

6

На правах рукописи



ДАВЛЕТХАНОВ ИЛЬШАТ НИЯЗОВИЧ

20 АВГ 2009

**ФАРМАКО – ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА
ВЕТАМЕКС**

16.00.04 – Ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Казань - 2009

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» (ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ») г. Казань.

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ и РТ,
доктор ветеринарных наук, профессор
Папуниди Константин Христофорович

Официальные оппоненты: Доктор биологических наук, профессор
Сунагатуллин Фарук Ахмадуллович
Кандидат биологических наук, доцент
Курбангалеев Ягафар Мубаракзянович

Ведущая организация: **ФГОУ ВПО «Башкирский государственный аграрный университет»**

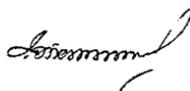
Защита состоится «11» сентября 2009 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д – 220.012.01 при ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» (420075, г. Казань, Научный городок – 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (г. Казань).

Электронный вариант автореферата и текст объявления о защите размещен на сайте организации: www.vnivi.ru

Автореферат разослан «5» августа 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат ветеринарных наук



В.И. Степанов

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1 Актуальность темы. В условиях промышленной технологии ведения свиноводства широкое распространение имеют заболевания незаразной этиологии. Они занимают основное место среди всех заболеваний, проявляющихся в раннем постнатальном периоде. Ряд объективно неизбежных ситуаций в виде раннего отъема, перегруппировки, смены типа кормления, неполноценные и некачественные корма приводят к стрессовым ситуациям с сопровождающимися иммунодефицитами и глубокими нарушениями обмена веществ (А.И. Кузнецов, 1983; Г.М. Топурия, 2000; М.Я. Трemasов, 2006; К.Х. Папуниди, 2007; А.В. Иванов, 2007). Это сопровождается снижением интенсивности роста, уменьшением среднесуточных привесов и живой массы животных, обуславливая дополнительные расходы на корма и ветеринарные препараты. Так сохранность молодняка составляет всего 70-75%, а часть молодняка 20-24% к моменту отъема не добирает кондиционного веса и приобретает постнатальную незрелость (Н.Н. Меклер, 2000).

Одной из приоритетных задач повышения эффективности свиноводства является совершенствование технологии зоотехнических и ветеринарно-профилактических мероприятий на основе широкого внедрения в производство достижений науки и передовой практики, используя современные методы и средства повышения продуктивных качеств животных (В.Н. Байматов, 2000; А.Я. Самуйленко с соавт., 2001).

За последние годы ветеринарной науки и практики разработано большое количество новых биологически активных препаратов, корректирующих метаболические нарушения, повышающие адаптационные способности животных к условиям окружающей среды и воздействию болезнетворных агентов, снижающие влияние стрессовых факторов, а также повышающие неспецифическую резистентность животных (Е.С. Воронин и др., 1991; В.И. Дорожкин, 1997; Б.В. Тараканов, 2000).

Иммунная система выполняет одну из важнейших функций организма, которая во многом определяет степень здоровья животных и их адаптивные

возможности. Воздействие неблагоприятных факторов различной природы, в том числе возбудителей инфекционных заболеваний, вызывают иммунодефицитные состояния различной степени тяжести, что приводит к снижению резистентности и продуктивности животных (И.М. Карпуть, 1993; Л.В. Резниченко с соавт., 2007). Поэтому актуальным представляется изучение эффективности новых ветеринарных препаратов для повышения неспецифической резистентности, нормализации обмена веществ и увеличения продуктивности растущего организма (С.В. Шабунин с соавт., 2006).

В ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ был разработан препарат Ветамекс на основе синтетического мелатонина и ксимедона. По предварительным опытам было установлено, что применение этого препарата способствовало нормализации обменных процессов в организме, повышая продуктивность и сохранность животных (Л.Н. Пунегова, Т.С. Шитова, И.Н. Залялов, 2002). Однако для возможности широкого использования Ветамекса в животноводстве необходимо провести его фармако-токсикологическую оценку.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ отдела токсикологии ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» по заданию «Токсикологическая безопасность» (Рег. номер 01200202603).

1.2 Цель и задачи исследования. Целью данной работы явилось изучение фармако-токсикологических свойств Ветамекса, его влияние на клинические, гематологические, биохимические, иммунобиологические и гистологические показатели поросят, а также ветеринарно-санитарная оценка мяса опытных поросят. Исходя из вышеизложенного поставлены следующие задачи:

- определить острую и хроническую токсичность, кумулятивное, кожно-резорбтивное, местно-раздражающее, алергизирующее, эмбриотоксическое и тератогенное действия Ветамекса на лабораторных животных;
- определить влияние Ветамекса на энергию роста и сохранность поросят;
- выяснить влияние Ветамекса на гематологические и биохимические показатели поросят;

- изучить влияние Ветамекса на показатели естественной резистентности поросят;

- провести ветеринарно-санитарную оценку мяса и гистологическую оценку внутренних органов поросят, получавших Ветамекс.

1.3 Научная новизна работы. Впервые проведены комплексные исследования по изучению фармако-токсикологических свойств препарата Ветамекс. Установлено корректирующее влияние Ветамекса на минеральный и белковый обмен, активность ферментов сыворотки крови, а также стимулирующее влияние на иммунобиологическую реактивность животных. Определено влияние препарата на энергию роста и сохранность поросят, а также изучены гистологические изменения в органах и тканях, дана ветеринарно-санитарная оценка мяса поросят.

1.4 Практическая ценность работы. На основании проведённых исследований дана комплексная токсикологическая оценка препарата Ветамекс на лабораторных животных. Установлены оптимальные дозы и режимы применения препарата для повышения резистентности, продуктивности и сохранности поросят.

Результаты исследований использованы при составлении «Временной инструкция по применению препарата Ветамекс для повышения сохранности и продуктивности животных», утвержденной ГУВ Кабинета министров Республики Татарстан.

1.5 Апробация работы. Основные теоретические положения и результаты диссертационной работы доложены на Международных и Всероссийских научно-практических конференциях: Казань (2007, 2008, 2009), Троицк (2007), Ижевск (2008); Ульяновск (2008), Екатеринбург (2008), Воронеж (2008), Санкт-Петербург (2008, 2009), Киев (2009).

1.6 Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе одна статья – в реферируемом ВАК издании.

1.7 Основные положения, выносимые на защиту.

1. Токсикологическая оценка Ветамекса.

2. Обоснование корректирующего действия Ветамекса на гематологические, биохимические и иммунологические показатели поросят.

3. Влияние препарата Ветамекс на продуктивность и сохранность поросят.

4. Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса и результаты гистологических исследований органов и тканей поросят, получавших препарат Ветамекс.

1.8 Объем и структура работы. Работа изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: общая характеристика работы, обзор литературы, описание методов и результатов исследований, их обсуждение, выводы, список литературы и приложение.

Работа иллюстрирована 16 таблицами, 15 рисунками. Список литературы включает 235 источников, в том числе 42 на иностранных языках.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в отделе токсикологии ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» и на свиноводческом комплексе ООО Агрофирмы «Сарсазы» Чистопольского района РТ в период с 2007 по 2009 год.

Ветамекс – препарат, содержащий в своем составе ксимедон, синтетический биогенный мелатонин и пластификатор. Препарат представляет собой гранулы желтого цвета. Средняя масса одной гранулы 50 мг, содержание мелатонина – 11,5 мг (23%), ксимедона – 3,5 мг (7%), пластификатора (циаакрин-ЭО) – 35 мг (70%).

В опытах было использовано 212 белых крыс, 24 морские свинки, 12 кроликов, 80 поросят.

Определение параметров острой и хронической токсичности препарата проводили на белых крысах согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005).

Кумулятивные свойства Ветамекса изучали по методу Lim R. et al. (1961).

Изучение кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия Ветамекса проводили согласно «Методическим указаниям к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих веществ в воздухе рабочей зоны» (1980).

Аллергизирующие свойства Ветамекса изучали в соответствии с МУ 1.1.578-96 «Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы», утвержденных Минздравом России (1997).

Исследования по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия Ветамекса проводили согласно «Методическим указаниям по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную систему» (1986).

Для изучения влияния препарата Ветамекс на прирост живой массы и сохранность поросят были отобраны 80 животных 13-15 дневного возраста, живой массой $3,4 \pm 0,19$ кг, которых по гнездовому принципу разделили на четыре группы, по двадцать поросят в каждой.

Поросятам первой группы вводили по 1 грануле Ветамекса, второй – 2, третьей группе - гранулу образца препарата, состоящего из ксимедона. Препараты вводили подкожно в области внутренней поверхности бедра при помощи специальной инъекционной иглы с соблюдением правил асептики и антисептики. На 39-е сут эксперимента проводили повторную инъекцию препаратов. Животные четвертой группы препарат не получали и служили контролем.

Количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоформулу, СОЭ, а также уровень гемоглобина определяли общепринятыми методами.

Общий белок в сыворотке крови определяли на рефрактометре ИРФ – 22, белковые фракции методом Олла и Маккарда в модификации С.А. Карпока. Содержание альбумина, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, креатинина, макро- и микроэлементов (хлор, натрий, калий, общий кальций,

неорганический фосфор, общее железо), содержание ферментов – АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза, амилаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа определяли на анализаторе «EXPRESS+».

Количество Т- и В -лимфоцитов в периферической крови определяли методом спонтанного розеткообразования с гетерогенными эритроцитами Е-рок и ЕАС-рок по методике С.А. Кост и М.И. Стенко (1974), фагоцитарную активность нейтрофилов проводили по В.С. Гостеву (1950) с использованием суточной агаровой культуры *St. aureus*, активность лизоцима в сыворотке крови определяли нефелометрическим методом по В.Г. Дорофейчуку (1968). В качестве стандарта для определения титра лизоцима в испытуемом материале служила суточная агаровая культура *Micrococcus lysodeicticus*.

На 106-е сут опыта из второй (Ветамекс II гранулы) и четвертой (контроль) групп подвергли убою по три поросенка, провели послеубойный осмотр туш, отобрали пробы для ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов убоя, а также гистологического исследования внутренних органов и тканей.

Ветеринарно-санитарную экспертизу мяса проводили по бактериоскопическим, органолептическим и физико-химическим показателям согласно ГОСТам.

Взятый после убоя материал от органов и тканей для гистологических исследований фиксировали в 5%-ном нейтральном формалине, этанол-формалине (9:1) и буферном растворе 10%-го формалина. Окрашенные гематоксилин-эозином, ШИФФ-реактивом, по Вейгерту, Браше, гистологические срезы изучали в светооптическом микроскопе, оценивая изменения структуры органов и тканей, а также параметры морфометрии. За оказанную помощь при проведении гистологических исследований выражаем благодарность профессору Залялову Ильдару Надыровичу.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПК, с использованием программ Microsoft Excel с применением критерия достоверности по Стьюденту. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Изучение токсикологических свойств препарата Ветамекс

3.1.1 Определение параметров острой токсичности Ветамекса

Определение острой токсичности Ветамекса проводили на 42 белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г, разделенных на 6 опытных и контрольную группы, по 6 животных в каждой. Препарат вводили животным внутрижелудочно в виде взвеси на рафинированном подсолнечном масле в дозах: 1-й группе - 2000, 2-й - 2500, 3-й - 4500, 4-й - 10000, 5-й - 15000 и 6-й группе - 20000 мг/кг массы тела. Объем раствора составлял не более 5 мл. Контрольные животные получали подсолнечное масло.

После затравки животных препаратом в дозах 2000, 2500, 4500 мг/кг массы тела через 5-10 мин у крыс появлялась вялость, шерсть была взъерошена, аппетит отсутствовал. Через 12 ч все симптомы исчезали и клинически крысы выглядели здоровыми.

При введении препарата в дозах 10000, 15000 и 20000 мг/кг, животные становились вялыми, шерсть взъерошена, дыхание затрудненное, аппетит отсутствует, отмечалось снижение реакции на внешние раздражители, понижение двигательной активности. На вторые сут шерстный покров у крыс становился слипшимся, грязно желтого цвета. Клиническое выздоровление у животных наступало через 3-4 суток, гибели их не отмечалось.

3.1.2 Определенне кумулятивных свойств Ветамекса

Опыты были проведены на 20-и белых крысах обоего пола массой 200- 220 г. В течение первых 4-х сут крысам внутрижелудочно вводили Ветамекс в виде взвеси на рафинированном подсолнечном масле в дозе 2000 мг/кг массы тела, что составляет 1/10 максимально вводимой в остром опыте. Последующие каждые 4 дня предыдущую дозу препарата повышали в 1,5 раза.

На 21 день эксперимента отмечалось слабое угнетение общего состояния опытных крыс, которое через 3-4 ч исчезало. На 22-е сут у животных отмечался частичный отказ от корма, после введения препарата дыхание становилось частое,

поверхностное. Через 10-12 ч состояние опытных животных приходило в норму. За опытными животными проводили наблюдение в течение 14 дней после последней дачи препарата, гибели их в этот период не отмечалось.

Коэффициент кумуляции составил 8,3, что в соответствии с классификацией химических веществ (Л.Н. Медведь, 1964) обладает слабовыраженной кумуляцией.

3.1.3 Определение хронической токсичности Ветамекса

Опыты проведены на 60 белых крысах массой 90 – 110 г, разделенные на 2 опытные группы и 1 контрольную по 20 голов в каждой. Первой группе вводили Ветамекс в дозе 15,0 мг/кг; второй группе – 400 мг/кг массы тела; третья группа – контрольная, получала внутривенно рафинированное подсолнечное масло по 0,5 мл. Препарат вводили ежедневно в течение 2-х мес в виде взвеси на рафинированном подсолнечном масле атравматическим металлическим зондом.

В ходе опыта животные выглядели клинически здоровыми, гибели не отмечалось. Среднесуточный прирост живой массы на конец эксперимента в первой группе был выше контроля на 11,3%, во второй – на 6,7%.

На 30-е сут количество общего белка в первой группе увеличилось на 4,5%, во второй группе - на 2,7% по отношению к контролю. На конец эксперимента данный показатель возрос на 12% и 7% в соответствующих группах.

Процентное соотношение альбуминов увеличивается к концу опыта и разница между первой группой и фоном составляет 8,6%, во второй группе – 6,7%.

Тенденция в изменениях фракций глобулинов одинакова в обеих группах, отмечается заметное снижение α - и γ -глобулинов и возрастание β -фракции. Концентрация β -глобулинов в первой группе на 26,1% больше, чем в контрольной группе, во второй - на 19,7%. Данные указывают на улучшение белково-образовательной функции печени при даче препарата.

3.1.4 Определение раздражающего и кожно-резорбтивного действия Ветамекса

При определении местно-раздражающего действия Ветамекса на кроликах, установлено, что в течение всего периода наблюдений (21 день), каких-либо функциональных нарушений кожи (эритема, отек, изъязвления, изменение местной температуры) как при однократном, так и при многократном нанесении не отмечалось.

В следующем опыте четырем кроликам в конъюнктивальный мешок правого глаза наносили по 50 мг порошкообразного препарата. После нанесения препарата у животных наблюдались незначительная гиперемия, слезотечение, которые исчезали через 2-3 ч, что свидетельствует об отсутствии у препарата раздражающих свойств.

3.1.5 Определение алергизирующего действия Ветамекса

В эксперименте использовали 24 морских свинок массой 250-300 г, разделенных на 3 группы по 8 животных в каждой. Животных первой и второй групп сенсибилизировали, вводя однократно в кожу наружной поверхности уха ближе к его основанию 50 (1-я группа) и 200 мкг (2-я группа) Ветамекса на животное, в качестве растворителя применяли 15% диметилсульфоксид. Контрольным животным вводили растворитель.

При постановке провокационной кожной капельной пробы в рабочей концентрации 1:2 (препарат:15%диметилсульфоксид) при визуальном осмотре видимых изменений (припухание, сухость, эритема, изъязвления) на коже отмечено не было.

При микроскопии окрашенных препаратов брыжейки подсчитали количество дегранулированных тучных клеток: в первой группе показатель ДТК составил 0,97, во второй группе - 0,98, в контрольной группе - 1,0.

При постановке реакции специфического лизиса лейкоцитов в первой и во второй группах животных лизис составил 2%, в контрольной группе лизировало 1% лейкоцитов.

3.1.6 Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата Ветамекс

В опыте использовано 90 белых крыс, из них 60 самок и 30 самцов массой тела 180 - 220 г. Самок разделили на 3 группы, по 20 крыс в каждой. Первая группа самок получала Ветамекс в дозе – 7,5 мг/кг, вторая - 1/20 от максимально вводимой дозы в остром опыте – 1000 мг/кг. Контрольным животным (третья группа) вводили подсолнечное масло. Препарат задавали самкам с первого по двадцатый день беременности в виде взвеси на рафинированном подсолнечном масле. Для оплодотворения самок крыс подсаживали к самцам, из расчета на одного самца 2 самки. На утро следующего дня изучали вагинальные мазки для обнаружения спермиев.

В первой опытной группе отмечается снижение количества желтых тел по отношению к контролю на 0,8%, чего не отмечается во второй группе. Количество мест имплантации уменьшилось в первой группе на 0,9% к контролю. Число живых плодов в опытных группах и контрольной равнялось 11.

Показатели предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности в опытных группах не имели достоверных различий с контролем.

Длина плодов в опытных группах больше на $0,1 \pm 0,09$ мм размера контрольных плодов. Масса плодов опытных групп также была больше, чем в контрольной группе в среднем на $0,2 \pm 0,04$ г по каждой группе.

При исследовании плодов по методу Вильсона и Даусона аномалий в развитии костных и хрящевых закладок в скелете, а также состоянии внутренних органов не отмечалось, потомство подопытных самок развивалось без видимых изменений.

3.2 Применение Ветамекса в свиноводстве

3.2.1 Влияние препарата Ветамекс на прирост живой массы и сохранность поросят

При анализе прироста живой массы, выявлено, что наибольшая интенсивность роста отмечалась на 39-е сут после введения препарата, живая

масса контрольной группы животных уступала аналогичным значениям опытных групп соответственно на 13,6% в первой группе (Ветамекс I гранула), 15,5% - во второй (Ветамекс II гранулы) и на 7,6% - в третьей (Ксимедон I гранула).

На 73-е сут эксперимента среднесуточный прирост живой массы у животных первой, второй и третьей групп был выше контроля на 11,5%, 13,8% и 9% соответственно.

При взвешивании поросят на 106-е сут эксперимента живая масса поросят первой группы превышала значения контрольной группы на 9,2%, во второй - на 11,3% и в третьей - на 7,1% соответственно.

В течение всего периода наблюдений за поросятами не было установлено отклонений в клиническом статусе животных. В контрольной группе пал один поросенок, среди опытных групп падежа не было.

3.2.2 Влияние препарата Ветамекс на гематологические показатели поросят

Количество эритроцитов у поросят опытных групп в первый период исследования составило 4,38; 4,50; 4,33, соответственно в первой, второй и третьей группах, против $4,30 \times 10^{12}/л$ в контроле. На второй период исследования содержание эритроцитов, в опытных группах поросят продолжая повышаться, составило: в первой - 5,16, во второй - 5,32 и третьей - 5,10, против показателей контроля - $5,08 \times 10^{12}/л$. К 106-м сут эксперимента содержание эритроцитов у опытных поросят было выше данных контроля и составило: 5,37; 5,60; 5,37, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $5,33 \times 10^{12}/л$.

На 39-е сут эксперимента количество лейкоцитов в первой, второй и третьей группах поросят составило: 8,30; 8,42; 8,26, соответственно, против данных контроля - $8,10 \times 10^9/л$. На второй период исследования данные показатели составили: 8,63; 8,96 и 8,60, против $8,38 \times 10^9/л$ в контроле. На третий период исследования во всех опытных группах поросят количество лейкоцитов возросло и составило: 13,23; 13,37 и 12,90, соответственно в первой, второй и третьей

группах, против $12,80 \times 10^9/\text{л}$ в контроле. Наиболее показательным это увеличение было у поросят второй опытной группы.

При изучении лейкоцитарной формулы установлено, что относительное содержание различных форм лейкоцитов соответствовало показателям здоровых животных. Достоверных различий в изменении лейкоцитарной формулы у опытных и контрольных животных не выявлено.

3.2.3 Динамика биохимических показателей поросят под действием препарата Ветамекс

3.2.3.1 Влияние Ветамекса на белковый обмен поросят

В первый период исследования (39-е сут) содержание общего белка в первой, второй и третьей группах поросят превысило показатели контроля на 15,9%, 18% и 3,7% соответственно. К концу эксперимента разница с контролем в первой группе составила 10,3, во второй - 18% и в третьей - 5,5%. Содержание альбумина в первой группе превысило данные контроля на 5,4%, 12% и 9%, во второй группе - на 18,5%, 16% и 15% соответственно на 39-е, 73-е и 106-е сут эксперимента.

Содержание мочевой кислоты с возрастом уменьшалось тогда, как в группе контрольных поросят этот показатель имел тенденцию к увеличению. На 39-е сут эксперимента в опытных группах исследуемый показатель недостоверно отличался от данных контроля. На втором этапе исследования (73-е сут) содержание мочевой кислоты было ниже данных контроля в первой группе на 14,5%, во второй - на 20%, в третьей - на 10%, к концу эксперимента (106-е сут) показатель был ниже на 7,3%, 9,7% и 3,4%, соответственно в первой, второй и третьей группах.

Концентрация общего билирубина у опытных животных была незначительно ниже контрольных величин.

Снижение содержания креатинина отмечается у опытных поросят в сравнении с данными контрольных животных. На 39-е сут эксперимента эта разница составила в первой опытной группе 12%, во второй - 6,4%, в третьей - 11,5%, на 73-е сут - 2,6%, 4,6%, 4,3% соответственно. На 106-е сут разница с

контролем была наиболее достоверной и составила 8,1%, 10% и 4% соответственно в первой, второй и третьей опытных группах.

3.2.3.2 Влияние Ветамекса на минеральный обмен поросят

Концентрация кальция у опытных поросят с возрастом увеличивалась, тогда как у контрольных животных происходило снижение. На 39-е сут исследования содержание кальция превосходило значения контроля на 6%, 8,6% и 4,6%, на 73-е сут - на 6,8%, 8,7% и 6%, а к концу эксперимента (106-е сут) на 8%, 9,3% и 6,4% соответственно в первой, второй и третьей группах животных.

Концентрация неорганического фосфора в первый период исследований у опытных поросят недостоверно превышало данные контроля. Во второй период в первой группе содержание фосфора было выше контроля на 11%, во второй - на 13,7%, в третьей - на 8%, в третий период - на 6%, 12,7% и 4% соответственно.

Содержание хлора, натрия недостоверно повышалось у опытных поросят во все сроки исследования и находилось в пределах физиологической нормы.

Содержание калия на первом этапе исследования в опытных группах превысило показатели контроля на 22,4-25,8%, на втором этапе исследования разница в первой группе составила 24,3%, во второй - 34,6%, в третьей - 19,3% соответственно. На третьем этапе разница с контролем была недостоверна.

3.2.3.3 Влияние Ветамекса на активность ферментов сыворотки крови поросят

Под действием Ветамекса в первой опытной группе активность АСТ на 39-е сут эксперимента снижалась на 10,5%, на 73-е сут на 5,3%, на 106-е сут - на 5,7%. Во второй опытной группе была ниже на 12,5%, 6,7% и 11,4%, соответственно срокам исследования. В третьей группе разница с контрольными данными была недостоверна.

Содержание гамма-глутамилтрансферазы в крови подопытных поросят снижалось с возрастом. В опытных группах животных исследуемый показатель был ниже контрольных величин на первом этапе исследований на 6%, 3,5% и

4,3%; на втором – на 1,4%, 2,7% и 1,8%, а на третьем этапе – на 2,8%, 7% и 3,3%, соответственно в первой, второй и третьей опытных группах.

Уровень амилазы и лактатдегидрогеназы в опытных группах был незначительно ниже данных контроля, в первой серии опытов разница была не выше 2%, во второй - 2–6%. В третьей серии опытов содержание амилазы в опытных группах было ниже контроля в среднем на 2,5%.

Концентрация креатинфосфокиназы у опытных поросят была достоверно ниже контроля, в первой серии опытов разница составила 5,4%, 7,5% и 2,2%; во второй – 3,6%, 5,5% и 3%; в третьей – 4,0%, 6% и 1% соответственно в первой, второй и третьей группах.

3.2.4 Динамика иммунобиологических показателей поросят под действием препарата Ветамекс

На всех сроках исследования показатели иммунного статуса опытных животных достоверно превышали данные контроля (табл.).

На 39-е сут эксперимента содержание Т-лимфоцитов в первой и второй группе было выше данных контроля на 3,9% и 22,2%, в третьей группе данные с контролем не отличались. На 73-е сут относительное число Т-лимфоцитов в опытных группах было выше данных контроля на 5,6%, 18,5% и 4,4%. На 106-е сут возросло на 2,5%, 16,6% и 1,4% в первой, второй и третьей группах.

Содержание В-лимфоцитов у опытных поросят на 39-е сут эксперимента достоверно различалось с контролем, в первой опытной группе было выше на 4,7%, во второй – на 9,4% и третьей – на 4,7%. На 73-е сут разница с контролем в первой группе составила 5,7%, во второй - 12,5%, в третьей - 4,5%, на 106-е сут 30,8%, 42%, 22,2% соответственно.

Активность лизоцима сыворотки крови у животных, получавших Ветамекс в одной (первая группа) и двух (вторая группа) гранулах, увеличилась на 39-е сут на 20% и 33%, на 73-е сут на 21% и 40%, на 106-е сут на 14% и 27%, соответственно во второй и третьей группах по отношению к контролю. Лизоцимная активность сыворотки крови, на фоне действия ксимедона,

превышала контрольные величины на 13% - на 39-е, на 14,7% - 73-е и 7,5% - на 106-е сут эксперимента.

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови поросят повышалась на 39-е сут после имплантации Ветамекса - одна гранула на 11,6%, две гранулы - на 19,4%, на фоне имплантации ксимедона - на 12,3% по отношению к контрольной группе. На 73-е и 106-е сут у опытных поросят первой и третьей группы данный показатель был незначительно выше данных контроля. Во второй же группе разница была достоверной и составила на 73-е сут - 15,4% и 11% - на 106-е сут эксперимента.

На второй и третий сроки исследования: фагоцитарное число, индекс и емкость в опытных группах достоверно превышали данные контрольной группы. Это связано с увеличением поглотительной способности нейтрофилов у опытных животных на фоне имплантации препаратов. Так, например, на третий срок исследований показатель фагоцитарного числа превысил контрольные величины на 47,7%, 51,6% и 52%, соответственно в первой, второй и третьей группах поросят.

Таблица - Иммунобиологические показатели подопытных поросят

n=5

Группа животных	Сроки исследования, сут		
	39	73	106
1	2	3	4
Т-лимфоциты			
1-ая опытная	47,8±1,14	57,0±1,54	58,4±0,67
2-ая опытная	56,2±1,52**	64,0±0,94**	66,4±1,64**
3-я опытная	46,2±1,70	56,4±1,82	57,8±0,42
Контрольная	46,0±1,32	54,0±2,35	57,0±1,27
В-лимфоциты			
1-ая опытная	17,8±0,22	18,6±0,91	21,2±0,74***
2-ая опытная	18,6±0,27*	19,8±0,89	23,0±1,00***
3-я опытная	17,8±0,55	18,4±0,57	19,8±0,74**
Контрольная	17,0±0,61	17,6±0,84	16,2±0,42

1	2	3	4
Лизоцимная активность, %			
1-ая опытная	14,4±0,57*	18,2±0,65	21,2±0,82*
2-ая опытная	16,0±0,94**	21,0±1,06**	23,6±1,10**
3-я опытная	13,6±0,57	17,2±0,74	20,0±0,87
Контрольная	12,0±0,71	15,0±1,37	18,6±0,57
Фагоцитарная активность, %			
1-ая опытная	34,6±1,82	40,0±1,96	42,0±0,71
2-ая опытная	37,0±1,70**	45,0±1,05**	47,0±1,55
3-я опытная	34,8±1,53	41,0±1,73	42,7±1,47
Контрольная	31,0±0,47	39,0±1,25	42,3±1,16

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

3.2.5 Ветеринарно-санитарная оценка мяса свиней после имплантации препарата Ветамекс

При визуальном осмотре мясо поросят подопытных групп имело бледно-розовый цвет, жир мягкий, белый, эластичный. При микроскопии мазков из поверхностных слоев и окраске по-Граму в поле зрения микроскопа были обнаружены единичные кокки и палочки, в мазках из глубоких слоев микрофлора не выявлена. Бульон из мяса подопытных поросят, имел ароматный запах, прозрачный цвет с капельками жира на поверхности.

Показатель водородных ионов смещается в кислую сторону, составляет 5,66-5,91 в мясе контрольных и опытных животных реакция на пероксидазу в экстракте из мяса исследуемых животных дала отрицательный результат.

Фильтрат бульона при добавлении к нему 5% раствора сернокислой меди оставался прозрачным, без хлопьев и осадка. Количество амино-аммиачного азота (1,22-1,24 мг) и коэффициент кислотности – окисляемости (0,53-0,52 ед) в экстрактах из мяса контрольных и опытных поросят соответствуют нормам.

3.2.6 Результаты исследований органов и тканей подопытных поросят, после имплантации препарата Ветамекс

Послеубойным осмотром установили: кожа и щетина без изменений, слизистые оболочки бледно-розовые, умеренно влажные. Органы грудной и брюшной полости без изменений.

В печени контрольных поросят отмечено нарушение балочной структуры, зернистая дистрофия гепатоцитов, неравномерная окраска в виде чередования светло-, темно-коричневых участков как на поверхности, так и в толще органа, тогда как печень опытных поросят при имплантации Ветамекса выделялась выраженным рисунком долькового и балочного строения, гепатоциты характеризовались однородностью по структуре и величине, воздействие препарата привело к усилению митотической активности клеток паренхимы печени. У контрольных животных в почках отмечали отек полости капсулы, нарушение клубочковой фильтрации, зернистая и гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев. В почках опытных поросят отмечалось усиление обозначения контуров мембран капиллярной и канальцевой сети, увеличилось содержание клеток юкстагломерулярного аппарата, в сосудистых клубочках наблюдалось восстановление кровообращения. Селезенка контрольных поросят с участками нарушения гемодинамики, разрежением клеток красной пульпы, рисунок гистологического строения органа был плохо обозначенным. В селезенке опытных поросят четкое строение структуры органа, с выраженными лимфатическими узелками, в красной пульпе за счет стабилизации мембран эритроцитов заметно уменьшилось содержание макрофагов, нагруженных гемосидерином. В аденогипофизе контрольных поросят преобладание базофильных эндокриноцитов, в результате чего уменьшалась выработка оксифильными эндокриноцитами гормональных продуктов, стимулирующих биосинтетические процессы в организме. В аденогипофизе опытных животных многочисленность оксифильных эндокриноцитов, увеличение объема цитоплазмы и ядер свидетельствовали об активном течении процесса выработки тропных

гормональных продуктов, стимулирующие биосинтетические процессы в организме.

Следовательно, искусственное повышение фона содержания мелатонина и действие стимулятора клеточного деления ксимедона способствовало нарастанию анаболических процессов в организме опытных поросят.

4 ВЫВОДЫ

1. Препарат Ветамекс в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 относится к группе незначительно опасных химических веществ, не обладает раздражающим, алергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действиями.

2. Ежедневное пероральное поступление Ветамекса на протяжении 60 дней белым крысам в дозах 15 мг/кг и 400 мг/кг нормализовало гематологические и биохимические показатели крови и повышало прирост массы на 11-7%.

3. Двукратное подкожное введение 13-15-ти дневным поросятам по две гранулы (100 мг) Ветамекса с интервалом 39 сут способствовало повышению интенсивности прироста живой массы и сохранности животных.

4. Применение препарата Ветамекс поросятам способствовало нормализации неспецифической резистентности (увеличение Т-лимфоцитов на 16,5%, В-лимфоцитов - на 42%, лизоцимной активности - на 27%, фагоцитарной активности нейтрофилов - на 11%), белкового (повышение общего белка на 17%, альбумина - на 15%) и минерального обмена, а также снижению активности ферментов АСТ на 11,4%, АЛТ - на 5%, ГГТ - на 7%.

5. Препарат Ветамекс способствовал стимуляции митотической активности клеток паренхимы печени поросят; в почках - за счет антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия происходило усиление обозначения контуров мембран капиллярной и канальцевой сети, приводящее к улучшению кровообращения клубочкового аппарата, в селезенке - к стимуляции процессов пролиферации и клеточной трансформации лимфоцитов и ретикулоцитов. В аденогипофизе наблюдалось преобладание ацидофильных эндокриноцитов, свидетельствующих об активном течении процессов выработки тропных

гормональных продуктов, стимулирующих биосинтетические процессы в организме.

6. Мясо, полученное от поросят после имплантации Ветамекса, по органолептическим, микробиологическим и физикохимическим показателям соответствовало требованиям ГОСТов к доброкачественному продукту.

5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Полученные результаты исследований позволяют рекомендовать применение препарата Ветамекс 13-15 сут поросятам в качестве лечебно-профилактического средства при нарушениях обмена веществ и иммунодефицитах в количестве двух гранул с последующей повторной имплантацией через 34-39 дней.

На основании полученных данных разработана «Временная инструкция по применению препарата Ветамекс для повышения сохранности и продуктивности животных» утвержденная ГУВ Кабинета министров Республики Татарстан.

Основные положения диссертационной работы рекомендованы для использования в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий в ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины» им. Н.Э. Баумана.

6 СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Давлетханов, И.Н. Токсикологическая оценка препарата Ветамекс / И.Н. Давлетханов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы ветеринарии». – Казань; 2007. – С. 38;

2. Давлетханов, И.Н. Токсикологическая оценка препарата Ветамекс / И.Н. Давлетханов // Материалы научно-практической конференции фармакологов Российской Федерации. – Сб. научн. тр. – Троицк: УГАВМ, 2007. – С. 71-73;

3. Давлетханов, И.Н. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия Ветамекса на белых крысах / И.Н. Давлетханов, Л.Н. Пунегова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научный потенциал – аграрному производству», посвященной 450-летию вхождения

Удмуртии в состав России. 25-29 февраля 2008 год. – Сб. ст. – Ижевск: ИГСХА, 2008. – С. 116-121;

4. **Давлетханов, И.Н.** Определение алергизирующего и кумулятивного действия препарата Ветамекс / И.Н. Давлетханов // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы аграрной науки и образования». – Ульяновск: ГСХА, 2008. - Т.3, - С. 27-29;

5. **Давлетханов, И.Н.** Влияние имплантируемого препарата с ксимедоном на иммунитет поросят / И.Н. Давлетханов, К.Х. Папуниди // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней животных и птиц». – Сб. науч. трудов ведущих ученых России, СНГ и др. стран – Екатеринбург: Уральское издательство, 2008. - Вып. 2. – С. 116-118;

6. **Давлетханов, И.Н.** Иммуный статус поросят при применении Ветамекса / И.Н. Давлетханов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Достижения молодых ученых – в производство». – Казань, 2008. – С. 31-33;

7. **Давлетханов, И.Н.** Биохимические показатели и прирост массы поросят после применения Ветамекса / И.Н. Давлетханов // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». – Воронеж: изд-во «Истоки», 2008. – С. 107-110;

8. **Давлетханов, И.Н.** Применение Ветамекса в промышленном свиноводстве / К.Х. Папуниди, И.Н. Давлетханов, Л.Н. Пунегова и др. // Ветеринарный врач. – 2008. - №5. – С. 54-57;

9. **Давлетханов, И.Н.** Фармако-токсикологические свойства ветеринарных препаратов на основе мелатонина / Л.Н. Пунегова, И.Н. Давлетханов, С.И. Чурин и др. // Материалы Пятой Международной научно-практической конференции «Исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности»: Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование. – Санкт-Петербург, 2008. – Т. 13. – С. 296-298;

10. **Давлетханов, И.Н.** Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса поросят при применении препарата Ветамекс / И.Н. Давлетханов, Э.К. Папуниди // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы сельскохозяйственной науки и практики в современных условиях и пути их решения», посвященная памяти Р.Г. Гареева. 25-27 февраля 2009. - Казань, 2009. – С. 427-429;*

11. **Давлетханов, И.Н.** Исследование процесса биоразложения комплексных ветеринарных имплантируемых препаратов на основе мелатонина / Л.Н. Пунегова, Т.С. Шитова, С.И. Чурин, **И.Н. Давлетханов**, К.Х. Папуниди // *Материалы Седьмой Международной научно-практической конференции «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности». 28-30 апреля 2009. – Санкт-Петербург: изд-во Политехнического ун-та, 2009. – С. 285-291;*

12. **Давлетханов, И.Н.** Особенности биодеструкции ветеринарных имплантируемых мелатонинсодержащих препаратов в организме животных / Л.Н. Пунегова, Т.С. Шитова, С.И. Чурин, **И.Н. Давлетханов**, К.Х. Папуниди, В.А. Альфонсов, О.Г. Сияшин // *Материалы научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». 25-30 мая 2009. – Крым, Украина: изд-во «Новый свет», 2009. – С. 391-392;*

13. **Давлетханов, И.Н.** Фармако-токсикологическая характеристика препарата Ветамекс / И.Н. Давлетханов, К.Х. Папуниди, Л.Н. Пунегова // *Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии». 9-12 июня 2009. ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ». – Казань, 2009. – С. 238-242.*

Подписано в печать 31.07.09 Заказ №75

Формат 60x84 1/16. Тираж 100 экз.

Отпечатано на офсетном участке ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ».

Адрес: 420075, г. Казань, Научный городок-2.