и 0,17% соответственно. Содержание альфа-глобулинов, бета-глобулинов, гамма-глобулинов, общий билирубин и резервная щелочность снижалось на 0,35; 0,77; 0,17; 0,01; 0,09% соответственно. Масса тела животных увеличилась на 0,1%.

По данным исследования можно сделать вывод, что тридцатидневный курс воздействия фитосорбом в концентрациях 1; 5; 10% не вызывает существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови и клинико-гематологических характеристик. Масса тела у опытных животных была на 2,5; 3,3 и 3 кг выше ( $p < 0,01$ ), чем у контрольных.

#### **3.8.1. Клинико-гематологические и биохимические показатели у телят при воздействии патулина и фитосорба**

Опыты проведены на 12 телятах, в возрасте 30 сут, разделенных на 4 равные группы. Телята первой группы получали с рационом 2% фитосорба и микотоксин патулин в болусах в дозе 1/10 ЛД<sub>50</sub> в течение 10 сут, второй группы с кормом – патулин, третья группа – биологический контроль, получала обычный рацион.

В группе, получавшей токсин, до 10 сут отмечался незначительный прирост живой массы по сравнению с исходными показателями, к 15 дню опыта прирост приостановился, и началось снижение массы тела – 5,15% ( $p < 0,05$ ). Уменьшение массы тела в первой группе было менее выражено, на 15 сут опыта масса тела животных была равна исходному значению.

Динамика изменения гематологических показателей при патулинотоксикозе на фоне использования фитосорба была: у телят второй группы снижение количества эритроцитов на 15 сут составило 8,5%, гемоглобина - 8,75%; увеличение числа лейкоцитов на 29,4% ( $p < 0,01$ ).

Уменьшение количества эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в первой группе отмечали на 15 сут на 3,6; 1,1 и 4,6% соответственно.

О защитном действии фитосорба также свидетельствует динамика содержания общего белка и глюкозы. Так, если в во второй группе животных уменьшение содержания глюкозы происходило к 15 сут на 11,4%, то в первой группе на 5,17%.

Количество общего белка во второй группе, по сравнению с группой биологического контроля, на 15 сут уменьшалось на 12,2%, в первой группе – на 9,6% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, динамика массы, гематологические и биохимические показатели крови при подостром патулинотоксикозе телят свидетельствуют о негативном действии микотоксинов на данные параметры, в тоже время подтверждают, что применение сорбента фитосорб оказывает профилактическое действие.

### **3.9. Изучение действия лекарственных средств на клинико-гематологические и биохимические показатели крови больных эндометритом коров**

После исключения контаминированного патулином корма из рациона, наблюдали значительное улучшение общего состояния животных, однако клинические признаки эндометрита у большинства коров не исчезали, что потребовало использование терапевтических средств.

Были созданы 3 группы по 10 коров в каждой. В качестве лекарственных средств использовали эндометрин (ДС), эфоран. Течение болезни контролировали путем клинических, гематологических и биохимических исследований, анализа влагалищных выделений.

В первой группе, где в качестве лекарственного средства использовали эндометрин, 2-4х-кратно, внутриматочно в дозе 100 мл с интервалом 24 ч, с предварительной санацией влагалища раствором калия перманганата (1:5000), был получен наиболее выраженный лечебный эффект. На вторые сутки лечения наступало улучшение общего состояния животных, уменьшались признаки воспаления половых путей. Выделение экссудата из половых путей в начале (до 2-3 сут) усиливалось, а спустя 5 – 6 сут истечения становились прозрачными, слизистыми, незначительными и непостоянными. Сократительная способность матки восстанавливалась на – 14-16 сут у 6 животных (60%), у 2 – 18-20 сут (20%). У двух оставшихся коров лечение было продолжено с одновременным введением окситоцина.

Во второй группе, где лечение включало использование суппозитории с 10% эфораном (3-5-кратно), улучшение общего состояния отмечали на 5-6 сут позднее, чем при лечении с применением эндометрина, в частности экссудат из влагалища становился прозрачным на 12-13 сут, а сокращения матки восстанавливались у 4 коров через 21 сут, 2 – 30 сут, 4-х дополнительно лечили инъекциями окситоцина, две из них в последующем остались бесплодными.

Коров третьей группы лечили инъекциями окситетрациклина (5 мг/кг) и окситоцина (подкожно 30 ЕД) (принятый метод в хозяйстве). В процессе лечения заметного улучшения общего состояния в течение 30 сут не отмечалось.

Исследования по изучению эффективности препаратов при эндометритах оценивали и по состоянию гематологических и биохимических показателей крови.

В процессе лечения отмечалась тенденция к увеличению количества гемоглобина и эритроцитов в крови, а количество лейкоцитов, первоначально превышающих норму, напротив снижалось. Так, при применении лекарственного средства эндометрин, количество лейкоцитов достоверно уменьшалось на 25,8%, число эритроцитов увеличивалось на 10,3%, гемоглобина – на 10,4%, от первоначальных данных. Примерно такая же закономерность у животных отмечена в группе где применялся эфоран, но в меньшей степени, чем у коров в первой группе. Достоверных изменений в гематологических показателях при применении окситетрациклина у коров не отмечалось.

У коров первой группы установлено увеличение количества общего белка в сыворотке крови на 11,4%, кальция – на 16,3, фосфора – на 2,7, каротина – на 5,2 % ( $p < 0,05$ ).

Позитивной динамики биохимических показателей у коров при применении окситетрациклина не установлено.

Анализ результатов клинико-гематологических и биохимических показателей, свидетельствует о наибольшей эффективности эндометрина по сравнению с другими препаратами при эндометритах, причинным фактором которых является микотоксин патулин, обладающий антибиотическими и эмбриотоксическими свойствами, а также вызывающий дисбактериоз.

### 3.10. Поиск средств обезвреживания кормов от патулина

С целью скрининга средств обезвреживания были проведены опыты при контаминировании кормов патулином. Для этого образцы пробы зерна (овес), корнажа кукурузного, силоса были загрязнены патулином, растворенном в этилацетате. Доза патулина составила 1 и 5 мг/кг (табл.3).

Таблица 3 - Эффективность температурной обработки кормов при их загрязнении патулином

Вид корма	Наличие микотоксина после обезвреживания корма					
	автоклавирование		кипячение при 100 <sup>0</sup> С		кипячение с добавлен. NaCO <sub>3</sub> (2%)	
	1,0 ч	1,5 ч	0,5 ч	1,0 ч	0,5 ч	1,0 ч
Овес	не обнаружен	не обнаружен	0,2 мг/кг	не обнаружен	0,05 мг/кг	не обнаружен
Корнаж	не обнаружен	не обнаружен	0,3 мг/кг	не обнаружен	0,1 мг/кг	не обнаружен
Силос	не обнаружен	не обнаружен	0,3 мг/кг	не обнаружен	0,1 мг/кг	не обнаружен

Из таблицы следует, что обработка кормов, загрязненных патулином, высокой температурой способствует обезвреживанию их от микотоксина, при этом наиболее эффективно кипячение с добавлением натрия углекислого.

Из химических методов обезвреживания кормов от патулина нами испытаны натрия пероксид в виде 2% раствора, водный аммиак в виде 25% раствора из расчета 0,5 и 0,12 л на кг корма.

Экспозиция контакта обезвреживающего раствора с кормом составила 0,5 и 1 час (табл. 4).

Таблица 4 - Эффективность химических средств обезвреживания кормов от патулина

Вид корма	Наличие микотоксина					
	натрия пероксид		аммиак водный		контроль	
	0,5ч	1,0ч	0,5ч	1,0ч	0,5ч	1,0ч
Овес	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	0,8 мг/кг	0,8 мг/кг
Корнаж	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	1,0 мг/кг	1,0 мг/кг
Силос	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	0,8 мг/кг	0,8 мг/кг

Из представленных в таблице данных видно, что натрия пероксид (2% раствор) и аммиачная вода (25%) обладают выраженными обезвреживающими свойствами по отношению микотоксина патулина.

### 3.11. Обезвреживание корма, загрязненного патулином в условиях хозяйства

В дальнейшем исследования по обезвреживанию кормов, содержащих микотоксин патулин, провели в производственных условиях. Опыты велись в хозяйствах Буинского, Пестречинского и Кукморского районов РТ.

Обезвреживали корнаж, жмых подсолнечный и силос кукурузный, естественно загрязненные микотоксином патулином. Корм обезвреживали с помощью экструдера (корнаж, жмых) и обработкой паром (силос). Обработка кормов, загрязненных патулином, высокой температурой, проводило к существенному обезвреживанию их от токсинов. Так, при использовании тепловой обработки в условиях ОАО «Ак Барс Пестрець», количество патулина в жмыхе уменьшалось на 95,9%, в СХКП «Йгенче» в силосе – на 99,8% и в СХКП «Коммуна» в корнаже – на 99,98%.

Результаты изучения питательных веществ силоса, обработанного теплом, показали незначительное уменьшение сырого протеина на  $2,3 \pm 0,3\%$ , сырого жира – на  $7,2 \pm 0,3$ , сахара – на  $3,2 \pm 0,1\%$ , что не отличалось от исходного (не обработанного) корма.

На 20 телятах с живой массой 80-83 кг, разделенных по принципу аналогов на две группы (опытные и контрольные), по 10 животных в каждой, проведены исследования по изучению влияния сена обезвреженного аммиаком, на общее состояние животных и их прироста. Опытной группе телят в течение 30 дн скармливали сено, обезвреженное аммиаком от микроскопических грибов и микотоксинов. Животные контрольной группы ежедневно получали сено, пропущенное через кормозапарник.

Результаты исследований показали, что ежедневное скармливание животным обработанного сена не сопровождалось существенными изменениями со стороны их общего состояния. Температура тела у животных опытной группы снижалась к 30 дню эксперимента на 1,02%; количество

эритроцитов увеличивалось – на 7,14%, число лейкоцитов и гемоглобин снижались на 14,8 и 6,4 % соответственно.

Клинические и гематологические показатели по мере наблюдения стабилизировались и приближались к среднестатистическим показателям, свойственным этому виду животных. Аппетит у животных был нормальный, поедаемость корма хорошая. Среднесуточные приросты массы у животных превышали показатели контрольных телят на 238-305 г. У контрольных животных при даче корма вдоволь, наблюдали случаи отказа от него, снижение аппетита, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, признаки поражения дыхательных путей и легких. В крови отмечалось снижение количества лейкоцитов, незначительное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина. У трех контрольных животных было отмечено снижение массы тела на 29,3%.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая вероятность возникновения микотоксикозов животных, в том числе патулинотоксикоза. Продуценты патулина преимущественно поражают силос и сенаж. Патулин обнаружен в 12,5% образцах проб силоса и сенажа, из них в 8% - в количествах, в 5-20 раз превышающих ПДК.

2. Патулин – сильнодействующее ядовитое вещество:  $LD_{50}$  для крыс составляет - 37,5; мышей – 26,7; кроликов – 17,5 мг/кг массы тела. Дозы 5 и 7 мг/кг массы тела вызывают токсикозы у свиней и крупного рогатого скота, соответственно. Коэффициент кумуляции равен 6,23. В соответствии с классификацией химических веществ согласно ГОСТ 12.1.00.7.76 патулин относится ко второму классу – высокоопасные вещества, со слабо выраженной кумуляцией. По гигиенической классификации – к сильнодействующим ядовитым веществам.

3. Патулин оказывает эмбриотоксическое действие, существенно влияет на процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга, снижает антитоксическую функцию печени. Не обладает выраженными раздражающими и алергизирующими свойствами.

4. Острое и хроническое течения патулинотоксикоза сопровождаются изменениями клинических, гематологических, биохимических показателей. При острой и хронической интоксикации у крыс, кроликов, овец и телят происходит снижение количества гемоглобина, эритроцитов, общего белка, гамма-глобулина, глюкозы, SH-групп белков, увеличение АСТ и АЛТ, лейкоцитов. На ЭКГ у кроликов отмечается уменьшение вольтажа R, возрастание зубцов R и T, продолжительность интервалов PQ, QT, изменение формы зубцов и сегментов, характерные для повышения возбудимости и нарушения обменных процессов в миокарде.

5. Скрининг потенциальных антидотов патулина, показывает что, сорбенты: зоокарб, бентонит, полисорб, новый энтеросорбент фитосорб; лекарственные средства: унитиол, фенотиазин, цистеин, обладают профилактической и лечебной активностью при патулинотоксикозе, не

уступают коммерческому энтеросорбенту - микосорб. Адсорбционная активность сорбентов составляет 76-90%..

6. Экспериментально доказана высокая эффективность применения энтеросорбентов зоокарба и фитосорба в остром и подостром эксперименте на животных. Положительные тенденции при использовании указанных лекарственных средств выявлены в изменении морфологического состава и биохимических показателей крови. Профилактическая эффективность зоокарба увеличивается при одновременном внутримышечном введении унитиола в дозе 10 мг/кг массы, фитосорба – при применении внутрь пробиотика энтероспорин.

7. Патулинотоксикоз у коров сопровождается развитием эндометритов и бесплодия. Лечение больных эндометритом коров серосодержащим препаратом (эндометрин) в большинстве своем сопровождается восстановлением клинических, морфологических и биохимических показателей крови, репродуктивной способности у 80-95% животных. Исключение из рациона кормов, содержащих патулин, ускоряет процесс выздоровления большинства животных. Использование для лечения эндометритов эфорана способствует кратковременному улучшению состояния коров и выздоровлению не более 40% больных животных. Метод лечения, применяемый в хозяйстве с использованием окситетрациклина гидрохлорида, не эффективен при эндометритах, вызванных патулином.

8. Варка кормов в течение 1ч в 2% растворе кальция гидрокарбоната увеличивает эффективность обезвреживания до 99,8%. Полное обезвреживание кормов от патулина достигается путем обработки 2%-ным раствором натрия пероксида.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. Для профилактики и лечения патулинотоксикоза животных рекомендуется использовать энтеросорбенты – бентонит, полисорб, фитосорб, зоокарб, а также унитиол, фенотиазин, аминазин

2. В мероприятиях при борьбе с алиментарным бесплодием животных рекомендуется использовать эндометрин, сульфатилан, окситоцин; обезвреживание кормов проводить высокой температурой, кальция гидроокисью и натрия пероксидом.

3. Результаты исследования вошли в нормативно-технические документы: - «Санитарно-микологическая оценка кормов и улучшение их качества» – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2006. – 30 с; «Инструкцию по применению «Фитосорба» - адсорбента микотоксинов в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных» (утверждена директором ФГУ «ФЦТРБ – ВНИВИ» 2006 г.).

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тремасова, А.М. Клинико-гематологические показатели у телят при экспериментальном патулинотоксикозе и применение лечебных средств. / А.М. Тремасова, Ф.Г. Набиев // Материалы Всероссийской научно – практической конференции, посвященной 45-летию ФГНУ ВНИВИ 14-15 апреля 2005г. – Казань, 2005. – С. 144-147.

2. Тремасова, А.М. Состояние сердечно – сосудистой системы у животных при воздействии микотоксина патулина / **А.М. Тремасова** // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 75–летию зооинженерного факультета КГАВМ – Казань, 2005. – С. 317-318.
3. Тремасова, А.М. Эндометриты коров при патулинотоксикозе. Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний / **А.М. Тремасова, Ф.Г. Набиев** // Материалы международного симпозиума 28 – 30 ноября 2005г. Ч.1., Казань, 2005 – С. 263-265.
4. Тремасова, А.М. Показатели токсичности патулина. Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных / **А.М. Тремасова, Л.Л. Беляева, К.Ф. Халикова, В.Н. Садыкова** // Материалы международной научно – производственной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Авразова А.А. 22-23 июня 2006г, г. Воронеж, Воронеж, 2006 – С. 384 – 387.
5. Халикова, К.Ф. Патулинотоксикоз: распространение, опасность, профилактика./ **К.Ф. Халикова, А.М. Тремасова** // Ветеринарный врач №2 – 2006. – С. 15-17.
6. Семенов, Э.И. Сорбционная активность фитосорба к микотоксинам / **Э.И. Семенов, А.М. Тремасова** // Материалы международной научной конференции «Токсикозы животных и актуальные проблемы молодняка животных» 25 - 27 октября 2006г, Казань 2006. - С. 98 - 100.
7. Тремасова, А.М. Влияние микотоксина патулина на центральную нервную систему и антитоксическую функцию печени / **А.М. Тремасова** // Материалы международной научной конференции «Токсикозы животных и актуальные проблемы молодняка животных» 25 -27 октября 2006г, Казань 2006. – С. 120 – 122.
8. Тремасова, А.М. Роль микотоксинов в нарушении воспроизводства животных./ **А.М. Тремасова, Ф.Г. Набиев** // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана, Т. 183; Казань, 2006 – С. 216 – 223.
9. Иванов, А.В. Санитарно-микологическая оценка кормов и улучшение их качества / **А.В. Иванов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди, А.К. Чулков, А.И. Сергейчев, Ф.Г. Ахметов, Э.И. Семенов, В.И. Егоров, Э.К. Папуниди, А.М. Тремасова, А.А. Иванов** // – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2006. – 30с.

---

Подписано к печати *29.01.07г.*  
Заказ *26* Тираж *100* экз.  
Бумага офсетная

Формат 60x84/16  
Усл - печ л *1,0*  
Печать RISO

Центр информационных технологий КГАВМ  
420074, Казань, Сибирский тракт, 35.