

На правах рукописи



ТАЙМАСУЖОВ АДАМ АЗМЕТОВИЧ

Фармакология и применение лозевала в птицеводстве

16.00.04 – Ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата ветеринарных наук

Краснодар
2003г.

Работа выполнена в Краснодарском научно – исследовательском ветеринарном институте, ОАО «Компания Кубаньптицепром», ООО «Биостим».

Научный руководитель -

доктор биологических наук,
доцент Ф.Д. Онишук

Официальные оппоненты-

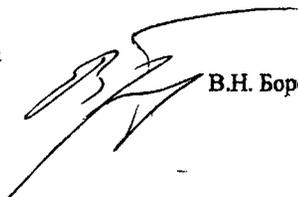
доктор ветеринарных наук,
старший научный сотрудник
Шипицын А.Г.
Кандидат ветеринарных наук
Жолобова И.С.

Ведущая организация: Воронежский государственный аграрный университет

Защита состоится 23 декабря 2003 года, в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 в Кубанском государственном аграрном университете (350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13)
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.

Автореферат разослан «22 ноября» 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
профессор



В.Н. Боровой

2003-A
19920

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

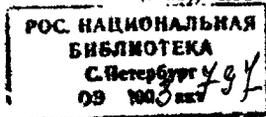
Актуальность темы.

Мировой опыт борьбы с заболеваниями животных и птицы показал, что основная роль в этом отводится лекарственной терапии. В этих целях используют различные фармакологические средства, наибольшее распространение из которых получили антибиотики, сульфаниламидные и нитрофурановые препараты. (Е.В. Андреев., А.Б. Драгомир, 1978; В.А. Андросов, 1978; Г.П. Бородай, 1981; В.М. Данилевский, 1974; 1985; И.Н. Дегтярева и др.). Однако их эффективность в последнее время значительно снизилась из-за изменения биологических свойств микроорганизмов, проявления множественной резистентности и усиления их вирулентных свойств. Устойчивые формы возбудителей, циркулируя в природе, инфицируют организм, затрудняют их терапию. Поэтому в условиях интенсификации производства возрастает роль и значение новых инфекций со сложной этиологией, обусловленной повышением вирулентности условно-патогенных микроорганизмов, грибов и вирусов. Болезни чаще приобретают характер смешанных бактериально-вирусных инфекций, отличающихся от классических форм осложненным течением (Навашин С.М., Фомина И.П., 1982).

Все это требует поиска и разработки новых химиотерапевтических средств с разным механизмом антимикробного действия, обладающих также противовирусной и антимикотической активностью.

Учитывая перспективность химиотерапевтического направления в проблеме лечения и профилактики таких заболеваний, целесообразно создание препаратов из различных классов соединений, а также средств сочетанной фармакодинамики, обладающих одновременно противовирусным, антибактериальным, антимикотическим и противовоспалительным действиями.

Наиболее перспективными оказались производные триазола (Л.В. Лозюк, Ф.Д. Онищук, 1997), и, в частности, новый препарат лозеваль, в состав которого входит морфолиний (3-метил-1,2,4-триазолил-5 тиоацетат), который



обладает высокой антивирусной и антимикробной активностью (И.А. Мазур и др., 1986; Ф.Д. Онищук, 2001).

Цель и задачи исследования.

Основной целью настоящего исследования является токсикологическое и санитарно-гигиеническое изучение химиотерапевтического препарата лозеваль, эффективного для лечения и профилактики ряда заболеваний в промышленном птицеводстве. Для реализации данной цели были поставлены задачи:

1. Изучить специфическую активность лозевала в отношении отдельных возбудителей заболеваний птицы;
2. Разработать показания к применению лозевала в птицеводстве и лечебно-профилактические рекомендации при заболеваниях птиц;
3. Определить основные токсикологические и фармакологические свойства препарата;
4. Исследовать основные санитарно-гигиенические свойства лозевала с целью разработки нормативно-технической документации по контролю и его применению в птицеводстве.

Научная новизна.

В результате проведенных исследований предложен препарат, являющийся представителем производных триазола - морфолия (3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), изучены его биологическая активность и, в частности, антимикробная, антивирусная и антимикозная. В соответствии с требованиями Департамента ветеринарии МСХ РФ, определены его основные токсикологические характеристики, отработаны оптимальные схемы и дозы при лечении и профилактике наиболее распространенных заболеваний птицы, ветеринарно - санитарные аспекты использования продуктов птицеводства после назначения препарата птице.

Практическая значимость.

Для практической ветеринарии предложен новый оригинальный препарат лозеваль обладающий высокой лечебной и профилактической эффективностью при ряде заболеваний птицы.

Практическая ценность лозевала подтверждается положительными результатами широких производственных испытаний и Наставлением по применению лозевала в ветеринарии, одобренным Ветфармбиокомиссией и утвержденным Департаментом ветеринарии МСХ РФ в установленном порядке.

Внедрение результатов исследований.

Производство лекарственной формы лозеваль освоено ООО «Биостим» (г. Сочи). В условиях птицеводческих хозяйств Краснодарского края и регионов Северного Кавказа обеспечено его применение в качестве высокоэффективного лечебно-профилактического средства. Полученные результаты при применении препарата вошли в нормативные документы, утвержденные в установленном порядке.

Апробация работы.

Материалы диссертации были доложены:

На заседании Ветфармбиокомиссии Департамента ветеринарии МСХ РФ;

На заседаниях Ученого Совета Краснодарского НИВИ по итогам научно-исследовательской работы за 1998-2003 гг.;

На производственных совещаниях ветеринарных врачей птицеводческих хозяйств Краснодарского края и других регионов в 1998-2003 гг.;

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты исследований биологической активности препарата лозеваль;

- результаты его фармако-токсикологических исследований;

- результаты лечебно- профилактической эффективности лозеваля при различных заболеваниях птицы;
- санитарно-гигиенические аспекты применения лозеваля в птицеводстве.

Публикации.

Основные материалы диссертации опубликованы в 6 научных статьях.

Объём и структура диссертации:

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, заключение, выводы, предложения производству, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 55 таблицами, список литературы содержит 175 источников, в т.ч. числе 32 иностранных автора.

2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования были проведены в условиях отдела фармации Краснодарского НИВИ, научной лаборатории ООО «Биостим», ОАО «Компания Кубаньптицепром», а клинические опыты в условиях птицеводческих хозяйств Кубани.

При постановке экспериментов были использованы фармакологические, токсикологические, ветеринарно-санитарные, клинические, лабораторные, микробиологические, морфологические и другие методы исследований. Биологическую активность лозеваля изучали путем выяснения его антимикробных, антивирусных и антимикозных свойств.

Антимикробную активность лозеваля *in vitro* изучали на 15 штаммах микроорганизмов, методами серийных разведений на бульоне Хоттингера, в МПБ и МПА. С этой целью делали разные концентрации препарата в

питательных средах. Бактериостатические свойства определяли визуально по отсутствию роста культуры в пробирках после суточной и двухсуточной инкубации при температуре 37°C. О степени активности препарата судили по его концентрации в 1 мл питательной среды, вызывающей полное угнетение роста тест-культур. Определение антимикробной активности лозевала также проводилось с использованием метода диффузии в агаре. Антимикробную активность препарата оценивали и по химиотерапевтической эффективности при экспериментальной эшерихиозной и стафилококковой септицемиях белых мышей методом внутрибрюшинного заражения летальными дозами микроорганизмов.

Антимикозное действие препарата определяли в отношении ряда грибов - возбудителей микотоксикозов и дерматомикозов.

Противовирусное действие препаратов изучали на модели вакцинного процесса при оспе у кроликов, а также путем выяснения отдельных сторон фармакодинамики изучаемых средств.

Изучение влияния лозевала на организм птиц и отдельных проявлений его токсического действия проводилось путем ежедневного наблюдения, с учетом клинических показателей: общего состояния, поедаемости корма, частоты дыхания и пульса, температуры тела, динамики прироста живой массы. В экспериментах на птице проводили гематологические исследования по общепринятым методам с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокритного числа, цветного показателя крови.

Количество лейкоцитов и эритроцитов определяли в камере Горяева, гемоглобина по Сали, общий белок - рефрактометрически, белковых фракций по Карпюку, фагоцитарную активность лейкоцитов - по Гостеву. Щелочной резерв сыворотки крови по Н.А. Раевскому.

Лизоцимную активность определяли нефелометрическим методом, основанным на высокой чувствительности *Micrococcus lizodecticus* к воздействию лизоцима.

Витамин С в сыворотке крови определяли по методу Н. Рой, витамин А в печени подопытных цыплят по методу О. Маслиевой, витамин В в печени цыплят по методу Берга, Бессей и Лоури.

Ветеринарно-санитарную оценку мяса птицы, убитых после применения препарата проводили общепринятыми методами: внешним обследованием тушек, органолептической оценкой вкусовых качеств мяса и бульона, определением концентрации водородных ионов с помощью рН метра, реакции на пероксидазу, определением бактериальной обсемененности туш формальной реакцией и определением коэффициента кислотность-окисляемость.

Гистологическому исследованию были подвергнуты печень, желудок, толстый и тонкий отделы кишечника, сердечная мышца и селезенка, зафиксированные в 10% растворе нейтрального формалина. Гистосрезы готовили на замораживающем микротоме из материала залитого в парафин. Окраску производили гематоксилин-эозином.

Лечебно-профилактическое действие препарата изучали при колибактериозе, сальмонеллезе, микоплазмозе, аспергиллезе, кандидомикозе, инфекционном ларинготрахеите, болезни Гамборо (инфекционной бурсальной болезни), стафилококкозе и других болезнях птиц. Лечебно-профилактическую эффективность определяли в сравнении с широкоприменяемыми при данной патологии препаратами и негативным контролем. Способ применения препаратов был в основном аэрозольный, а также с питьевой водой и кормом.

Заключение о положительных результатах лечебно-профилактического действия препарата лозеваль были сделаны на основании клинических, биохимических, гематологических и иммунологических методов исследований.

3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Состав и физико-химические свойства

препарата лозеваль

Основным активно действующим компонентом лозеваля является морфолиний. В химическом отношении это морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолил – 5-тиоацетат, - замещенное гетероциклическое соединение с температурой плавления 150⁰С. Брутто формула C₉H₁₆N₄O₃S. Вторым составляющим компонентом лозеваля является этоний-(1,2-этилен-бис-N-диметилкарбододецилоксиметил-аммония дихлорид), который является бичетвертичным аммониевым соединением.

Препарат получают путем последовательного растворения морфолиния и этония - поверхностно активного вещества в растворителе (25% растворе диметилсульфоксида с полиэтиленгликолем (ПЭГ-400).

Лозеваль - маслянистая жидкость оранжево - желтого цвета со специфическим запахом. Показатель преломления составляет 1,47; удельная плотность - 1,235 г/см³, огнестоек. Препарат растворим в воде и органических растворителях. Растворы лозеваля стойкие при хранении в обычных условиях в защищенном от света месте.

Физико-химические свойства лозеваля должны соответствовать ТУ 9337-001-10132104-98.

3.2. Специфическая активность

3.2.1. Антимикробная активность лозеваля

Антибактериальные свойства препарата *in vitro* изучены на 15 видах бактерий полевых и музейных штаммов. Антибактериальную активность определяли методом серийных разведений в бульоне Хоттингера и МПА.

Установлено, что лозеваль и его составляющие обладали выраженным антимикробным действием. При этом спектр условно-патогенных и патогенных

микроорганизмов, использованных в качестве тест-культур и уровень воздействия на них препарата существенно различался (таблица 1).

Таблица 1

Антимикробная активность лозеваля.

Препарат	Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл				
	Esherishia SSP n=16	Stafilococcus SSP n=15	Proteus SSP n=5	Klebsiela SSP n=17	Salmonella SSP n=11
Лозеваль	28-40	19-32	37-69	28-43	34-61

При этом бактериологическое действие препарата на кишечную палочку проявлялось в концентрациях 28-40 мкг/мл, золотистый стафилококк 19-32, клебсиеллу 28-43, сальмонеллу 34-61, и протей 37-69 мкг/мл.

Показано, что активность лозеваля была достаточно высокой, в то время как его отдельно взятые компоненты оказались низко активными. Композиция ДМСО и морфолина в этих условиях была активна для большинства стафилококков, пневмококков, протей, шигелл. На бактерии рода *Klebsiella* раствор морфолина в ДМСО действовало в концентрациях 500-1000 мкг/мл, *Escherichia* - 250-500 мкг/мл, *Salmonella* - 500 мкг/мл.

Антимикробное действие этония было выше активности других компонентов. В отношении *E.coli* его МПК составила 125-250 мкг/мл. Для *K. pneumoniae* амплитуда МПК была несколько шире в сторону увеличения (≥ 125 -500 мкг/мл). Наиболее активно этоний действовал на стафилакокки (кроме *St. haemolyticus*) и пневмококки от 32 мкг/мл.

Так минимально подавляющая концентрация (МПК) диметилсульфоксида (ДМСО) для шигелл, протей и некоторых салмонелл составляла 2000 мкг/мл и выше. Такая же активность ДМСО была и в отношении пневмококков. Другие грамположительные (кокки, энтеробактерии, кишечная палочка) и грамотрицательные микроорганизмы (сальмонелла) подавлялись растворами с концентрацией от 1000 до 2000 мкг/мл.

Антибактериальную активность лозевала в условиях *in vivo* оценивали по химиотерапевтической эффективности (ED_{50}) при экспериментальных стафилококковой и эшерихиозной септицемиях белых мышей. Препарат вводили перорально сразу после внутрибрюшинного заражения мышей летальными дозами золотистого стафилококка и кишечной палочки.

Анализируя данные по активности лозевала в условиях *in vivo* можно сделать заключение, что при экспериментальных стафилококковой и эшерихиозной септицемиях он обеспечивал 100% выживание инфицированных мышей при внутреннем введении 400 мкг/кг.

При заражении белых мышей летальной дозой золотистого стафилококка ED_{50} лозевала составил $275 \pm 3,95$ мг/кг. В отношении эшерихиозной септицемии эти показатели были соответственно 520 и $380 \pm 12,4$ мкг/кг (таблица 2).

Таблица 2

Химиотерапевтическая эффективность лозевала при экспериментальной стафилококковой и колибактериозной септицемии.

Септицемия	Доза, мг/кг	Кол-во мышей в группе	Пало голов	Выжило голов	Летальность %
Стафилококковая (опыт)	40,0	10	10	-	100
	120,0	10	9	1	90
	200,0	10	7	3	70
	280,0	10	5	5	50
	360,0	10	1	9	10
	440,0	10	-	10	0
Контроль	-	10	10	-	100
Эшерихиозная (опыт)	120,0	10	10	-	100
	200,0	10	9	1	90
	280,0	10	7	3	70
	360,0	10	3	7	30
	440,0	10	1	9	10
	520,0	10	-	10	0
Контроль	-	10	10	-	100

При изучении развития устойчивости препарата было отобрано 5 представителей грамположительных кокков и грамотрицательных палочек музейных и полевых культур *St. aureus* 209, *St. aureus* 20k, *E coli* 0127, *E coli* 51k, *Salmonella thyphimurium* 11. Установлено, что только клинический изолят кишечной палочки *E coli* 51k стал устойчив к 20 пассажу. У всех других испытуемых штаммов к этому времени чувствительность снижалась, но в меньшей степени.

3.2.2. Противовирусное действие.

Противовирусную активность препарата изучали в опытах на модели осповакцинального процесса у кроликов. Для этого использовали штаммы вируса вакцины оспенного детрита производства завода бактериальных препаратов Одесского НИИ вирусологии и эпидемиологии. Заражение проводили накожно и методом аппликации. Размер скарифицированного участка составлял 8-10 см². В опыте применяли 1000 инфицирующих доз. Инфекционная активность составляла 10⁶ ЛД₅₀ для куриных эмбрионов.

Эффективность препарата изучали на модели динамики осповакцинального процесса при разных способах применения. У кроликов, которым вместо препарата вводили растворитель (контроль), в наших опытах наблюдалось типичное развитие осповакцинальной инфекции. К 3-му дню сформировались пустулы, достигшие максимальных размеров к 7-му дню. Средний диаметр кожных поражений составил 12,8 см. На 12-й день отмечалось отпадение образовавшихся корочек.

Подкожное применение препарата кроликам с осповакцинальной инфекцией обеспечивало торможение развития процесса. Пустулы образовывались лишь к 6-7-му дню. Мелкие пастулы подсыхали на 9-й день, а к 10-му дню образовавшиеся корочки отпали. Интенсивность кожных поражений (по отношению к контролю) составляла лишь 40,7%.

К аналогичным результатам привело использование препарата методом аппликаций.

Таким образом, в условиях лечения осповакцинального процесса у кроликов, препарат оказал защитный эффект как при подкожном введении так и при использовании аппликаций. Побочного действия препарата на организм животных не отмечено. Таким образом, было установлено, что препарат лозеваль обладает выраженным противовирусным действием.

3.2.3. Антимикозное действие препарата

Фунгистатическую активность препарата лозеваль и его компонентов определяли методом серийных разведений на сусло-агаре в концентрациях лозевали от 18,5 мкг/мл до 1 мг/мл. Было использовано 78 штаммов 11 видов аскомицет и дрожжеподобных грибов, которые наиболее часто являются причиной микотоксикозов животных и птиц из рода: *Candida* (*albicans*, *krusei*, *tropicalis*, *lusitaniae*, *glabrata*), *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum species*, рода *Aspergillus* (*niger*, *fumigatus*, *flavus*). За минимальную фунгистатическую концентрацию принимали наименьшую концентрацию препарата, которая обеспечивала отсутствие роста культуры грибов.

Самой высокой фунгистатической активностью в сравнении с изученными компонентами обладал лозеваль. Средней минимальной подавляющей концентрацией была концентрация 37,5 мкг/мл. Выше она была для некоторых выделенных из клинического материала штаммов *Aspergillus niger* (≥ 150 мкг/мл), *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* (≥ 75 мкг/мл), *Candida albicans* и *Candida krusei* (≥ 300 мкг/мл).

Для подавления *Cryptococcus neoformans* концентрации лозевали были необходимы в разведениях 150–600 мкг/мл, как и для большинства изученных грибов.

3.3. Лечебно-профилактическая эффективность лозевали при заболеваниях птиц

В результате проведенных опытов на цыплятах 2-3 недельного возраста с целью профилактики гастроэнтерита и колибактериоза применение лозевали оказывало положительный эффект. При этом в опыте регистрировали редкие

случаи заболевания, тогда как в контроле они возникали массово с первых дней жизни цыплят.

Общее состояние опытной птицы улучшилось. Она становилась более подвижна, увеличивалась поедаемость корма. По опытной группе получен среднесуточный прирост массы цыплят, который составил 41,5 г., а в контроле - 33,3 г.

Использование лозеваль с целью повышения сохранности проводилось в связи с возникновением болезни Гамборо, где отход достигал 36–40%. В связи с этим был проведен комплекс лечебно-профилактических мероприятий с применением препарата лозеваль в форме аэрозоля. Обработки препаратом в дозе 2 мл/м³ с помощью САГов проводили 3 дня подряд в период массового заболевания и гибели птицы. Аэрозольным обработкам с лечебной целью было подвергнуто более 150 тыс. голов птицы. На обработанном поголовье заболевание протекало в более легкой форме, сокращалась динамика падежа на 3 – 4 дня, а сохранность повышалась на 12–15 % (таблица 3).

Таблица 3

Динамика падежа молодняка птицы в период максимальной вспышки инфекционной бурсальной болезни (болезнь Гамборо).

Дни заболеван.	Контроль		Опыт (лозеваль)	
	Корпус 5	Корпус 6	Корпус 2	Корпус 3
	28758 голов	27668 голов	28085 голов	27652 голов
1.	18	24	78	31
2.	250	178	162	135
3.	531	451	519	435
4.	847	985	851 - обр.	139 - обр.
5.	1576	1895	1131 - обр.	1253 - обр.
6.	1865	2157	1115 - обр.	1005 - обр.
7.	1573	1983	856	689
8.	1232	1859	382	256
9.	1005	1264	112	98
10.	987	1124	88	45
11.	421	538	31	25

Препарат лозеваль был испытан также при вспышке инфекционного ларинготрахеита птиц. Заболевшая птица в опытном корпусе обрабатывалась

аэрозольным методом из расчета 2 мл./м³. С начала обработок через 2-3 дня регистрировали снижение отхода птицы, её общее состояние улучшалось, а через 5-6 дней при патологоанатомическом исследовании павшей птицы изменений, характерных для данного заболевания не регистрировалось.

Одновременно обработке подвергалась восприимчивая к данному заболеванию птица еще двух корпусов, находившихся рядом. В результате принятых мер по профилактике заболевания с помощью препарата лозеваль удалось купировать очаг вспышки ИЛТ.

При испытании в производственных условиях препарат лозеваль был эффективен при хроническом колибактериозе и респираторном микоплазмозе кур. По завершению курса лечения птицы лозевалем ее состояние значительно улучшалось и внешних признаков заболеваний не регистрировалось. Если в контроле (антибиотикотерапия) сохранность птицы составляла 78%, а яйценоскость - в среднем 53%, то после курса лечения лозевалем сохранность повысилась до 89%, а яйценоскость - до 68%. Заметно улучшилось качество яйца, уменьшилось количество насечки, боя и литья. При этом положительный эффект от аэрозольного применения препарата отмечался уже спустя 24-48 часов после начала лечения и проявлялся в виде улучшения поедаемости комбикорма, повышения активности птицы, уменьшения хрипов и слизистых выделений из носовых ходов.

Профилактическое действие препарата лозеваль испытывали путем обработки инкубационного яйца на цыплятах при выращивании бройлеров. Первую обработку проводили на 8 день инкубации, затем в выводном шкафу инкубатория на 21 сутки, и после на 26-27 день выращивания. При этом были получены положительные результаты: сохранность молодняка за первые 7 дней увеличивалась на 1,0-1,5 %. По законченным партиям в опытных корпусах сохранность увеличивалась на 2%, расход корма снижался на 0,2 к.ед. (2,2 к.ед), а среднесуточные привесы бройлеров увеличивались на 1,8 г. и составляли 42,8г. (таблица 4).

Таблица 4

Результаты инкубации яиц от кур, получавших лозеваль.

Показатели	1 группа	2 группа (контр.)
Заложено яиц, шт.	153	153
Проянкубировано яиц, шт.	142	142
Неоплодотворенных яиц, %	7,2	6,5
«Кровь-кольцо», %	0,7	1,5
Замершие, %	3,7	4,4
Задохлики, %	1,3	2,7
Вывод от заложенных яиц, %	87,1	84,9
Процент вывод от оплодотворенных яиц.	93,7	90,9

Проведены также производственные испытания аэрозольных обработок лозевалем птицы, пораженной аспергилезом и кандидомикозом. Клиническая картина заболевания характеризовалась вялостью, снижением аппетита и яйценоскости. Отмечали поражения печени и легких грибами кандиды и сереек - аспергиллиусом. В результате проведенных обработок отмечалось улучшение общего состояния птицепоголовья и поедаемости корма. Вместе с тем также повышалась продуктивность и сохранность, что указывает на эффективность препарата при этих показаниях.

Лозеваль при индивидуальном применении молодняку кур яичного направления в эксперименте обеспечил достоверную разницу в приросте массы, превышающую контроль на 20,9% (в дозе 300 мг/кг массы при длительности применения - 45 дней). Препарат оказывал положительное воздействие на прирост массы и в дозе 500 мг/кг при длительности применения до 4 недельного возраста.

Результаты изучения лечебной и профилактической эффективности лозевала при различных заболеваниях птицы в установленном порядке представлены, рассмотрены и одобрены Ветеринарным фармбиосоветом Департамента ветеринарии МСХ РФ.

Внедрение препарата лозваль в птицеводстве проведено в условиях птицеводческих хозяйств Краснодарского и Ставропольского краев, республик Северного Кавказа, Ростовской области и других регионов страны.

3.4. Фармако-токсикологические свойства лозевали

Длительное многократное применение лозевали внутрь и аэрозольно в терапевтических и субтоксических дозах не оказывает токсического влияния.

На протяжении всего срока эксперимента, птица оставалась подвижной, общее состояние было удовлетворительным. При этом нарушений функциональной деятельности органов центральной нервной системы, сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания не установлено.

Для характеристики обменных процессов, проходящих в организме цыплят, и определения сдвигов при применении лозевали проведены биохимические исследования крови у цыплят в 28, 45, 55 дневного возраста. При исследовании крови её показатели в опытных и контрольной группах оставались в пределах нормы и приблизительно на одном уровне. Количество эритроцитов в крови опытных групп во все возрастные периоды колебалось незначительно и находилось в пределах нормы. Уровень гемоглобина в крови цыплят, которым вводили препарат, был несколько ниже, чем у цыплят контрольной группы. В 28 дневном возрасте эта разница была незначительной и статистически недостоверна ($P > 0,05$). К 45 дневному возрасту разница становится достоверной ($P < 0,05$). В 55 дневном возрасте разница в уровне гемоглобина цыплят была несущественной.

Критерием оценки влияния лозевала на физиологическое состояние птицы является определяли факторов естественной резистентности. В качестве её тестов, определяли резервную щелочность сыворотки крови (мг/%), общий белок (%), бактерицидную активность (%), гликопротеиды (мг/%), лизоцим (мкг/мл). Показатели резервной щелочности как в 28 дневном, так и в

55 дневном возрасте и в опытных и в контрольных группах оставались в пределах нормы. В опыте уровень общего белка был в норме, характерной для данного возраста цыплят.

При длительном многократном введении лозевала в оптимальных и трехкратных терапевтических, а также субтоксических дозах, не оказывают выраженного токсического влияния на организм птицы, в том числе, не вызывает морфофункциональных изменений систем органов и тканей. При этом структура была сохранена.

Выявлено, что изучаемый препарат не влияет на качественный состав аминокислот в мясе. Все аминокислоты, представленные при исследовании опытной группы были аналогичными контролю, что указывает на то, что лозеваль не влияет отрицательно на качество мяса и его аминокислотный состав.

Для установления влияния лозевала на развитие птицы был изучен морфологический состав мяса кур (таблица 5). Из таблицы следует, что применение препарата увеличивает убойный выход на 3% по сравнению с контролем. При определении содержания мышечной, костной ткани и кожи с подкожным жиром установлено, что мышечной ткани у кур опытной группы содержится на 7,6% больше, чем у контрольной. Наблюдается увеличение и в содержании массы кожи с подкожным жиром. Что касается костной ткани, то ее масса находилась практически на одном уровне в обеих группах. Достоверных различий в содержании субпродуктов не отмечено.

При оценке качества мяса изучен его химический состав. Для исследования были использованы грудные и бедренные мышцы. В результате различий в содержании белка, жира, влаги и золы между опытом и контролем не выявлено.

Состав мяса кур.

Показатели	1 группа	2 группа (контр.)
Предубойная масса, г	2542,1±47,6	2467,5±51,4
Масса полупотрошенной тушки, г	2003,8±31,3	1899,5±34,3
Масса потрошенной тушки, г	1598,3±19,16	1475,5±23,19
Убой выход, %	62,8	59,8
Масса мышц, г	636,5±10,1	591,2±6,5
Масса костей, г	361,0±4,7	366,4±8,2
Масса жиром, г	564,3±4,3	490,0±7,5
Масса внутреннего жира, г	36,3±1,9	27,9±2,1
Масса пищевых субпродуктов, г	181,5±9,1	198,7±9,4
Масса технических субпродуктов, г	204,0±2,2	204,3±2,6
Потери	20,0±0,9	21,0±1,0

Основным активно действующим компонентом лозевала является морфолиний. Для определения его остаточных количеств использовали 15 кроликов. Животным препарат задавали внутрь однократно в дозе ЛД₅₀ - 815 мг/кг массы тела (МПД), с последующим определением содержания остатков препарата в моче, крови, печени, почках, мышцах и головном мозге кроликов после их убоя через 3,6,9,12,24 и 48 час.

Показано, что основная масса морфолинния введенного внутрь кроликам, выделялась с мочой в первые 3-6 часов. Через 24 часа препарат в моче не обнаруживался. Максимальное количество АДВ накапливалось через 3 часа в почках, крови, мышцах, а в головном мозге через 6 часов. Через 12 часов в органах и тканях обнаруживали лишь его следы. Полученные данные свидетельствуют том, что препарат не обладает материальной камуляцией и быстро, в течение 9-12 часов, выводится из организма кроликов после введения его в максимально переносимой дозе (таблица 6).

Таблица 6

Динамика распределения морфолина в органах и тканях.

Объект исследования.	Содержание морфолина, мг/кг					
	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч	48 ч
Моча	133,66±0,44	134,0±0,18	125,7±1,15	25,65±0,88	следы	следы
Кровь	2,2±0,24	1,73±0,5	1,66±0,31	0,26±0,13	-	-
Почки	5,39±0,47	5,05±0,24	3,47±0,72	-	-	-
Мышцы	2,05±0,23	1,43±0,31	1,33±0,28	0,1±0,07	-	-
Печень	-	0,47±0,12	0,58±0,15	-	-	-
Мозг	1,92±0,62	2,08±0,16	0,99±0,41	-	-	-

Скорость распада лозеваля и отсутствие остаточных количеств способствовали отсутствию токсического эффекта, что подтверждено и фармакокинетическими исследованиями на лабораторных животных.

Таким образом показано, что фармакодинамика препарата лозеваль обусловлена выраженной антимицробной, противовирусной и антимицозной активностью. Препарат проявляет и определенное противовоспалительное действие, которое выражается в уменьшении противовоспалительного отека.

Применение лозеваля экономически выгодно. Экономическая эффективность при различных заболеваниях птицы составляет от 3 до 8 рублей на один рубль затрат.

Промышленное производство препаратов осуществляется ООО «Биостим» г. Сочи.

Широкие производственные испытания, проведенные в условиях птицеводческих хозяйств Краснодарского и Ставропольского краев, Ростовской области и других регионов Северного Кавказа подтвердили его высокую эффективность при различных заболеваниях птицы. При этом лечебно-

профилактическая эффективность препарата, в основном, совпала с результатами экспериментальных испытаний.

Применение лозевала регламентируется Наставлениями по его применению, утвержденного в установленном порядке Департаментом ветеринарии МСХиП РФ № 13-5-2/1089 от 24.11.97 г.

Таким образом, препарат лозеваль является малотоксичным и эффективным средством, обладающим разносторонним фармакологическим действием с высокой лечебно - профилактической эффективностью при многих заболеваниях птицы различной этиологии.

1.ВЫВОДЫ

1. Лозеваль представляет собой комплексный препарат нового класса химических соединений - триазола. Активно действующим веществом лозевала является морфолиний - производное (3 метил - 1,2,4 триазонил-5 тиаоацетат) триазола. Другими его ингредиентами являются этоний (1,2-этилен-бис-аммония дихлорид) и растворитель, состоящий из 25% раствора диметилсульфоксида (ДМСО) и полиэтиленгликоля (ПЭГ-400). Препарат получают в соответствии с технологическим регламентом их производства.

Препарат должен соответствовать требованиям технических условий (ТУ), утвержденном в установленном порядке. Контроль качества препарата проводят по физическим показателям (внешний вид, цвет, запах, содержание механических примесей и растворимости), подлинности и количеству составляющих его ингредиентов, кислотности, а также специфической активности и безвредности в тест-дозе для белых мышей.

2. Лозеваль обладает выраженным широким спектром противомикробного действия по отношению к кишечной палочке, золотистому стафилококку, клебсиелле, сальмонелле, протее. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) по отношению к указанным штаммам составляет 28-69 мкг/мл. Препарат проявляет определенную эффективность при его внутреннем

введении при экспериментальной эшерихиозной и стафилококковой септицемиях. ED_{50} при заражении золотистым стафилококком составляет $275 \pm 3,92$ мг/кг и кишечной палочкой $380 \pm 12,4$ мг/кг. Процесс освобождения организма белых мышей от микроорганизмов под влиянием лозеваля происходит в течение 6-9 суток.

Препарат обладает специфической противовирусной активностью в отношении вируса оспы кроликов в дозе 25-50 мг/л.

Лозеваль обладает выраженным фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*, *Criptococcus* и других.

3. Лозеваль является малотоксичным препаратом. При длительном многократном его введении в оптимальных и трехкратных терапевтических, а также субтоксических дозах, не оказывают выраженного токсического влияния на организм птицы, в том числе, не вызывает морфофункциональных изменений систем, органов и тканей, процессов пищеварения и мочеотделения, функции печени, а также физико-химических свойств и вкусовых качествах мяса.

Препараты не проявляют эмбриотоксического, тератогенного и аллергизирующего действия.

4. Лозеваль проявляет разностороннюю фармакологическую активность, которая проявляется антимикробным, противовирусным и фунгицидным, а также оказывает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Препарат наряду с этим активизирует обмен белков.

5. Фармакокинетика препарата характеризуется быстрым всасыванием в организм активно действующих веществ после внутреннего и аэрозольного применения, распределением их в крови и внутренних органах и последующим выведением в течение 24 часов. Убой птицы можно проводить через трое суток после последней обработки препаратом.

6. Лозеваль является эффективным этиопатогенетическим средством при различных заболеваниях птицы бактериальной, вирусной и грибковой этиологии. Он эффективен при колибактериозе, стафилококкозе, микоплазмозе,

сальмонеллезе, аспергиллезе, кандидамикозе, инфекционном ларинготрахеите, болезни Гамборо и других заболеваниях. Эффективность лозевала при применении его с профилактической целью при гастроэнтерите цыплят составляет 90–95%, сальмонеллезе - 87-92%. Эффективность препарата при применении с лечебной целью при этих патологиях была 85-90%.

Назначение препарата больной птице способствовало увеличению прироста живой массы птицы на 8-24%, быстрому исчезновению клинических признаков заболевания, нормализации обменных процессов.

Экономическая эффективность от применения препарата составила от 3 до 8 рублей на 1 рубль затрат.

7. Промышленное производство лозевала осуществляет ООО «Биостим» г. Сочи. Положительные результаты производственных испытаний позволили широко внедрить препарат в практику птицеводства Краснодарского края и регионов Северного Кавказа.

5. ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Ветеринарной практике в птицеводстве рекомендуется новый отечественный препарат комплексного действия лозеваль для профилактики и лечения заболеваний птицы инфекционной и незаразной этиологии.

Применение препарата регламентируется Наставлением по применению лозевала, утвержденного Департаментом ветеринарии МСХ РФ от 24.11.97 г. № 13-5-2/1089.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Таймасуков А.А. опыт оздоровления хозяйств и их ветеринарной защиты. Птицеводство, №10, 1985, с. 10-12.
2. Бакулин В.А., Коровин Р.Н., Виноходов В.О., Таймасуков А.А. и другие. Патоморфогенез и дифференциальная диагностика болезни Гамборо, аденовирусной инфекции и других иммунодепрессивных болезней птиц. Серия книг «Архив ветеринарных наук» 1998г.

3. Бакулин В.А., Савостьянов Г.А., Коровин Р.Н., Таймасуков А.А. и другие. Атлас ультраструктурной патологии вирусных болезней птиц. Книга 1999г.
4. О니щук Ф.Д., Сажнев В.Н., Таймасуков А.А. Лозеваль новый лечебный препарат. Птицеводство, №1, 1999, с. 27-28.
5. Таймасуков А.А., Онищук Ф.Д., Мирошняченко В.П. Применение препарата лозеваль в птицеводстве. Инф. Листок №136-99, Краснодар.
6. Онищук Ф.Д., Таймасуков А.А., Макрушин А.Б. Эффективность нового препарата лозеваль в птицеводстве. Вестник ветеринарии, №16, 2/2000, с. 89-91.
7. Таймасуков А.А., Онищук Ф.Д., Антипов В.А. Препарат лозеваль в птицеводстве. Инф. листок №2003-127, Краснодар, 2003 год.
8. Таймасуков А.А.. Лозеваль при болезнях птицы. Инф. листок №126-03, Краснодар, 2003 год.

Лицензия ИД № 02334 от 14.07.2000

Подписано в печать 20.11.03

Бумага Офсетная

Печ. л. 1,0

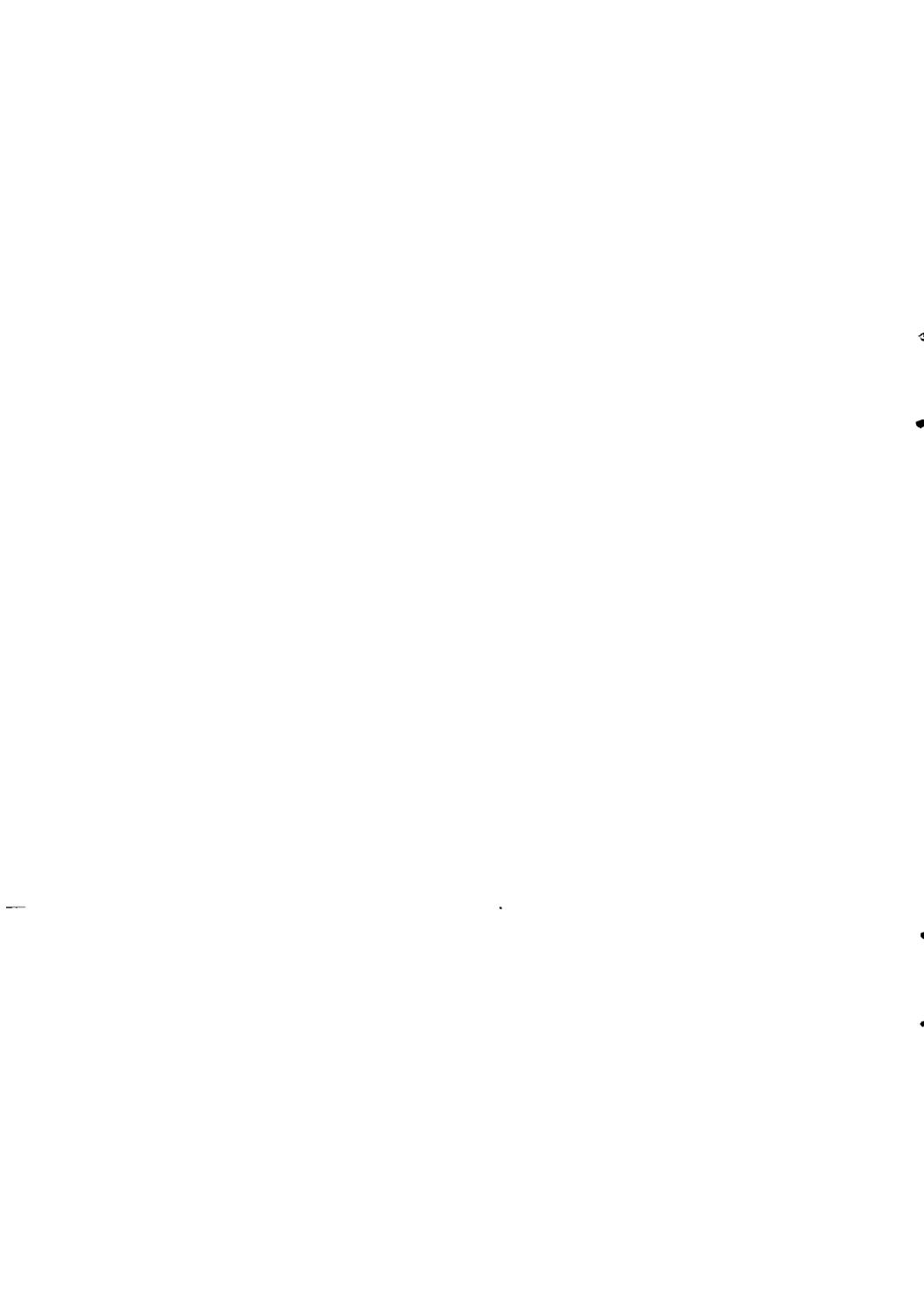
Тираж 100

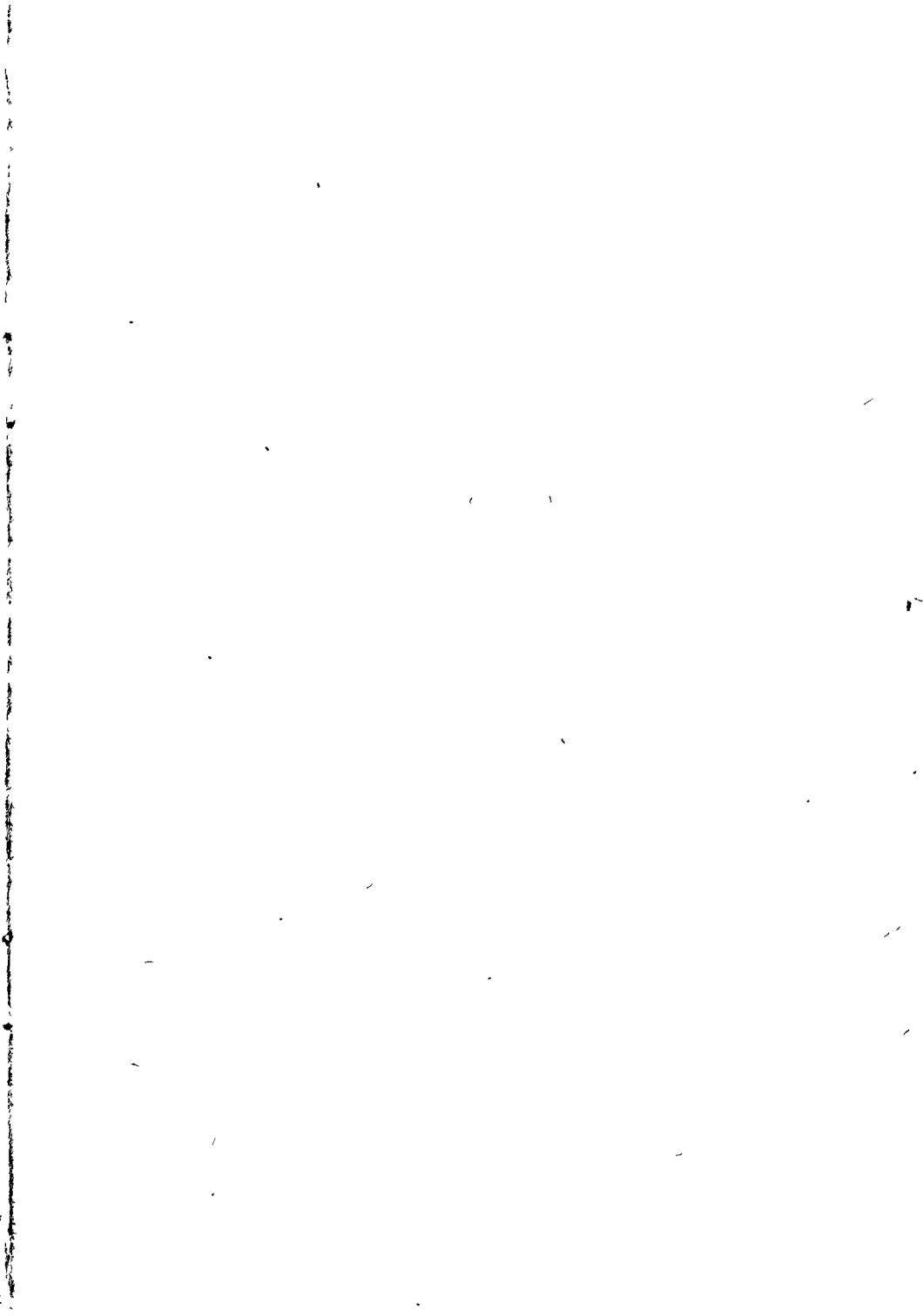
Формат 60 x 84

Офсетная печать

Заказ № 683

Отпечатано в типографии КубГАУ, 350044, Краснодар, Калинина, 13





2003-A

19920

EE-19920