



003059776

На правах рукописи

СИЛОВА
НАТАЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕРСТИЛА

16.00 04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

1 7 1 7 3

Казань 2007

Работа выполнена на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор
Рахматуллин Эмиль Касымович

Официальные оппоненты – доктор биологических наук,
Асланов Рашид Михайлович,

доктор ветеринарных наук, профессор
Набиев Фанис Галинурович

Ведущая организация - ФГОУВПО «Башкирский государственный аграрный университет»

Защита состоится « 24 » мая 2007 г в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 220-012-01 при ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных» по адресу 420075, Республика Татарстан, г Казань, Научный городок-2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных»

Автореферат разослан «24» апреля 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета



В И Степанов

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность темы. Основные аналитические показатели, характеризующие заболеваемость и отход молодняка сельскохозяйственных животных от наиболее распространенных незаразных болезней в Российской Федерации, свидетельствуют о том, что в раннем постнатальном периоде у молодняка развиваются заболевания, проявляющиеся синдромом острого расстройства пищеварения (И И Балковой, Ю В Бабенко и В А Анзоров, 2004)

При остром расстройстве пищеварения резко выражен токсикоз с глубоким нарушением водного, минерального, углеводного, белкового и других видов обмена. Отсутствие своевременного и активного лечения приводит к гибели животных.

В настоящее время существует большое количество способов лечения и профилактики острых расстройств пищеварения телят в ранний период постнатального развития (Б М Авакаянц, М С Благонравов, Н В Галактионова и др., В А Есепенок, Б М Авакаянц, Л А Попова и др., 2005). Но недостаточная эффективность общепринятых мер профилактики и терапии острых расстройств пищеварения в ранний период постнатального развития животных обуславливает необходимость усовершенствования существующих и изыскания новых патогенетических способов лечения и профилактики с использованием эффективных лекарственных препаратов.

В ОАО Завод «Ветеринарные препараты» для профилактики и ранней терапии острых расстройств пищеварения телят был разработан препарат лерстил. Учитывая, что он является новым препаратом и сведения о его токсических и фармакологических свойствах отсутствуют, нам представляется целесообразным изучить токсико-фармакологические свойства данного лекарственного средства.

1.2. Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось изучение токсико-фармакологических свойств лерстила.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Определить параметры острой токсичности лерстила для лабораторных животных.

2. Изучить хроническую токсичность и кумулятивные свойства лерстила.

3. Изучить влияние препарата на антитоксическую функцию печени.

4. Изучить аллергизирующие свойства лерстила.

10

5 Исследовать в динамике гематологические и биохимические показатели крови телят после введения лерстила

6 Провести сравнительное изучение некоторых показателей естественной резистентности и биохимических показателей крови новорожденных телят при острых расстройствах пищеварения после введения лерстила и лерса

1.3. Научная новизна. Впервые проведены комплексные исследования по изучению токсико-фармакологических свойств лерстила. Показано, что согласно ГОСТу 12 1 007-76 лерстил относится к 4-му классу опасности. Установлено отсутствие у лерстила алергизирующих свойств, хронической токсичности, способности к кумуляции, негативного влияния на антитоксическую функцию печени и на показатели естественной резистентности. Показано наличие у лерстила детоксикационных и реабилитационных свойств при остром расстройстве пищеварения телят.

1.4. Практическая ценность работы. Выполненные исследования и полученные результаты позволили рекомендовать лерстил для лечения и профилактики острого расстройства пищеварения телят. По результатам исследований разработан проект нормативной документации: технические условия и инструкция по применению лерстила, для регистрации лекарственного средства в Россельхознадзоре Российской Федерации.

1.5. Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- токсикологические свойства лерстила,
- детоксикационные и реабилитационные свойства лерстила при остром расстройстве пищеварения телят

1.6. Апробация работы. Материалы диссертации доложены на заседаниях ученого совета и ежегодных научно-практических конференциях Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии в 2004 - 2007 годы, на 17-й международной межвузовской научно - практической конференции "Новые фармакологические средства ветеринарии" (Санкт-Петербург, 2005г), на международной научно-производственной конференции "Молодежь и наука 21 века" (г Ульяновск, 2006г), на международном симпозиуме "Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний" (г Казань, 2005г), на международной научной конференции «Токсикозы животных и

актуальные проблемы молодняка животных» (г. Казань, 2006г.)

1.7. Публикации результатов исследования. Основные положения диссертации изложены в 5 печатных работах

1.8. Объем и структура работы. Диссертация изложена на 110 страницах и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований (экспериментальная часть содержит 8 разделов), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений Работа включает 16 таблиц Список литературы включает 161 источник, в том числе 59 зарубежных авторов

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тема диссертации является разделом плановой научно-исследовательской работы кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии, имеющей номер государственной регистрации 01 200 31 65 80

Экспериментальная часть работы выполнена в 2004-2007 гг на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии, в учебно – опытном хозяйстве Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии, в ООО «Стройпластмасс-Агропродукт» и в ОАО Завод «Ветеринарные препараты»

Под опытом находилось 250 белых беспородных крыс, 24 морские свинки, 100 мышей, 20 кроликов, 53 теленка В работе использовали препарат лерстил

Лерстил - комплексный препарат, в состав которого входят три пакета

Пакет 1- поливинилпирролидон	- 200 гр
Пакет 2 - глюкоза	- 200 гр
Пакет 3 - натрий хлористый	-50 гр
- аминокусусная кислота	- 28 гр
-аскорбиновая кислота	- 6,5 гр
- калий хлористый	- 2 гр
- кальций молочнокислый	- 10 гр.
- фурацилин	- 1,1 гр
- тилозин тартрат	- 2,4 гр

Приготовленный раствор представляет собой жидкость с желто-зеленым оттенком Выпускают лерстил в герметично расфасованных мешочках, снабженных этикетками в соответствии с техническими условиями (ТУ)

Изучение острой токсичности лерстила осуществляли методом пробит анализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З Рота (М Л Беленький, 1963) Наблюдения за экспериментальными животными после однократного введения препарата проводили в течение 14-ти дней

Изучение кумулятивных свойств лерстила осуществляли методом субхронической токсичности (K S Lim, K G Rink, N J Jlass, E. A SoaieEchagne, 1961).

Для изучения влияния лерстила на антитоксическую функцию печени использовали методику Д Г Розина (1964) В её основе лежит способность различных химических веществ влиять на продолжительность сна лабораторных крыс, вызванного гексеналом, когорый, как известно, инактивируется в печени

Опыты по выявлению аллергизирующих свойств лерстила проводили с помощью гистаминного шока (М Л Гершанович и др ,1954)

Изучение хронической токсичности лерстила проводили на белых крысах и на кроликах породы Шиншилла Препарат вводили животным орально в течение 10 дней

В ходе эксперимента изучали общее состояние и поведение животных, гематологические и биохимические показатели крови (уровень общего белка, мочевины, глюкозы, холестерина, билирубин, активность ферментов АсАТ, АлАТ и щелочная фосфатаза).

Изучение влияния лерстила на гематологические и биохимические показатели крови проводили на здоровых телятах 2-3-х дневного возраста Препарат применяли в виде раствора Для этого содержимое трех пакетов растворяли в 10 литрах горячей воды (70-80⁰С) Полученный раствор переливали в стеклянную посуду и оставляли на сутки при комнатной температуре, перемешивая несколько раз в течение суток Подопытным телятам в очередную выпойку вместо молока давали 1 литр лерстила Телятам контрольной группы - по 1 литру физиологического раствора

Для изучения влияния лерстила на гематологические параметры телят нами были выбраны следующие показатели: содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкограмма

Подсчет эритроцитов и лейкоцитов проводили в камере Горяева, определение СОЭ - микрометодом Панченкова Выведение процентного соотношения между отдельными видами лейкоцитов (лейкограмма) осуществляли после окраски по Романовскому-Гимзе (И П Кондрахин, А В Архипов, В И Левченко, 2004)

Для изучения влияния лерстила на биохимические параметры крови здоровых телят нами были выбраны следующие показатели

содержание общего белка, глюкозы, холестерина, натрия, калия, кальция, активность ферментов альфа -амилазы, АлАТ и АсАТ (аланин- и аспаратаминотрансферазы)

Влияние лерстила и лерса на биохимические показатели крови при остром расстройстве пищеварения исследовали на телятах 2-3 –х дневного возраста

Для сравнительного изучения влияния лерстила и лерса на биохимические параметры при остром расстройстве пищеварения телят, были выбраны следующие показатели содержания общего белка, глюкозы, холестерина, билирубина, мочевины, активность ферментов альфа- амилазы, АлАТ и АсАТ (аланин - и аспаратаминотрансферазы)

Определение общего белка проводили по биуретовой реакции

Глюкозу определяли унифицированным глюкозооксидазным методом по окислению ортотолидина

Мочевину определяли унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксимом (В В Меньшиков, Л Н Делекторская, Р П Золотницкая, 1987)

Активность щелочной фосфатазы устанавливали унифицированным методом по гидролизу p-нитрофенилфосфата

Определение общего билирубина проводили колориметрическим методом с 2,4-дихлоранилином (E Weigl, et al, 1975)

Для определения активности альфа-амилазы использовали унифицированный амиластический метод со стойким крахмальным субстратом (Каравей)

Определение активности АлАТ и АсАТ проводили по унифицированному динитрофенилгидразиновому методу

Концентрацию холестерина в сыворотке крови телят определяли колориметрическим ферментативным методом

При определении общего белка, АлАТ и АсАТ использовали наборы реактивов Lachema При определении глюкозы - набор реактивов «Фотоглюкоза»

Определение количества натрия, калия и кальция в сыворотке крови проводили прибором IONOMETR немецкой фирмы FRESSENIUS SP

Для изучения влияния лерстила и лерса на показатели естественной резистентности при остром расстройстве пищеварения новорожденных телят были выбраны следующие параметры: а) бактерицидная активность (БАСК) и б) активность лизоцима сыворотки крови. Определение бактерицидной активности и активности лизоцима проводили перед введением лекарственных средств и через 1, 5, 10 дней после их введения, при этом бактерицидную активность

сыворотки крови телят проводили фотоэлектроколориметрическим методом (по О В Смирновой и Т А Кузьминой, 1966)

Определение активности лизоцима в сыворотке крови телят осуществляли фотоэлектроколориметрическим методом по Дорофейчуку (Л С Колабская, В Д Попова, Е А Маккавейская, Т Д Колупаева, 1979)

Данные экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики Для этой цели использовали прикладное программное обеспечение STATISTICA Работу проводили согласно практическому руководству для пользователей (О В Солнцева, А В Севастьянов, 2004) Статистическую значимость различий устанавливали по величине критерия Стьюдента

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Изучение острой токсичности лерстила для лабораторных животных

Изучение острой токсичности лерстила проводили на 118 белых крысах и 60 мышах (самцах) при однократном введении его в желудок Белым крысам лерстил вводили в диапазоне от 2,5 до 5 мл на голову Введение крысам доз 10 и 20 мл/кг не приводило к токсикозу животных Доза 20 мл/кг по объему составляла около 5 мл на крысу весом 250 гр

Белым мышам лерстил вводили в диапазоне от 0,5 до 0,8 мл на голову, что составляет 25-32 мл/кг живой массы Введение 20-ти белым мышам дозы 32 мл/кг не приводило к токсикозу животных После введения препарата в течение 2-3 минут возникало возбуждение животных Через 6-8 минут общее состояние мышей приходило в норму На основании этого можно сделать заключение, что величина ЛД₅₀ лерстила для белых мышей - более 32 мл/кг, что составляет более 32000 мг/кг Далее белым мышам вводили дробно через каждые 30 минут четырехкратно дозу 32 мл/кг (суммарная доза 128 мл/кг) В первые 3 – 6 часов наблюдали заметное угнетение животных и расстройства желудочно-кишечного тракта При наблюдении за животными гибель мышей не установили

На основании этого можно сделать заключение, что величина ЛД₅₀ лерстила для белых мышей - составляет более 32000 мг/кг, для белых крыс более 20000 мг/кг

Величину LD_{50} лерстила для лабораторных мышей и крыс установить не удалось. На основании этого можно сделать вывод, что лерстил согласно ГОСТу 12 1 007 76 относится к 4-му классу опасности (Г А Хмельницкий, В Н Локтионов, Д Д Полоз, 1987) (таблица 1)

Таблица 1

Параметры токсичности лерстила для лабораторных животных

Вид животного	Среднесмертельная доза (LD_{50}) в мг/кг	Класс опасности по ГОСТу 12 1 007 76
Белые мыши	>32000	4
Белые крысы	>20000	4

3.2. Изучение кумулятивных свойств лерстила

Для изучения кумулятивных свойств использовали 40 белых мышей с массой 18-20 г. Лерстил вводили перорально животным опытной группы в течение 28 дней в следующих дозах: первые 4 дня - 12,1 мл/кг (что составило 1/10 от максимально/переносимой дозы), затем каждые последующие 4 дня дозу повышали в 1,5 раза.

Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в объеме 0,5 мл

Наблюдение за животными проводили в течение 28 дней. При этом учитывали состояние (возбуждение, угнетение), характер и степень активности и координацию движений, реакцию животного на ориентировочные, тактильные и болевые раздражения, наличие тремора, судорог, параличей, выделений из глаз, носа, мочевыводящих путей.

В результате исследований установили, что при ежедневном пероральном введении белым мышам суммарной дозы 164,2 мл на 1 кг массы тела не отмечается гибель животных.

Начало гибели было отмечено при суммарной дозе лерстила 270 мл/кг. Гибель белых мышей в последующие дни прекратилась и лишь к концу опыта возобновилась при суммарной дозе 369 и 554 мл/кг живой массы.

Коэффициент кумуляции определяется отношением LD_{50} при n -кратном введении к LD_{50} при однократном введении по формуле Ю С Кагана с соавторами (Ю С Каган, В С Станкевич, 1964)

В связи с невозможностью определения ЛД₅₀ при многократном и однократном введении лерстила, не представляется возможным установить коэффициент кумуляции

3.3. Влияние лерстила на антитоксическую функцию печени

Печень играет важную роль во многих видах обмена веществ (белковом, углеводном, липидном, пигментном и др.), в процессах свертывания крови, осуществляет обезвреживающую и выделительную функции. Метаболизируя токсичные химические соединения, клетки печени становятся мишенью действия как самих веществ, так и их еще более реакционных метаболитов. Влияние лерстила на антитоксическую функцию печени изучали на 72 белых крысах. Лерстил вводили орально, однократно, с помощью шприца с оливой. Препарат испытывали в дозах 250 мг/кг и 750 мг/кг.

Результаты исследований представлены в таблице 2

Таблица 2

Влияние лерстила на антитоксическую функцию печени белых крыс

Группа	Доза в мг/кг	Продолжительность интервала в часах, через который инъецировали гексенал после введения лерстила			
		1	3	5	24
		Продолжительность сна в мин (M±m)			
Опыт	250	21,92 ± 1,22	20,92 ± 1,48	21,83 ± 2,11	22,33 ± 0,89
Контроль		22,67 ± 1,12	22,67 ± 1,12	21,42 ± 2,82	21,42 ± 2,82
Опыт	750	21,5 ± 1,05	21,67 ± 1,82	21,17 ± 2,06	20,83 ± 1,69
Контроль		22,33 ± 1,0	22,33 ± 1,0	21,25 ± 2,20	21,25 ± 2,20

Примечание 1 P > 0,05

Из данных таблицы 2 видно, что введение лерстила в дозах 250 и 750 мг/кг массы (что соответствует дозам 5 и 15 мл/кг) не приводило к угнетению антитоксической функции печени. Инъекции гексенала через 1, 3, 5 и 24 часа после введения препарата не

приводили к достоверному увеличению продолжительности сна подопытных крыс по сравнению с контрольными животными

Таким образом, можно сделать заключение о том, что лерстил не угнетает антитоксическую функцию печени

3.4. Изучение аллергизирующих свойств лерстила

Многие лекарственные вещества в обычных терапевтических дозах и даже в минимальных количествах вызывают сенсibilизацию организма (О Г Алексеева, 1974)

Исследования аллергизирующих свойств лерстила нами проводились на 24-х морских свинках массой 250-300 г Водный раствор гистамина вводили подкожно в дозе 5 мг/кг массы тела животного через 1, 2 и 3 часа после орального введения морским свинкам подопытных групп терапевтической дозы лерстила Гистаминный шок заканчивался гибелью морских свинок Мы учитывали время, через которое животные после введения гистамина погибали Если испытуемое вещество обладает антигистаминным действием, то предварительное введение его предотвращает смерть животных, при гистаминовой активности происходит обратное - гибель животных наступает быстрее

После введения морским свинкам терапевтической дозы лерстила общее состояние животных было удовлетворительным, явления токсикоза отсутствовали Результаты исследований представлены в таблице 3.

Анализируя данные таблицы 3, можно сделать вывод о том, что лерстил, введенный морским свинкам в терапевтической дозе, не предотвращает гибели животных от гистаминного шока, но и не ускоряет ее по сравнению с контролем Инъекции гистамина через 1, 2 и 3 часа после введения препарата не приводят к достоверному изменению сроков гибели подопытных животных по сравнению с контрольными ($P > 0,05$)

Таким образом, лерстил не обладает аллергизирующим свойством

Таблица 3

Результаты изучения алергизирующих свойств лерстила
($M \pm m$)

№ п/п	Группа животных	Масса тела морских свинок в г	Доза лерстила в мг/кг	Срок введения гистамина после введения препарата в часах	Срок гибели животных в минутах
1	Опытная	250,0 ± 3,44	2000	1	13,17 ± 2,8
2	Опытная	249,7 ± 4,88	2000	2	13,0 ± 2,71
3	Опытная	242,8 ± 5,04	2000	3	12,67 ± 2,72
4	Контрольная	246,7 ± 2,86	-	4	12,83 ± 2,75

Примечание. 1 $P > 0,05$

3.5. Изучение хронической токсичности лерстила

Изучение хронической токсичности лерстила проводили на 60 белых крысах (самцы, первоначальная масса тела - 150-220 г) и на 20 кроликах породы Шиншилла (самцы, первоначальная масса тела - 3,1-4,4 кг)

Крысы были разделены на 3 группы по 20 животных в каждой. Препарат вводили животным орально с помощью шприца с оливкой в течение 10 дней. Крысам из 1-й группы (контроль) вводили кипяченую воду в дозе 3 мл, 2-й – лерстил в дозе 750 мг/кг (15мл/кг), 3-й - лерстил в дозе 1250 мг/кг (25мл/кг)

Кролики были разделены на 2 группы по 10 животных в каждой. Животным из 1-й группы (контроль) вводили кипяченую воду в дозе 60-70 мл, 2-й - лерстил в дозе 1250 мг/кг (25мл/кг). Препарат вводили животным орально в течение 10 дней.

В ходе эксперимента изучали общее состояние и поведение животных, морфологический состав крови, биохимические показатели: уровень общего белка, мочевины, глюкозы, холестерина, билирубин, активность ферментов АсАТ, АлАТ и щелочная фосфатаза.

Десятидневное введение лерстила крысам и кроликам в дозах 15 и 25 мл/кг не вызывало у животных выраженных токсических явлений.

После применения лерстила происходили определенные колебания количества эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, лейкоцитов и лейкограммы. Однако эти колебания были статистически недостоверны по сравнению с показателями контрольной группы.

Введение лерстила на протяжении 10 суток опыта вызывало определенные колебания количества общего белка, глюкозы, билирубина, мочевины, активности ферментов АсАТ, АлАТ и щелочной фосфатазы у животных опытных групп. Однако эти колебания недостоверно отличались от показателей контрольной группы.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что лерстил не влияет на гематологические и биохимические показатели крови лабораторных животных при десятидневном введении.

3.6. Влияние лерстила на гематологические и биохимические показатели крови телят.

Для изучения влияния лерстила на гематологические и биохимические показатели крови были скомплектованы 4 группы здоровых телят 2-3-х дневного возраста. В опыте использовали 20 телят.

После введения телятам лерстила общее состояние животных было удовлетворительным. Угнетение и явления токсикоза отсутствовали.

После применения лерстила происходили определенные колебания количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и лейкограммы. Однако они были статистически недостоверны по сравнению с показателями контрольной группы. Таким образом, приходим к выводу, что препарат лерстил не влияет на гематологические показатели крови телят.

Результаты исследований по изучению влияния лерстила на биохимические показатели крови телят показали, что у телят как подопытной, так и контрольной группы содержание кальция в крови в течение всего периода опыта имело низкие показатели. Разница между показателями животных из контрольной и опытной групп была недостоверна. Количество общего белка было достоверно высоким в контрольной группе (по сравнению с показателями опытной группой) на 5-е, 15-е и 30-е сутки исследования. Это связано с возникновением легкой диареи у телят контрольной группы, которая проходила без врачебной помощи уже на 15-е сутки эксперимента. Достоверное повышение содержания глюкозы на 1-е и 15-е сутки опыта у телят контрольной группы (по сравнению с

опытной) и на 5-е сутки у телят опытной группы (по сравнению с контрольной), по всей вероятности, связано с возникновением стресса при взятии крови. Для исследования кровь вначале брали у животных из контрольной группы, это приводило к стрессу (за исключением 5-го дня эксперимента, когда кровь вначале брали у телят из опытной группы)

На протяжении 30 суток опыта количество холестерина, кальция, калия, натрия, активность ферментов альфа-амилазы, АлАТ и АсАТ колебались незначительно при сравнении с показателями контрольной группы

Таким образом, можно сделать заключение о том, что препарат лерстил не влияет на биохимические показатели крови телят

3.7. Сравнительное изучение биохимических показателей крови телят с острым расстройством пищеварения после введения лерстила и лерса

Для изучения влияния лерстила и лерса на биохимические показатели крови при остром расстройстве пищеварения были скомплектованы 2 группы больных телят 2-3 -х дневного возраста. Подопытным телятам 1-й группы (6 голов) в очередные две выпойки вместо молока давали по 1 литру лерстила. Затем в каждую следующую порцию молока добавляли 250 мл раствора лерстила - до выздоровления. Лерстил использовали в виде раствора в течение 5 суток после его приготовления.

Телятам 2-й группы (6 голов) применяли лерс согласно наставлению. Телятам контрольной группы (здоровые – 6 голов) однократно давали по 1 литру физиологического раствора.

Пробы крови животных брали до введения и через 1, 5 и 10 суток после введения лерстила и лерса.

Для изучения влияния лерстила и лерса на биохимические параметры крови при остром расстройстве пищеварения телят нами были выбраны следующие показатели: содержание общего белка, глюкозы, холестерина, билирубина, мочевины, активность ферментов: альфа - амилазы, АлАТ и АсАТ (аланин - и аспаратаминотрансферазы).

Результаты исследований по изучению влияния лерстила на биохимические показатели крови телят при остром расстройстве пищеварения представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови телят при остром расстройстве пищеварения после введения лерстила

Показатели	Единица измерения	До введения	После введения через (М±m), P>0,05		
			1 сутки	5 суток	10 суток
Общий белок	г/л	78,2±3,38*	70,2±5,62	52,8±4,94	58,65±2,98
		56,8±3,08	54,8±4,12	55,8±3,11	57,68±3,13
Глюкоза	Ммоль/л	1,51±0,28*	2,12±0,52	3,48±0,6	3,28±1,02
		3,2±0,72	3,64±0,58	3,52±0,32	3,26±0,55
Амилаза	г/ч л	15,17±3,44*	27,09±3,73*	35,99±2,83	37,77±4,86
		35,04±2,43	39,48±2,58	40,45±2,31	35,0±2,61
Холестерин	Ммоль/л	1,73±0,23*	2,33±0,17	2,42±0,31	2,51±0,31
		2,42±0,13	2,32±0,21	2,5±0,2	2,22±0,17
Билирубин	Мкмоль/л	8,7±0,45*	7,21±0,78*	3,63±0,87	3,38±0,82
		3,78±0,24	3,48±0,49	3,12±0,5	2,92±0,59
Мочевина	Ммоль/л	8,74±0,73*	6,35±0,73*	5,05±0,8	4,26±0,57
		3,84±0,25	3,43±0,48	3,95±0,56	3,52±0,62
АсАТ	Ед/л	97,27±10,6*	90,4±12,88*	58,77±10,89	58,13±10,9
		45,18±1,29	42,23±1,34	48,22±1,37	51,32±2,0
АлАТ	Ед/л	56,87±6,44*	49,3±8,52	39,9±5,69	43,9±6,71
		29,4±0,33	32,5±0,58	34,4±0,66	40,2±1,88

Примечание 1 В числителе приведены показатели больных животных, а в знаменателе - здоровых животных 2 * P < 0,05

Анализируя данные таблицы 4, необходимо отметить, что у больных телят до применения лерстила количество глюкозы, холестерина и активность фермента амилазы были достоверно низкими по сравнению с показателями здоровых животных. Количество общего белка, билирубина, мочевины и активность ферментов АсАТ и АлАТ были достоверно высокими. Через сутки после введения лерстила наблюдались понижение количества общего белка и повышение количества холестерина. Активность фермента АсАТ, количество билирубина и мочевины были достоверно высокими. Активность амилазы была достоверно ниже. При изучении биохимических показателей крови на 5-е и 10-е сутки достоверной разницы в показателях опытной группы и здоровых телят не обнаружили.

Динамика биохимических показателей крови телят после применения лерса представлена в таблице 5

Таблица 5
Динамика биохимических показателей крови телят при остром расстройстве пищеварения после введения лерса

Показатели	Единица измерения	До введения	После введения через (M±m), P>0,05		
			1 сутки	5 суток	10 суток
Общий белок	г/л	<u>72±4,01*</u> 56,97±3,08	<u>64,3±3,18</u>	<u>50,3±4,15</u>	<u>64,3±2,47</u>
			54,8±4,12	55,77±3,11	57,7±3,13
Глюкоза	Ммоль/л	<u>145±0,23*</u> 3,2±0,72	<u>1,78±0,55*</u>	<u>3,58±0,69</u>	<u>3,48±1,13</u>
			3,64±0,58	3,52±0,32	3,26±0,55
Амилаза	г/ч.л	<u>16,2±2,94*</u> 35,04±2,43	<u>22,0±3,7*</u>	<u>21,0±2,85*</u>	<u>28,0±4,38</u>
			39,48±2,58	40,45±2,31	35,0±2,61
Холестерин	Ммоль/л	<u>1,82±0,18*</u> 2,42±0,13	<u>1,92±0,17</u>	<u>2,22±0,25</u>	<u>2,72±0,28</u>
			2,32±0,21	2,5±0,2	2,22±0,17
Билирубин	Мкмоль/ л	<u>7,67±0,71*</u> 3,78±0,24	<u>7,15±0,82*</u>	<u>6,32±1,09</u>	<u>5,15±1,07</u>
			3,48±0,49	3,12±0,5	2,92±0,59
Мочевина	Ммоль/л	<u>8,24±0,48*</u> 3,84±0,25	<u>8,44±0,73*</u>	<u>8,04±0,91*</u>	<u>7,38±0,71*</u>
			3,43±0,48	3,95±0,56	3,52±0,62
АсАТ	Ед/л	<u>99,22±11,34*</u> 45,18±1,29	<u>96,22±12,9*</u>	<u>90,38±14,1*</u>	<u>67,88±12,29</u>
			42,23±1,34	48,22±1,37	51,32±2,0
АлАТ	Ед/л	<u>54,8±7,73*</u> 29,4±0,33	<u>52,8±8,5*</u>	<u>59,8±9,02*</u>	<u>47,8±9,28*</u>
			32,5±0,58	34,4±0,66	40,2±1,88

Примечание 1 В числителе приведены показатели больных животных, а в знаменателе - здоровых животных 2 * P<0,05.

Анализируя данные таблицы 5, необходимо отметить, что у телят до применения лерса количество глюкозы, холестерина и активность фермента амилазы были достоверно низкими по сравнению с показателями здоровых животных. Количество общего белка, билирубина, мочевины, активность ферментов АсАТ и АлАТ были достоверно высокими. Через сутки после применения лерса количество билирубина, мочевины, активность ферментов АсАТ и АлАТ в крови больных животных были достоверно высокими по сравнению с показателями здоровых телят. Количество общего белка и холестерина в крови опытных телят достоверно отличалось от показателей крови здоровых телят. При изучении биохимических показателей крови на 5-е сутки наблюдали понижение активности ферментов АсАТ, АлАТ и повышение активности амилазы. Однако эти показатели были достоверно значимыми по сравнению с показателями здоровых телят. При изучении биохимических

показателей крови на 10-е сутки после введения лерса количество мочевины и активность фермента АлАТ было достоверно высокими. Остальные показатели недостоверно отличались от показателей здоровых телят.

Анализируя данные, приведенные в таблицах 4 и 5, можно отметить, что после применения лерстила улучшение биохимических показателей крови подопытных телят происходило на 5-е сутки. После использования лерса - только на 10-е сутки. Эти данные свидетельствуют о том, что лерстил быстро проникает в организм животных и оказывает терапевтическое действие.

Продолжительность болезни у телят из 1-й группы была короче, чем у животных из 2-й группы (таблица 6).

Таблица 6

Сравнительная эффективность применения лерстила и лерса при остром расстройстве пищеварения телят

Показатели	Группы животных	
	Лерстил	Лерс
Количество телят	6	6
Продолжительность болезни (в днях)	3,5±0,34	4,8±0,6
Средняя масса тела (в кг)	22-24	20-22
Кол-во выздоровевших телят	6	6

3.8 Влияние лерстила и лерса на некоторые показатели естественной резистентности телят при острых расстройствах пищеварения

Для изучения влияния лерстила и лерса на некоторые показатели естественной резистентности при остром расстройстве пищеварения были скомплектованы 2 группы больных телят 2-3 -х дневного возраста. Подопытным телятам из 1-й группы (5 голов) в очередные две выпойки вместо молока давали по 1 литру лерстила. Затем в каждую следующую порцию молока добавляли 250 мл раствора лерстила - до выздоровления. Препарат применяли в виде раствора в течение 5 суток после его приготовления.

Телятам из 2-й группы (5 голов) вводили лерс согласно наставлению. Телятам контрольной группы (здоровые - 5 голов) однократно давали по 1 литру физиологического раствора.

Пробы крови животных брали до введения и через 1, 5, 10 суток после первого введения лекарственных средств.

Результаты исследований по изучению влияния лерстила и лерса на некоторые показатели естественной резистентности телят с признаками острого расстройства пищеварения телят представлены в таблице 7

Таблица 7

Динамика БАСК и активности лизоцима сыворотки крови телят при остром расстройстве пищеварения после введения лерстила и лерса

Показатели	Единица измерения	До введения	После введения через (M±m) P>0,05		
			1 суток	5 суток	10 суток
ЛЕРСТИЛ					
БАСК	% угнетения роста	<u>40,3±3,57</u> 49,3±3,21	<u>42,4±4,14</u> 49,8±2,71	<u>53,8±3,03</u> 53,3±4,94	<u>51,8±4,92</u> 55,6±1,44
Лизоцимная активность	% лизиса	<u>20,7±3,14</u> 23,5±2,5	<u>22,9±3,42</u> 25,5±2,1	<u>25,8±1,71</u> 24,3±1,12	<u>27,7±4,86</u> 26,8±2,15
ЛЕРС					
БАСК	% угнетения роста	<u>43,4±2,21</u> 49,3±3,21	<u>45,3±2,51</u> 49,8±2,71	<u>43,5±2,89</u> 53,3±4,94	<u>42,4±3,4</u> 55,6±4,04
Лизоцимная активность	% лизиса	<u>19,6±1,84</u> 23,5±2,5	<u>19,7±2,06</u> 25,4±2,1	<u>20,5±2,54</u> 24,3±1,12	<u>22,6±1,01</u> 26,8±2,15

Примечание 1.В числителе приведены показатели больных животных, а в знаменателе - здоровых животных 2 * P <0,05

Анализируя данные таблицы 7, необходимо отметить, что у телят до применения лерстила и лерса происходили определенные колебания бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови, однако эти колебания недостоверно отличались от показателей животных контрольной группы (P>0,05) Рассматривая показатели естественной резистентности, нужно отметить то, что у больных телят изучаемые показатели были ниже, чем у здоровых После применения лерстила и лерса происходило восстановление изучаемых показателей В группе, в которой использовали лерстил, изучаемые показатели были выше, чем в группе, где применяли лерс

4. ВЫВОДЫ

1 Величина ЛД₅₀ лерстила при внутрижелудочном введении составляет для белых крыс более 20000 мг/кг, для белых мышей – более 32000 мг/ кг живой массы Препарат

согласно ГОСТу 12 1 007 76 относится к четвертому классу опасности.

2 Лерстил не обладает аллергизирующими, кумулятивными свойствами и не оказывает гепатотоксического действия

3 Десятидневное введение крысам и кроликам 5%-ного водного раствора лерстила в дозах 15 и 25 мл/кг не приводит к токсикозу и не влияет на гематологические и биохимические показатели крови лабораторных животных

4 Однократное применение терапевтической дозы лерстила в виде 5%-ного раствора (40 мл/кг) не влияет на гематологические и биохимические показатели (количество общего белка, глюкозы, холестерина, калия, натрия, на активность ферментов АсАТ и АлАТ) сыворотки крови телят

5 В сравнительных опытах показано, что ежедневное введение лерстила телятам с острым расстройством пищеварения на 5-е сутки приводит к восстановлению в крови животных количества общего белка, глюкозы, холестерина, билирубина, мочевины и активности ферментов АсАТ, АлАТ до уровня показателей здоровых телят. Применение лерса восстанавливает выше указанные показатели только на 10-е сутки. Это свидетельствует о более высокой эффективности лерстила по сравнению с лерсом

6 Использование лерстила при остром расстройстве пищеварения телят способствует более быстрому восстановлению естественной резистентности и сокращению сроков продолжения болезни

5. ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Для повышения сохранности, уровня естественной резистентности и обмена веществ в условиях промышленной технологии, при лечении острого расстройства пищеварения и эндогенной интоксикации телят следует применять лерстил в дозе 40 мл/кг, и 15 мл/кг добавлять в каждую порцию молозива для профилактики.

По результатам исследований разработан проект нормативной документации технические условия и инструкция по применению лерстила, для регистрации лекарственного средства в Россельхознадзоре Российской Федерации

**Основные положения диссертации опубликованы в
следующих работах**

- 1 Силова, Н.В Влияние препарата лерстил на морфологические показатели крови телят // Материалы XVII-й Международной межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии», Санкт-Петербург, 2005 - С 92 – 94
- 2 Силова, Н В Изучение кумулятивных свойств лерстила. //Материалы Международной научно-практической конференции «Молодежь и наука XXI века», Часть I, Ульяновск, 2006. – С 313 – 315
- 3 Силова, Н В Изучение влияния лерстила на детоксицирующую функцию печени //Материалы Международного симпозиума «Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний», - Казань, 2005 –С 243-245
- 4 Силова, Н В Динамика гематологических показателей телят после введения лерстила. // Материалы Международной научной конференции «Токсикозы животных и актуальные проблемы молодняка животных», Казань, 2006 - С 311-313
5. Силова, Н В Биохимическое обоснование действия лерстила при диспепсии телят //Э К Рахматуллин, Н.В. Силова // Ветеринарный врач –№ 1-2007. –С 40-42

СИЛОВА
НАТАЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕРСТИЛА

16 00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Подписано в печать 23 04 07
Формат 60x84/16 Усл 1,0
Тираж 100 экз Заказ № 745
Типография УГСХА
432980, г Ульяновск, бульвар Новый Венец, 1