



На правах рукописи

БОНДАРЕНКО Евгений Михайлович

**ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ТИМОГЕНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ
С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ**

16.00.01 – диагностика болезней и терапия животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

19 НОБ 2009

Белгород 2009

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Белгородская государственная сельскохозяйственная академия».

Научный руководитель:

Заслуженный ветеринарный врач РФ,
доктор биологических наук, профессор
Безбородов Николай Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор ветеринарных наук, профессор
Мерзленко Руслан Александрович;

кандидат ветеринарных наук
Чернявский Артем Петрович

Ведущая организация:

ФГОУ ВПО «Орловский
государственный аграрный
университет»

Защита состоится « 2 » декабря 2009 г. в 13⁰⁰ часов
на заседании диссертационного совета Д 220.004.01 при ФГОУ ВПО «Белго-
родская государственная сельскохозяйственная академия» по адресу: 308503,
Белгородская обл., Белгородский р-н, пос. Майский, ул. Вавилова, 1.
Тел./факс – (4722) 39-22-62

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Белго-
родская государственная сельскохозяйственная академия».

Автореферат разослан « 31 » октября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Литвинов Ю.Н.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Интенсификация отрасли молочного скотоводства предусматривает, прежде всего, выполнение мероприятий по обеспечению населения продуктами питания. Важнейшей задачей при этом является сохранность молодняка (Кондакова И.А., 1999; Булыгина М.В., 2000; Сочнев В.В. с соавт., 2000; Когденко Н.В., 2001; Антипов В.А., 2005). Заболевания новорожденных животных, связанные с нарушением обменных процессов, иммунодефицитом и адаптацией к условиям промышленного животноводства, широко распространены и причиняют большой экономический ущерб (Аликаев В.А., с соавт., 1983; Анохин Б.М., 1985; Авакьянц Б.М., 1992; Буланкин А.Л., 1996; Шипицын А.Г., 2004 и др.).

В настоящее время предложено немало способов и средств лечения и профилактики диспепсии новорожденных телят, однако проводимые лечебно-профилактические мероприятия постоянно нуждаются в совершенствовании и конкретизации с учетом факторов, вызывающих заболевание (Аксененко С.А., 2006). В немалой степени решению этих вопросов может способствовать применение средств пептидной природы с иммунокорригирующей направленностью действия, которые способны активизировать защитно – приспособительные механизмы адаптации новорожденных к развитию диспепсий рефлексорно – стрессового (функционального) характера и тем самым повысить сохранность и последующую продуктивность животных.

Цель и задачи исследований. Целью работы было изучение терапевтической эффективности, иммунобиохимических и гематологических показателей в организме новорожденных телят с функциональной диспепсией при использовании для лечения синтетического иммуномодулятора тимогена.

Для достижения цели на разрешение были поставлены следующие задачи:

- изучение терапевтической эффективности применения синтетического тимогена при лечении новорожденных телят с функциональной диспепсией;
- определение гормональных изменений у новорожденных телят с функциональной диспепсией до и после применения тимогена;
- изучение степени активизации факторов неспецифического иммунитета после применения тимогена;
- исследование гематологических и биохимических показателей крови новорожденных телят при лечении тимогеном;
- изучение гистоструктурных изменений в тканях иммунокомпетентных органов телят после применения тимогена с лечебной целью.

Научная новизна. Впервые изучены особенности влияния синтетического иммуномодулятора тимогена на процессы обмена веществ и эффективность лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией. Комплексными исследованиями установлено, что глутамил – триптофановый комплекс препарата тимоген повышает иммуно–гормональную активность организма новорожден-

ных телят. Определен эффективный вариант лечения телят с функциональной диспепсией.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании полученных результатов эффективности применения синтетического тимогена и данных биохимических и гистологических исследований тканей животных дано научное обоснование к его практическому применению в ветеринарии в качестве средства лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией.

Предложенный производству способ лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией может быть использован в молочном скотоводстве при проведении лечебно – профилактических мероприятий, входящих в комплекс диспансеризации животных. Иммуномодулирующие свойства тимогена способствуют повышению уровня процессов метаболизма организма телят при функциональной диспепсии и восстанавливают нарушенный гомеостаз.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение тимогена индуцирует формирование защитных функций у новорожденных телят с функциональной формой диспепсии путем повышения уровня неспецифического иммунитета.
2. Тимоген обладает гормонокорректирующим действием при лечении новорожденных телят с функциональной формой диспепсии.
3. Способ лечения телят с функциональной диспепсией путем применения тимогена способствует оптимизации биохимических показателей крови у новорожденных телят при становлении защитно-приспособительных механизмов.
4. Гистоструктурные изменения в тканях вторичных иммунокомпетентных и органов пищеварения у телят с функциональной диспепсией после лечения тимогеном подтверждают иммуномодулирующие и биокорректирующие свойства препарата.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на международных научно-производственных конференциях Белгородской ГСХА, 2009, ВНИВИПФиТ г. Воронеж, 2009, Карачаево-Черкесской государственной техн. академии п. Нижний Архыз, 2009, расширенном заседании кафедры диагностики болезней, терапии, акушерства и хирургии БелГСХА, 2009 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста. Список литературы включает 309 источников, в том числе отечественных 264 и 145 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 22 рисунками.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научно-производственные опыты проведены на новорожденных телятах хозяйств: АОЗТ «Комсомолец», ОПХ «Белгородское» и АОЗТ племязавод «Разуменский» Белгородского района. Содержание коров привязное в условиях МТФ в зимний период года и с выгоном в летний период на открытые прифермские загоны. За 10 суток перед родами коров переводили в родильные отделения. Новорожденные телята содержались в условиях профилактория. Раци-

он кормления коров был сбалансирован по основным питательным компонентам. Хозяйства были благополучны по инфекционным и инвазионным заболеваниям.

Опытные группы новорожденных телят формировали по принципу подбора пар-аналогов (время рождения, живая масса при рождении, физиологическое состояние, порода, протекание беременности и родов у коров-матерей и др.) Подбор больных животных в группы осуществляли согласно имеющейся классификации (Митюшин В.В., 1989). В опытные группы подбирали новорожденных телят из числа гипотрофиков, с диагнозом после рождения (2-е сутки) на диспепсию функционального происхождения. Диагноз на наличие диспепсии ставили на основании отмечаемых клинических признаков на 2-е сутки после рождения. Были отмечены частые акты дефекации (5-6 раз/сут), угнетенное состояние у телят, температура $39,0^{\circ}\text{C}$, пульс – 120 уд./мин., количество дыхательных движений – 62 в минуту. Кал жидкий, водянистый желтого цвета с примесью слизи. Масса новорожденных телят 32 кг/гол.

Учитывая то, что диспепсия – это полиэтиологичное заболевание, был проведен клинико-лабораторный диагноз в отношении: казеиново-безоарной болезни, колибактериоза телят, анаэробной энтеротоксемии, вирусной диареи, сальмонеллеза, воспаления пуповины.

В качестве средства лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией применяли синтетический иммуномодулятор тимоген, состоящий из глутаминовой кислоты и триптофана (ЗАО МБ НПК «Цитомед», г. Санкт-Петербург). На основании результатов предварительно проведенного комплексного изучения эффективности применения препарата тимогена на различных экспериментальных животных, в 1991 году Главным управлением ветеринарии с государственной ветеринарной инспекцией Государственного АПК СССР были утверждены Технические условия и наставление на применение его в ветеринарии (ТУ 10.07. 169-91). Основные лабораторные исследования эффективности применения тимогена проведены на кафедре диагностики болезней, терапии, акушерства и хирургии ФГОУ ВПО Белгородской ГСХА, в Белгородской областной ветеринарной лаборатории, вирусологической лаборатории Центра Госсанэпиднадзора Белгородской области и патологоанатомического отделения городской больницы №2 г. Белгорода.

Опыты по выявлению механизма действия, лечебно-профилактической эффективности и взаимосвязи показателей неспецифической резистентности, гормонального баланса и метаболических изменений в крови новорожденных телят до и после лечения отражены на рисунке. Всего в опытах было использовано 143 новорожденных теленка, имеющих выраженную форму функциональной диспепсии с явлениями гипотрофии.

В первой серии опытов были изучены морфологические и биохимические показатели крови новорожденных телят ($n=6$) с функциональной диспепсией до и после лечения (со 2-х суток после рождения) тимогеном 0,01% раствором, внутримышечно, в дозе 10 мл/гол/сут в течение 10-и суток (1-я группа). Во 2-й группе ($n=6$) новорожденных телят с функциональной диспепсией лечение проводили фармазином – 50 в дозе 5,0 (250мг) мл/гол/сут внутримышечно, в течение 4-х суток (базово применяемый антибиотик для лечения животных при

диспепсии). Телят 3-й группы ($n=6$) подвергали комплексному лечению препаратом фармазин – 50 и тимогеном в указанных выше дозах. Животные 4-й ($n=6$) группы – контроль (интактные, клинически здоровые телята). В 5-й контрольной группе ($n=6$) – больные диспепсией телята. Кровь для проведения биохимических и общих гематологических исследований по общепринятым методикам брали из яремной вены первый раз до лечения, а затем на 5-е, 10-е и 20-е сутки.



Рис. 1 - Алгоритм исследований

Во второй серии опытов проводили выявление лечебной эффективности применения тимогена трем группам новорожденных телят, имеющих клиниче-

ские признаки гипотрофии и функциональной диспепсии согласно вышеописанным методикам. Телята 4-й группы – контрольные, больные животные, которым на протяжении исследуемого периода (10 суток) лечение не применяли. 5-я группа – здоровые животные. После проведенного курса лечения учитывали количество выздоровевших по клиническим признакам телят (отсутствие диареи и др.), а так же среднесуточный прирост (г) массы животных.

В третьей серии опытов были проведены гистоморфологические исследования состояния органов пищеварения и вторичных иммунокомпетентных органов у телят ($n=3$) с функциональной формой диспепсии (1-я группа) на 12-е сутки после рождения, которым вводили тимоген в дозе 10 мл/гол/сут – 10 суток, внутримышечно 0,01% раствора. А так же у больных интактных телят – 2-я группа ($n=3$). Исследовали участки тканей лимфоузлов (предлопаточные), селезенку, печень, рубец, сычуг. Консервацию отобранного патматериала производили 10%-ым раствором нейтрального формалина. Окрашивание гистосрезов проводили гематоксилин-эозином согласно методам классической гистотехники. Микроскопирование и фотодокументирование материала проводили на микроскопе Ломо Р-11 с использованием микрофотонасадки МФН-11. Полученный цифровой материал обработан статистически при помощи аргумента Стьюдента и таблицы Фишера-Снедока.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общее действие и фармакологические свойства тимогена

Тимоген субстанция – моносодовая соль дипептида, состоящего из остатков глутаминовой кислоты и триптофана. Химическая формула препарата – $C_{16}H_{20}N_3O_3Na$. Тимоген оказывает биокорректирующее влияние на реакции клеточного и гуморального иммунитета. Стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения, повышает резистентность организма. Нормализует метаболические процессы. Препарат безвреден, не обладает аллергенными, тератогенными, эмбриотоксическими и мутагенными свойствами. При попадании в кровоток тимоген быстро метаболизируется до составляющих его аминокислот, которые затем используются организмом в биосинтетических целях. Иных катаболитов в результате введения тимогена не образуется. Период полураспада препарата составляет 30-60 минут.

3.2. Изменения гормональных показателей в крови подопытных телят

Показатели гормональных изменений в крови новорожденных телят с функциональной диспепсией после применения различных вариантов лечения представлены в таблице 1.

В крови новорожденных телят при появлении клинических признаков функциональной диспепсии было установлено содержание кортизола в пределах $(44,3 \pm 0,69 \text{ нмоль/л})$, в основном соответствующее показателям других исследователей (Головаха В.И., 1995; Ковзов В.Н., 1999).

Учитывая то, что новорожденные телята с первого дня рождения испытывают стрессовое воздействие на организм полученные данные показывают, что

у телят 1, 2, 3-й групп и 5-й контрольной, изначальный уровень кортизола был на 28,4% выше, чем у животных 4-й контрольной группы, где находились здоровые телята. Снижение концентрации кортизола к 10-м суткам в 1-й группе составило 1,7 раза, во 2-й группе – 1,5 раза, 3-й – 1,5 раза, 4-й группе почти без изменений и 5-й группе – 1,7 раза. Полученные данные снижения уровня гормона показывают, что нет значимых изменений в опытных группах по отношению к контрольной (5-й группе) и уровень стрессорного влияния снижается по мере адаптации организма к окружающей среде и активизации факторов организма формирующих его гомеостаз. Однако, следует отметить, что во 2-й и 3-й группах, где применяли фармазин-50 уровень снижения меньше, чем в 1-й, 2-й и 5-й группах на 11,8%, что характеризует специфичность влияния антибиотиков на иммунно-гормональные связи. К 20-м суткам исследований интенсивность снижения гормона в 1-й группе составила в 1,4 раза, 2-й группе – 1,3 раза, 3-й группе – 1,8 раза, 4-й группе – 1,4 раза и 5-й группе – без изменений.

Таблица 1 - Содержание кортизола в крови новорожденных телят при различных вариантах лечения

№ п/п	Группа, (n=6)	Вводимые препараты	Уровень кортизола, нмоль/л			
			Исходный (на 2-е сут.)	Через 5 сут.	Через 10 сут.	Через 20 сут.
1.	1-я опытная	тимоген	44,3±0,69	46,3±0,7	26,4±1,24**	18,4±1,17
2.	2-я опытная	фармазин-50	44,3±0,43	44,1±0,33	28,3±0,5**	20,3±1,4*
3.	3-я опытная	тимоген+фармазин-50	44,2±0,40	47,3±0,8*	30,7±2,0**	17,0±1,1**
4.	4-я	интактные (здоровые) телята	34,4±4,0	35,1±4,5	30,8±2,6	21,3±1,4*
5.	5-я	интактные (больные) телята	44,3±0,8	45,6±0,7	26,1±1,3**	28,1±2,8

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Исследования содержания гормона тироксина в крови представлены в таблице 2.

Наиболее лучшее соотношение тироксин/кортизол отмечено после окончания лечения у телят 1-й группы (6,1). На 8,2% меньше это соотношение у телят 3-й опытной группы, где применяли совместное лечение тимогеном и фармазином-50. У телят 5-й контрольной группы (больные животные) это соотношение составило 5,3, что на 13,2% меньше, чем после применения тимогена. К 20-м суткам исследований, наилучшее соотношение гормонов так же отмечено в 3-й опытной группе – 10,6. На 11,4% меньше от этого в 1-й группе – 9,4. В 5-й контрольной группе (больные телята) оно составило 5,4 и было меньше в 1,4 раза от соотношения в 1-й группе и в 1,9 раза – в 3-й группе.

Таблица 2 - Содержание тироксина в крови новорожденных телят при различных вариантах лечения

Вводимые препараты	Уровень кортизола, нмоль/л			
	Исходный (на 2-е сут.)	Через 5 сут.	Через 10 сут.	Через 20 сут.
тимоген	131,88±3,57	158,8±1,69**	162,43±1,25	173,18±1,53*
фармазин-50	136,9±3,2	138,5±3,1	144,7±2,9	163,8±3,5*
тимоген+ фармазин-50	136,0±3,6	166,8±3,1**	173,5±1,8	181,1±2,35**
интактные (здоровые) телята	146,1±3,6	150,1±2,7	156,0±3,7	168,0±4,4
интактные (больные) телята	124,7±3,4	130,6±3,6	138,6±1,5	153,8±3,0*

Характерным является также повышение соотношения гормона тироксина к кортизолу у телят опытных групп, которое составило к 10-м и 20-м суткам от изначального значения соответственно: в 1-й группе – 2,1-3,2; во 2-й – 1,7-2,6; в 3-й – 1,8-3,5; 4-й – 1,1-1,8 и 5-й – 1,8-1,9. Полученные данные свидетельствуют о биокорригирующем и стимулирующем влиянии тимогена по активизации иммуногормональных связей во время становления адаптационных реакций и формирования гомеостаза у новорожденных телят с функциональной диспепсией. Полученные данные при различных вариантах лечения показали, что изменение соотношения ключевых гормонов тироксина и кортизола наиболее лучшим является у животных 3-й группы, где применяли комплексное лечение.

Отмеченное снижение в результате лечения уровня кортизола у телят 1-й и 3-й опытных групп оказывает благоприятное воздействие на организм новорожденных телят с диспепсией, но этот эффект меньше, чем во 2-й группе соответственно на 8,2 и 19,4%, а в 4-й и 5-й контрольных группах на 25,2 и 65,2%. Проведенные нами исследования уровня тироксина в крови телят подопытных групп свидетельствуют о том, что его изначальный уровень (2-й день жизни) соответствует показателям, отмеченным другими исследователями (Головаха В.И., 1995; Ковзов В.Н., 1999; Романюк В.Л., 2002). Но впоследствии во всех группах телят отмечено повышение содержания в крови тироксина, которое в наибольшей степени выражено у животных 1-й и 3-й опытных групп. Учитывая то, что деятельность щитовидной железы контролируется головным мозгом (ретикулярная формация гипоталамус – гипофиз и эфферентные нервные волокна), то следует полагать, что тимоген затрагивает высшие отделы ЦНС, откуда и начинается нейроэндокринная регуляция функции щитовидной железы, формирующей уровень гомеостаза новорожденных телят. Таким образом, повышение уровня тироксина в первые 10 дней жизни телят отражает физиологические процессы в организме новорожденных, направленные на формирование общего адаптационного синдрома, который наиболее ярче проявляется у животных, подвергнутых лечению тимогеном.

3.3. Иммунобиохимические показатели крови телят подопытных групп

3.3.1. Общий белок и белковые фракции

У телят 1-й группы до начала лечения тимогеном уровень общего белка составил $57,4 \pm 1,8$ г/л, альбуминов – $72,6 \pm 1,45\%$, глобулинов α – $10,3 \pm 0,74\%$, β – $9,1 \pm 0,24\%$, γ – $9,0 \pm 0,8\%$. На 10-е сутки: общий белок – $62,7 \pm 1,34$ г/л; альбумины – $52,6 \pm 1,57\%$; глобулины α – $11,9 \pm 0,6\%$; β – $10,2 \pm 0,25\%$; γ – $25,3 \pm 1,22\%$. На 20-е сутки: общий белок – $71,5 \pm 1,3^*$ г/л; альбумины – $49,7 \pm 1,2\%$; глобулины α – $12,6 \pm 0,9\%$; β – $11,7 \pm 0,4^*\%$; γ – $26,0 \pm 0,3\%$.

У телят 2-й группы до начала лечения: общий белок – $51,2 \pm 1,7$ г/л; альбумины – $69,3 \pm 0,6\%$; глобулины α – $11,1 \pm 0,84\%$; β – $9,3 \pm 0,9\%$; γ – $10,3 \pm 1,0\%$. На 10-е сутки: общий белок – $55,8 \pm 2,7$ г/л; альбумины – $55,6 \pm 0,4\%$; глобулины α – $11,4 \pm 0,84\%$; β – $9,4 \pm 0,5\%$; γ – $23,6 \pm 0,2\%$. На 20-е сутки: общий белок – $71,2 \pm 1,0^*$ г/л; альбумины – $56,4 \pm 0,27\%$; глобулины α – $10,7 \pm 0,93\%$; β – $9,2 \pm 0,7\%$; γ – $23,7 \pm 1,3\%$.

У телят 3-й группы до начала лечения: общий белок – $53,0 \pm 1,6$ г/л; альбумины – $69,6 \pm 0,91\%$; глобулины α – $11,3 \pm 0,7\%$; β – $9,6 \pm 0,3\%$; γ – $9,5 \pm 0,6\%$. Через 10 суток: общий белок – $81,1 \pm 1,6^*$ г/л; альбумины – $53,3 \pm 0,9\%$; глобулины α – $12,1 \pm 0,7\%$; β – $10,7 \pm 0,65\%$; γ – $23,9 \pm 0,5\%$. На 20-е сутки: общий белок – $88,1 \pm 1,0^*$ г/л; альбумины – $48,4 \pm 0,3^*\%$; глобулины α – $12,8 \pm 0,27\%$; β – $11,9 \pm 0,61^*\%$; γ – $26,9 \pm 0,43\%$.

У телят 4-й группы до начала лечения: общий белок – $66,0 \pm 1,4$ г/л; альбумины – $57,9 \pm 0,47\%$; глобулины α – $16,4 \pm 0,4\%$; β – $15,7 \pm 0,5\%$; γ – $10,0 \pm 0,15\%$. Через 10 суток: общий белок – $71,0 \pm 1,3$ г/л; альбумины – $49,7 \pm 0,9\%$; глобулины α – $15,8 \pm 0,52\%$; β – $12,2 \pm 0,3\%$; γ – $22,3 \pm 0,68\%$. Через 20 суток: общий белок $72,0 \pm 0,8$ г/л; альбумины – $49,9 \pm 0,3\%$; глобулины α – $15,1 \pm 0,5\%$; β – $11,2 \pm 0,3\%$; γ – $23,8 \pm 0,27\%$.

У телят 5-й (контроль) группы до начала лечения: общий белок – $56,4 \pm 1,9$ г/л; альбумины – $67,1 \pm 0,9\%$; глобулины α – $15,0 \pm 0,5\%$; β – $9,0 \pm 0,3\%$; γ – $8,9 \pm 0,5\%$. На 10-е сутки: общий белок – $59,7 \pm 1,7$ г/л; альбумины – $60,8 \pm 0,6\%$; глобулины α – $13,2 \pm 0,3\%$; β – $9,8 \pm 0,6\%$; γ – $16,2 \pm 0,34\%$. На 20-е сутки: общий белок – $62,5 \pm 1,9$ г/л; альбумины – $60,5 \pm 0,97\%$; глобулины α – $12,4 \pm 0,7\%$; β – $10,1 \pm 0,26\%$; γ – $17,0 \pm 0,3\%$.

Проведенные исследования показали, что изначальный (на 2-е сут) уровень общего белка был в пределах физиологических значений. Содержание γ -глобулинов (8,0-10,3%) во всех группах изначально было пониженным, что соответствовало данным других исследований (Головаха В.И., 1995 и др.). Повышение γ -глобулинов к 10-м суткам у телят 4-й группы (здоровые ж-е) было в 2,2 раза, 1-й группы – в 3,1 раза, 2-й группы – в 2,2 раза, 3-й группы – в 2,5 раза и 5-й группы (больные животные) – в 1,8 раза.

3.3.2.

3.3.3. Показатели липидного обмена

У телят 1-й группы до начала лечения уровень триглицеридов составил $0,20 \pm 0,09$ ммоль/л, холестерина – $0,68 \pm 0,14$ ммоль/л, β -липопротеидов – $0,45 \pm 0,02$ ед. На 10-е сутки изменения составили: триглицериды – $0,28 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $1,3 \pm 0,04^*$ ммоль/л и β -липопротеиды – $0,69 \pm 0,04$ ед. К

20-м суткам исследований: триглицериды – $0,42 \pm 0,02$ ммоль/л, холестерин – $1,5 \pm 0,07^*$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,77 \pm 0,03$ ед.

У телят 2-й группы изначальный уровень был следующим: триглицериды – $0,19 \pm 0,009$ ммоль/л; холестерин – $0,65 \pm 0,12$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,38 \pm 0,05$ ед. Через 10 суток триглицериды – $0,24 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $0,76 \pm 0,13$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,41 \pm 0,03$ ед. На 20-е сутки: триглицериды – $0,37 \pm 0,02^*$ ммоль/л; холестерин – $1,4 \pm 0,18^*$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,62 \pm 0,05$ ед.

У животных 3-й группы до начала лечения: триглицериды – $0,26 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $0,53 \pm 0,11$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,4 \pm 0,03$ ед. Через 10 суток: триглицериды – $0,56 \pm 0,17$ ммоль/л; холестерин – $1,04 \pm 0,09$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,84 \pm 0,02$ ед. Через 20 суток: триглицериды – $0,71 \pm 0,22$ ммоль/л; холестерин – $1,35 \pm 0,10^*$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,95 \pm 0,05$ ед.

У телят 4-й группы изначальный уровень составил: триглицериды – $0,26 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,5 \pm 0,06$ ед. На 10-е сутки: триглицериды – $0,35 \pm 0,02$ ммоль/л; холестерин – $1,2 \pm 0,15$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,57 \pm 0,04$ ед. На 20-е сутки: триглицериды – $0,38 \pm 0,04$ ммоль/л; холестерин – $1,35 \pm 0,12$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,7 \pm 0,05$ ед.

У телят 5-й группы исходный уровень был следующим: триглицериды – $0,20 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $1,02 \pm 0,22$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,4 \pm 0,04$ ед. Через 10 суток изменения составили: триглицериды – $0,26 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $1,0 \pm 0,15$ ммоль/л и β -липопротеиды – $0,51 \pm 0,03$ ед. На 20-е сутки: триглицериды – $0,3 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $1,07 \pm 0,15$ ммоль/л; β -липопротеиды – $0,58 \pm 0,03$ ед.

Накопление триглицеридов в крови новорожденных телят следует связывать с усилением секреции их из печени в кровь в составе липопротеидов низкой плотности, а так же нарушением их катаболизма в кровяном русле (Петрина С.Н., 1989). Повышение уровня триглицеридов, β -липопротеидов и холестерина следует так же связывать с уменьшением содержания кортизола, который мобилизует энергетические ресурсы (процессы катаболизма) и регулирует реакцию адаптации новорожденных к изменениям условий существования (Любецка Т.В., 2000). Отмеченные изменения содержания β -липопротеидов были наиболее выраженными у телят 3-й группы, где лечение осуществляли комплексно тимогеном и фармазином-50.

3.3.3. Показатели ферментативной активности крови

Исследования показали, что уровень активностей АЛАТ и АсАТ у всех телят опытных групп до начала лечения находился в пределах нижней границы физиологического клиренса и в последующем после лечения наибольшая интенсивность (в пределах нормы) (Головаха В.И., 1995) активности ферментов отмечена у телят 3-й группы. Отмеченное повышение уровня активности ферментов в пределах нормы является результатом адаптационно-компенсаторных реакций организма новорожденных в первые сутки жизни, но на скорость повышения этой активности у телят 3-й группы, очевидно, оказывает стимулирующее действие глутамил – триптофановый комплекс препарата, когда увеличивается степень синтеза ферментов при пониженной скорости выведения их

(Patterson W.H., et al., 1986; Bauer J.E. et al., 1989). Изначально повышенный уровень ЩФ в крови телят всех групп, очевидно, свидетельствуют о наличии в организме заболеваний печени и остеодистрофических явлений, сопутствующих гипотрофии (Коромыслов В.Ф., 1973; Кондрахин И.П., 1985). Таким образом, основная роль, присущая ЩФ по отложению фосфатов кальция в костной ткани, в наибольшей степени проявляется у телят 3-й группы, где применяли тимоген совместно с фармазином-50. Превышение активности ЩФ у телят этой группы над активностью фермента у животных 1-й и 2-й опытных групп к 10-м суткам составило соответственно в 1,4 и 2,6 раза, что характеризует биокорригирующее влияние препарата тимогена.

Отмеченное повышение активности АсАТ у телят исследуемых групп связывается с нарушением в организме при стрессе центральной гемодинамики и кислородтранспортной функции крови, что приводит к органной гипоксии. Эти данные подтверждаются исследованиями других авторов (Теппермен Дж., 1989). Повышение активности АЛАТ у телят опытных групп следует рассматривать как усиление аланингликозного пути с «выбросом» из клеток глюкозы за счет ее дефосфорилирования постепенной активностью ЩФ. Аналогично можно отметить, что усиление липолиза у телят опытных групп возможно за счет ферментации по АсАТ, что в свою очередь предусматривает участие липидных компонентов в цитолизе. (Рослый И.Н., и др., 2002).

3.4. Показатели общего клинического анализа крови телят

3.4.1. Гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ

Показатели общего гематологического анализа крови телят свидетельствуют о наиболее значимых изменениях по гемоглобину, как одному из основных формирующих буферную систему крови. Исходный уровень (2-е сутки после рождения) гемоглобина у подопытных телят был ниже нижней границы физиологических значений (Соколюк В.М., 1997), которые составляют к этому дню у здоровых животных – 95,0-130,0 г/л, соответственно по группам: 1-я – на 14,9%; 2-я – 13,7%; 3-я – 11,6%; 4-я – 12,7% и 5-я – 16,9%. К 10-м суткам уровень гемоглобина повысился до нормы в 3-й и 4-й (контрольной) группах телят. Таким образом, тимоген, применяемый в качестве лечебного средства при диспепсии телят, за счет повышения концентрации гемоглобина снижал возникший ацидоз в тканях новорожденных по причине накопления молочной кислоты, образующейся в повышенных количествах при недостатке в тканях кислорода, а так же из-за нарушения функции сердечно-сосудистой системы и вследствие имеющейся диареи.

Содержание эритроцитов в крови подопытных телят всех групп до начала лечения было ниже физиологического показателя (Соколюк В.М., 1997, Кондрахин И.П., 2004) на 16,0%. К 10-м суткам после начала лечения во всех группах, кроме 5-й (контроль), где были больные интактные телята, количество эритроцитов поднялось до нормы (Колб В.Г., с соавт., 1976), что характеризует стимулирующий эритропоэз характер действия препаратов, применяемых для лечения. Снижение уровня лейкоцитов у телят всех групп за период исследований характеризует наличие физиологического лейкоцитоза (Смирнов А.М., 1988).

3.4.2. Лейкограмма

Изучение процентного соотношения между отдельными видами лейкоцитов крови новорожденных телят опытных групп показало, что на протяжении всего времени наблюдения изменения по отдельным видам лейкоцитов были незначительными и в основном в пределах физиологических значений для данных животных (Кондрахин И.П., 2004).

До начала лечения во всех группах телят отмечен повышенный уровень лейкоцитов от нормы на 13,0-33,3%. Отмеченная стимуляция моноцитоза у телят 1-3 групп характеризует биокорригирующие свойства применяемых препаратов, причем это повышение было в два раза выше в крови телят 1-й и 3-й групп по отношению ко 2-й, где применяли один фармазин-50. Снижение содержания нейтрофилов палочкоядерных у телят 3-й группы к 10-у дню исследований на 16,2%, очевидно, связано с иммуномодулирующими свойствами глутамил-триптофанового комплекса препарата (снижение на 5,3% так же отмечено у телят 1-й группы). Но уровень этих клеток не выходил за нижнюю границу физиологических параметров (8,0-10,0%).

Повышение уровня процентного содержания лимфоцитов к 10-м суткам было наиболее заметным у телят 3-й группы после лечения тимогеном и фармазином-50. Такой незначительный лимфоцитоз (повышение на 10,8%), скорее всего, указывает на быстрое выздоровление (Кондрахин И.П., 2004).

3.5. Показатели неспецифической резистентности в крови телят

Изучение влияния различных вариантов лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией показало, что к 10-м суткам после начала лечения уровень ЛАСК, БАСК и ФАНСК был наибольшим в 3-й опытной группе животных (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели неспецифической резистентности телят

Время исследований	Показатели, (n=6)		
	Лизоцимная активность, %	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %
Группа 1. На 2-е сутки	17,3±0,5	32,3±2,0	41,93±0,57
Через 10 суток	18,6±0,23	37,3±1,8	52,87±1,41*
Через 20 суток	19,2±0,23	40,5±1,8	71,0±3,11*
Группа 2. На 2-е сутки	17,5±0,3	30,7±0,9	43,3±0,7
Через 10 суток	18,5±0,3	34,7±0,6*	40,5±1,1*
Через 20 суток	19,6±0,1*	40,5±1,1*	72,8±2,5**
Группа 3. На 2-е сутки	17,4±0,2	29,7±1,1	42,5±0,8
Через 10 суток	19,6±0,1*	38,9±1,6*	61,3±2,3*
Через 20 суток	20,4±0,1*	45,3±0,5*	76,3±1,6*
Группа 4. На 2-е сутки	17,05±0,3	31,3±1,7	41,8±0,7
Через 10 суток	18,1±0,3	34,3±1,5	47,6±1,1*
Через 20 суток	19,0±0,3	37,2±1,4	61,3±1,2**
Группа 5. На 2-е сутки	16,7±0,6	28,3±0,64	41,2±0,8
Через 10 суток	18,0±0,4	30,7±0,6	47,9±0,9*
Через 20 суток	18,4±0,3	35,9±1,4*	61,4±2,4*

Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, особенно с 10 по 20-е сутки, следует рассматривать как индукцию пептидами тимогена дополнительной выработки арахидоновой кислоты клетками организма телят в этом возрасте. Арахидоновая кислота является субстратом для синтеза под действием липоксигеназы лейкотриенов – сильных стимуляторов нейтрофилов (Дейл М.М. с соавт., 1998).

3.6. Гистоструктурные изменения в иммунокомпетентных и органах пищеварения

Гистоструктурные изменения у телят после лечения тимогеном и фармазином-50 в основном характеризовались: селезенка – лимфатические фолликулы с реактивными центрами, центральные артерии пустые; лимфоузел – ретикулярная ткань густо заполнена лимфоцитами, лимфатических фолликулов в корковом веществе нет. Кровеносные сосуды полнокровные; печень – межуточный отек; пространство Диссе расширено, ретикулоэндотелиоциты набухшие, центральные вены и синусоидные капилляры в основном пустые; сычуг – отмечен небольшой отек собственной пластинки слизистой оболочки без воспалительной инфильтрации; рубец – субэпителиальный небольшой отек без воспалительной инфильтрации; тонкая кишка – воспалительной инфильтрации нет, отек слабо выражен, редкая очаговая воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами и моноцитами, местами отмечено слушивание покровного эпителия и отдельных его клеток.

У телят (больные) контрольной группы выявленные гистоморфологические изменения соответствовали наличию острого катарального десквамативного гастроэнтерита и вторичного иммунодефицитного состояния.

3.7. Эффективность различных вариантов лечения телят с функциональной диспепсией

Эффективность от применения различных способов лечения телят с функциональной диспепсией приведена в таблице 4.

Таблица 4 - Лечебная эффективность применяемых препаратов при функциональной диспепсии новорожденных телят

Группы телят	Вводимые препараты	Кол-во телят	Выздоровело, (%), через 10 суток	Масса тела на начало опыта, кг (среднее)	Среднесуточный прирост, г (среднее)
1.	Тимоген	22	18 (81,8)	38,1±0,22	480,0±5,0
2.	Фармазин-50	24	16 (66,6)	38,0±0,30	437,0±3,6
3.	Тимоген + Фармазин-50	24	22 (91,6)	37,9±0,26	481,2±5,6
4.	Контроль (здоровые животные)	18	18 (100,0)	37,8±0,25	478,3±3,2
5.	Контроль (больные животные)	19	2 (10,5)	38,0±0,30	376,1±6,7

В 1-й группе телят, где лечение проводили тимогеном, из 22 голов клинические признаки диспепсии отсутствовали (выздоровело) через 10 суток у 18 (81,8%) животных. Во 2-й опытной группе телят выздоровление к 10-м суткам отмечено у 16 (66,6) голов. Среднесуточный прирост у животных этой группы был на 43,0 г (9,0%) меньше, чем у телят 1-й группы, а 33,3% продолжало проявлять признаки диспепсии после 10-и дней жизни еще в течение 8-10 суток.

В 3-й группе телят, где были животные, которых лечили тимогеном совместно с фармазином-50, выздоровело 91,6%. Среднесуточный прирост живой массы у них составил $481,2 \pm 5,6$ г, что превышало аналогичный показатель у телят 2-й группы на 44,2 г (10,1%) и было равным показателю у животных 1-й группы.

У телят 4-й (контрольной) группы, где были здоровые телята, среднесуточный прирост составил $478,3 \pm 3,2$ г, что на 2,9 г (0,7%) меньше этого значения в 3-й группе.

Выздоровление телят к 10-м суткам после рождения в 5-й (контроль) группе было незначительным – 10,5%, а среднесуточный прирост живой массы составил в среднем $376,1 \pm 6,7$ г, что меньше этого показателя у здоровых животных 4-й группы на 21,4% и телят 3-й группы – на 21,9%.

Выздоровление телят опытных групп к 15-м суткам после рождения характеризовалось следующими клиническими признаками: масса тела соответствовала среднестатистическим значениям для данного возраста и породы. Телята уверенно стояли и передвигались. Голова поднята, хорошо выражены двигательные-пищевые рефлексы. Температура, пульс и дыхание в пределах физиологических значений. Дыхание ровное, глубокое. Тоны сердца хорошо слышны. К 10-м суткам у выздоровевших животных отсутствовала диарея. При пальпации живота болезненных ощущений нет. Слизистые оболочки розово-красного цвета.

ВЫВОДЫ

1. Биокорректор тимоген (глутамин – триптофан) обладает выраженной эндокринно-иммунной активностью, способствующей сохранению динамического гомеостаза организма при проявлении общего адаптационного синдрома у новорожденных телят с функциональной диспепсией.
2. Применение тимогена внутримышечно в дозе 10 мл/гол/сут. 0,01% раствора, в течение 10-и суток, совместно с фармазином-50 внутримышечно в дозе 5,0 (250 мг) мл/гол., на 2-е сутки после рождения телятам с функциональной диспепсией способствовало выздоровлению к 10-м суткам 91,6% животных, с среднесуточным приростом живой массы 481,2 г, что превышает показатели лечения телят отдельно тимогеном или фармазином-50 соответственно на: 9,8 и 0,25%; 25,0 и 10,1%.
3. Гормонокорригирующее действие к 10-м суткам после лечения телят с функциональной диспепсией тимогеном и фармазином-50 проявляется снижением содержания кортизола в 1,4 раза и повышением содержания тироксина на 27,5% против снижения содержания кортизола в 1,6 раза и повышения содержания тироксина на 11,1% у больных (контроль) диспепсией телят.

4. Иммунобиохимические показатели новорожденных телят к 10-м суткам после применения тимогена и фармазина-50 характеризовались повышением уровня γ -глобулинов в 2,5 раза, против повышения к этому сроку в 2,2 раза у здоровых телят. В контрольной группе (больные диспепсией) телят – повышение уровня γ -глобулинов было в 1,8 раза. Снижение уровня альбуминов к 10-м суткам было наибольшим после применения тимогена и тимогена с фармазином-50 (на 27,6 и 23,5%). У здоровых и больных телят соответственно на 14,2 и 9,4%.
5. Изменения показателей липидного обмена к 10-м суткам после применения тимогена и фармазина-50 составили: повышение уровня холестерина в 2,5 раза и β -липопротеидов в 2 раза, против практически неизменного состояния у телят (контроль) больных диспепсией.
6. Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы после лечения телят тимогеном и фармазином-50 характеризовалась к 10-м суткам повышением активности аспартатаминотрансферазы на 19,6%, аланинаминотрансферазы – 26,7% и щелочной фосфатазы – 23,9%. В контрольной группе (больные диспепсией) телят активность аспартатаминотрансферазы повысилась на 19,4%, аланинаминотрансферазы – 17,0% и щелочной фосфатазы – 8,8%.
7. Гематологические показатели к 10-м суткам после начала лечения телят тимогеном и фармазином-50 составили: повышение содержания гемоглобина на 8,0%; эритроцитов – 27,9%; снижение содержания лейкоцитов на 33,0% при неизменной СОЭ. В контрольной группе (больные) телят отмечена тенденция незначительного повышения гемоглобина, эритроцитов и снижение содержания лейкоцитов, СОЭ – без изменений.
8. Показатели уровня неспецифической резистентности у новорожденных телят к 10-м суткам после начала лечения тимогеном и фармазином-50 имели следующие значения: повышение лизоцимной активности на 12,6%; бактерицидной активности – 30,9% и фагоцитарной активности – 44,2%. В контрольной группе (больные) телят – повышение бактерицидной активности на 8,4%, фагоцитарной активности – 16,2% при малозначимых изменениях лизоцимной активности.
9. Общие гистоструктурные изменения в иммунокомпетентных и органах пищеварения новорожденных телят к 12-м суткам после лечения тимогеном и фармазином-50 свидетельствуют о наличии остаточных явлений острого катарального десквамативного гастроэнтерита. Практически полностью отсутствует десквамация эпителия, отек и воспалительная инфильтрация. В лимфоузлах и селезенке происходят изменения, характерные для иммунной стимуляции. У телят контрольной группы морфологические изменения со стороны преджелудка, желудка и тонкой кишки свидетельствуют о наличии острого катарального десквамативного гастроэнтерита. Патологические изменения в лимфоузлах и селезенке свидетельствуют о вторичном иммунодефицитном состоянии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Иммуномодулятор тимоген рекомендуется для лечения новорожденных телят с функциональной диспепсией путем применения в дозе 10 мл/гол/сут 0,01% раствора внутримышечно, в течение 10-и суток совместно с фармазином-50 в дозе 5,0 (250 мг) мл/гол/сут внутримышечно, в течение 4-х суток.

Список опубликованных работ

1. Бондаренко Е.М. Биохимические показатели крови новорожденных телят с функциональной диспепсией до и после применения иммуномодулятора тимогена/ Безбородов Н.В., Бондаренко Е.М.// Мат. межд. конф. Карач. Черкесск. госуд. техн. акад., п. Нижний Архыз. – 2009. – С. 345-351.
2. Бондаренко Е.М. Иммунобиохимические показатели новорожденных телят с функциональной диспепсией при лечении тимогеном/ Бондаренко Е.М., Безбородов Н.В.// Мат. межд. конф. Воронеж, ВНИВППФит, - 2009. – С. 83-87.
3. Бондаренко Е.М. Показатели общего клинического анализа крови телят с функциональной диспепсией после лечения тимогеном/ Бондаренко Е.М., Безбородов Н.В.// Мат. межд. конф. БелГСХА, Белгород. – 2009. – С. 50.
4. Бондаренко Е.М. Применение иммуномодулятора тимогена для лечения телят с функциональной диспепсией/ Безбородов Н.В., Бондаренко Е.М.// ж. Молочное и мясное скотоводство, 2009. – С. 24-26. (Издание рец. ВАК РФ)
5. Бондаренко Е.М. Показатели липидного обмена у телят с функциональной диспепсией после лечения тимогеном/ Бондаренко Е.М., Безбородов Н.В.// Бюллетень науч. работ БелГСХА Вып. 16, Белгород, 2009. – С. 49-60.
6. Бондаренко Е.М. Иммуномодулирующие свойства тимогена / Безбородов Н.В., Бондаренко Е.М. и др. // Методические рекомендации, БелГСХА, 2009. – 50 с.

Формат 60x84, 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Заказ № 3464. Тираж 100 экз.
Типография БВИ