Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ҐЖИЦЬКОГО**

**КУШНІР**

**ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК:619:615.21/.26:615.9:636.4

**ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ ВИСОКОЧИСТОГО НАТРІЮ ГІПОХЛОРИТУ НА ОРГАНІЗМ ТВАРИН ЗА ХРОНІЧНОГО Т-2 ТОКСИКОЗУ**

**16.00.04** – ветеринарна фармакологія та токсикологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата ветеринарних наук

**ЛЬВІВ – 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок) Міністерства аграрної політики України

Науковий керівник: доктор ветеринарних наук, професор,

 член-кореспондент УААН,

 заслужений діяч науки і техніки України

 **Коцюмбас Ігор Ярославович,**

Державний науково-дослідний контрольний інститут

 ветеринарних препаратів та кормових добавок, директор

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук, професор

 **Гуфрій Дмитро Федорович,**

Львівський національний університет ветеринарної медицини

 та біотехнологій імені С.З. Ґжицького,

 завідувач кафедри фармакології та токсикології

 доктор ветеринарних наук, професор

 член-кореспондент УААН

 **Федорук Ростислав Степанович,**

 Інститут біології тварин УААН,

 завідувач лабораторії екологічної фізіології та якості продукції, заступник директора з наукової роботи

Захист дисертації відбудеться "28" жовтня 2009 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.826.03 у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50, аудиторія № 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50.

Автореферат розісланий "24" вересня 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,

кандидат ветеринарних наук, доцент **В.З. Салата**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Потреба країни в продукції тваринництва передбачає розвиток такої галузі як свинарство, що, в свою чергу, вимагає забезпечення тварин високоякісними кормами. Відомо, що проблема ураження зерна мікотоксинами досі залишається актуальною, адже 25 % зерна, що виробляється у світі, пошкоджене токсичними грибами (Pohland A.E., 1998; Schоlten O.E., 2002). В Україні та інших країнах СНД, що розташовані в зоні помірного клімату, найчастіше реєструють отруєння тварин, викликане мікотоксинами, зокрема фузаріотоксинами (Тутельян В.А., 1985; Ображей А.Ф., 1997; Котик А.Н., 2006).

При тривалому надходженні мікотоксинів у малих кількостях у тварин виникають хронічні отруєння, що супроводжуються зниженням резистентності, зменшенням приростів маси тіла, підвищенням чутливості до інфекційних захворювань тощо (Малінін О.О., Хмельницький Г.О., Куцан А.Т., 2002). Ветеринарні лікарські засоби як заходи боротьби при мікотоксикозах низькоефективні та складні у виконанні, що стримує їх широке використання в практиці ветеринарної медицини. У зв’язку з цим виникає потреба пошуку нових ефективних засобів дезінтоксикації організму для поліпшення стану і продуктивності тварин при кормових отруєннях, особливо при Т-2 токсикозах (Хмельницький Г.О., Духницький В.Д., Бойко Г.В., 2006).

В останні роки одним з ефективних, дешевих та простих способів дезінтоксикації Т-2 токсикозів є використання розчину натрію гіпохлориту (НГХ) (Котик А.М., 2001; Коцюмбас І.Я., 2005). На сьогоднішній день для одержання розчинів НГХ існує ряд установок російського виробництва (Кирюткин Г.В., 2002). Однак, розчини НГХ, одержані на таких установках, мають ряд недоліків, зокрема, наявність токсичних домішок, крім того вони є нестабільні (Величенко А.Б., 2006). В Україні, у Дніпропетровському державному хіміко-технологічному університеті (ДДХТУ) розроблено нову ефективну технологію виробництва високочистого розчину натрію гіпохлориту (ВНГХ) під комерційною назвою Септокс (Величенко О.Б., Лук’яненко Т.В., 2006). Тому вивчення фармакологічної дії вищезгаданого препарату на організм лабораторних тварин та поросят залишається актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота була частиною наукової тематики лабораторії контролю преміксів та кормових добавок ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок: "Розробити методи контролю нових хіміотерапевтичних ветеринарних лікарських засобів та кормових добавок, вивчити їх ефективність та залишкові кількості в продуктах тваринного походження"(номер держреєстрації 0105U005119) і "Розробити та впровадити у виробництво препарати на основі гіпохлориту натрію для лікування та профілактики мікотоксикозів сільськогосподарських тварин і птиці" (номер держреєстрації 0108U005386).Робота виконувалась упродовж 2004-2008 років.

**Мета і завдання досліджень.** З’ясувати фармакологічну дію розчину ВНГХ на організм лабораторних тварин та поросят за розвитку експериментального Т-2 токсикозу та розробити спосіб його дезінтоксикації.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

* встановити стабільність та токсичність розчинів ВНГХ та НГХ;
* дослідити вплив різних концентрацій розчинів ВНГХ та НГХ на кількісний склад E. coli кишок лабораторних тварин;
* вивчити вплив ВНГХ на морфологічні показники лабораторних тварин;
* визначити ЛД50 Т-2 токсину для щурів;
* вивчити дезінтоксикаційні властивості розчину ВНГХ на щурах на тлі експериментального Т-2 токсикозу;
* встановити дезінтоксикаційні властивості розчину ВНГХ при експериментальному Т-2 токсикозі поросят, та розробити технічні умови і настанову щодо застосування препарату Септокс.

*Об’єкт дослідження:* процеси розвиткуекспериментального Т-2 токсикозу та дезінтоксикаційні властивості розчину ВНГХ.

*Предмет досліджень:* симптоми,гістологічні, гематологічні та біохімічні показники крові лабораторних тварин і поросят за експериментального Т-2 токсикозу та впливу розчину ВНГХ.

*Методи досліджень:* фармако-токсикологічні, клінічні, гематологічні, біохімічні, мікробіологічні, гістологічні та математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше визначено параметри стабільності і встановлено фармакологічну дію ВНГХ на організм лабораторних тварин та поросят за експериментального Т-2 токсикозу. У порівняльному аспекті вивчено токсикологічні параметри, особливості біохімічних, гематологічних, гістологічних та мікробіологічних показників організму тварин при застосуванні розчинів ВНГХ та НГХ. На основі одержаних даних розроблено метод дезінтоксикації організму тварин з використанням препарату Септокс для профілактики та лікування поросят при Т-2 токсикозі і встановлено його терапевтичну ефективність. Експериментально апробовано і запропоновано дози та схему застосування ВНГХ при Т-2 токсикозі поросят.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі результатів досліджень розроблено нормативну документацію на препарати "Розчин гіпохлориту натрію" ТУ У 24.4-00485670-047:2005 та "Септокс" ТУ У 24.4-33636972-001:2006 і настанови щодо їх застосування. Результати дисертаційних досліджень увійшли до методичних рекомендацій "Мікотоксикози тварин", які затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України, наказ № 5 від 19 грудня 2006 року.

**Особистий внесок здобувача.** Весь обсяг робіт за темою дисертаційної роботи: аналіз літературних джерел, підбір методів та методик, експериментальні дослідження, статистична обробка отриманих результатів виконано здобувачем особисто. Формування наукових досліджень, аналіз одержаних результатів, написання статей та дисертації проведено під керівництвом наукового керівника. Деякі експерименти проведено спільно із співавторами публікацій, котрі включені до списку друкованих робіт автора. Здобувач брала безпосередню участь у розробленні технічних умов і листівки-вкладки з застосування препарату та написанні методичних рекомендацій. Гістологічні дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії і гістології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького за консультативної допомоги професора Коцюмбас Г. І.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, що викладені в дисертації, доповідалися, обговорювалися і отримали загальне схвалення на засіданнях вченої ради Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, а також доповідалися на I Міжнародній науково-практичній конференції "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (м. Тернопіль, 2006 р.); Міжнародній науково-практичній конференції "Біологічні основи продуктивності та здоров’я тварин" (м. Львів, 2006 р.); II Міжнародній науковій конференції "Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування" (м. Львів, 2007 р.); ІX Українській конференції по птахівництву з міжнародною участю "Актуальные проблемы современного птицеводства" (м. Алушта, 2008 р.); Міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні проблеми біотехнології, стандартизації та забезпечення контролю якості ветеринарних препаратів, кормів та кормових добавок" (м. Київ, 2008 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 9 у фахових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України (4 одноосібних), видано технічні умови (2) та методичні рекомендації (1).

**Структура і обсяг роботи.** Дисертація складається із розділів: вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, пропозиції виробництву, додатки та список літератури. Робота викладена на 154 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 37 таблицями, 18 рисунками. Список літератури включає 268 джерел, з них 61 – іноземні.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Експериментальну частину дисертаційної роботи виконували у віварії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок на білих мишах масою тіла 19-25 г і білих щурах лінії Вістар віком 4-6 місяців, масою тіла 180-200 г одержаних з розплідника Інституту фармакології та токсикології, м. Київ. Досліди на поросятах проводили у ПП "Західний Буг" Буського району Львівської області. Для експерименту були підібрані поросята великої білої породи, віком 1,5 місяці, масою тіла 10-12 кг. Дослідних тварин підбирали за принципом аналогів та утримували відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" та згідно з методичними рекомендаціями "Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин" та посібника "Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів".

В експериментах використовували кристалічний Т-2 токсин, що був отриманий з лабораторії мікотоксикології Інститутуту птахівництва УААН з культури гриба *Fusarium sporotrichoides.* Приготовлений 1 % розчин Т-2 токсину вводили щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда з наконечником. Поросятам згодовували комбікорм, контамінований Т-2 токсином (0,14 мг/кг). Для лікування тварин, хворих на Т-2 токсикоз, застосовували розчин ВНГХ.

**Визначення стабільності та гострої токсичності розчинів ВНГХ та НГХ.** Встановлення оптимальних параметрів зберігання розчину ВНГХ, який виготовлений на стаціонарній установці у ДДХТУ та розчину НГХ, отриманого на установці ДЕО-01-МЕДЕК проводили в порівняльному аспекті. Концентрація розчинів на початку досліджень НГХ становила 1235 мг/л, яку визначали за активним хлором − титруванням 0,1 М розчином тіосульфату натрію. Для порівняння стабільності розчинів використовували по три однакових об’єми, які зберігали в посудині з коричневого поліпропілену впродовж 120 діб при температурі 3-5 ºС (в побутовому холодильнику), 18-20 ºС (в кімнатному приміщенні) та 30 ºС (у термостаті).

В експерименті з вивчення параметрів гострої токсичності розчинів ВНГХ та НГХ використовували білих щурів та мишей. Було сформовано 7 груп щурів та 5 груп мишей по 10 тварин у кожній групі. Дослід тривав 7 діб. Щурам І (контрольної) групи впродовж доби вводили внутрішньошлунково 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Тваринам дослідних груп (ІІ, ІІІ і ІV) задавали розчин НГХ, концентрацією 1235 мг/л, відповідно, по 10, 15, 20 мл, а тваринам V, VІ, VІІ дослідних груп – у таких самих концентраціях і дозах задавали розчин ВНГХ. Мишам І (контрольної) групи впродовж доби вводили внутрішньошлунково 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Тваринам ІІ, ІІІ дослідних груп задавали розчин НГХ концентрацією 1235 мг/л, відповідно, по 0,5; 1 мл, а тваринам ІV, V дослідних груп – у таких самих концентраціях і дозах задавали ВНГХ.

**Вивчення впливу різних концентрацій розчинів ВНГХ та НГХ на кількісний склад E. coli кишок лабораторних тварин.** Для встановлення впливу розчинів ВНГХ та НГХ на стан мікрофлори кишок мишей було використано розчини у концентраціях, відповідно, 100, 200, 300, 400 та 500 мг/л. З цією метою було сформовано 11 груп білих мишей: 1 контрольну та 10 дослідних груп по 15 тварин у кожній. Розчини ВНГХ та НГХ задавали per os у дозі 0,5 см3 на тварину впродовж 7 діб. Тваринам контрольної групи задавали ізотонічний розчин натрію хлориду у тих же дозах. На 5, 7, та 12 доби під легким ефірним наркозом проводили тотальне знекровлення 5-ти тварин з кожної групи та відбирали вміст товстого відділу кишок на предмет кількісного визначення кишкової палички за загальновизнаними методами.

**Вивчення впливу ВНГХ на організм лабораторних тварин.** Дослідження проводили на білих щурах. За принципом аналогів було сформовано чотири групи щурів, по 15 тварин у кожній. Тварини І групи (контрольної) отримували по 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; щури дослідних груп отримували препарат ВНГХ з різною концентрацією: ІІ група – 50 мг/л; ІІІ група – 100 мг/л; ІV група – 1000 мг/л. Розчини задавали впродовж 10 діб, на 5 та 10 доби досліду проводили тотальне знекровлення 5-ти тварин з кожної групи за легкого ефірного наркозу та відбирали кров і внутрішні органи для проведення досліджень.

З метою вивчення впливу різних концентрацій ВНГХ на гематологічні показники білих мишей нами було сформовано шість груп тварин (1 контрольну і 5 дослідних) по 15 тварин у кожній. Тваринам контрольної групи (І) задавали ізотонічний розчин натрію хлориду, мишам ІІ дослідної групи задавали ВНГХ із концентрацією 100 мг/л, ІІІ групи – 200 мг/л, ІV групи – 300 мг/л, V групи – 400 мг/л, VІ групи – 500 мг/л. Розчини задавали в дозі 0,5 мл впродовж 7 діб. Для проведення гематологічних досліджень на 5, 7 та 12 доби від початку застосування препарату при легкому ефірному наркозі проводили тотальне знекровлення 5-ти тварин з кожної групи.

**Вивчення дезінтоксикуючих властивостей ВНГХ при хронічному Т-2 токсикозі щурів.** Для проведення дослідження було сформовано п’ять груп білих щурів (1 контрольну і 4 дослідних). Для відтворення Т-2 токсикозу тваринам дослідних груп (ІІ-V) упродовж 21 доби задавали Т-2 токсин у дозі 0,46 мг/кг (1/15 ЛД50). Тваринам контрольної (І) групи упродовж усього досліду вводили  2 мл 1 % розчину етанолу (розчинник Т-2 токсину). Усі групи тварин мали вільний доступ до води. Тваринам дослідних груп (ІІІ, ІV, V), починаючи з 7 доби, замінили воду на розчин ВНГХ з концентрацією, відповідно, 10, 20, 30 мг/л. На 7 добу, до випоювання розчину ВНГХ, та 14, 21 доби проводили тотальне знекровлення 5 тварин з кожної групи за легкого ефірного наркозу та відбирали кров і внутрішні органи для проведення досліджень.

Визначення антитоксичної функції печінки проводили методом тіопенталової проби (Гацура В.В., 1974). Порушення функцій організму під час фізичних навантажень визначали пробою плавання за Риловою М.Л. (1964).

**Вивчення впливу розчину ВНГХ на організм поросят за експериментального Т-2 токсикозу.** Для досліду було сформовано 4 групи поросят, яких утримували в клітках по 8 тварин у кожній. Годівлю тварин проводили двічі на добу, доступ до води був вільний. Тварини контрольної та дослідних груп отримували комбікорм згідно з рекомендованими нормами. Поросятам І (контрольної) групи впродовж усього досліду згодовували доброякісний комбікорм, тваринам (ІІ, ІІІ, ІV) дослідних груп упродовж 20 діб згодовували цей же комбікорм, контамінований Т-2 токсином. Починаючи з 10 доби, поросятам ІІІ і ІV дослідних груп почали випоювати ВНГХ концентрацією, відповідно, 100 мг/л та 200 мг/л з розрахунку 7-10 мл/кг маси тіла за 30 хв. до годівлі тварин. Для визначення гематологічних та біохімічних показників на 10 (до випоювання розчину ВНГХ), 15 та 20 доби брали кров з хвостової вени. На 20 добу досліду з кожної групи забивали по 3 тварини, за умов легкого ефірного наркозу, проводили патологоанатомічний розтин і відбирали зразки тканин тимуса, селезінки, мезентеріальних лімфатичних вузлів, печінки, нирок, які фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну і розчині Карнуа з подальшою заливкою в парафін. На санному мікротомі з парафінових блоків виготовляли гістозрізи і фарбували гематоксиліном та еозином. Для виявлення РНК препарати фарбували за методом Браше. Розтин трупів тварин і відбір досліджуваних тканин, фіксацію та виготовлення гістопрепаратів здійснювали за загальновизнаними методиками.

У крові визначали: концентрацію гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом; кількість еритроцитів та лейкоцитів – шляхом підрахунку на сітці Горяєва лічильної камери; лейкограму – шляхом мікроскопічної оцінки сухих, фіксованих метиловим спиртом та пофарбованих барвником Романовського-Гімза мазків крові; гематокритну величину – мікрометодом Тодорова (Кондрахін І.П. і ін., 1985). Вираховували індекси еритроцитів – середній вміст гемоглобіну в еритроциті та cередній об’єм еритроцита (В.В. Меньшиков і ін., 1987). Концентрацію загального білка в сироватці крові визначали за допомогою рефрактометра ІРФ-22; білкові фракції – нефелометричним методом; концентрацію загального кальцію – комплексометричним методом з індикатором флуорексоном (за Вічевим, Каракашевим, 1985); концентрацію неорганічного фосфору – ванадат-молібденовим реактивом (за Пулсом в модифікації В.Ф. Коромислова та Л.А. Кудрявцевої, 1985); концентрацію глюкози – глюкозооксидазним методом, активність лужної фосфатази (ЛФ) (К.Ф.3.1.3.1.) – методом гідролізу динатрійфенолфосфату за допомогою тест-наборів "Фелісіт-Діагностика", м. Дніпропетровськ; активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) (К.Ф.2.6.1.1.) та аланінамінотрансферази (АлАТ) (К.Ф.2.6.1.2.) – уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля, кількість загального та вільного холестеролу – за допомогою наборів фірми "SIMKO Ltd", м. Львів; та вираховували відносні вагові коефіцієнти маси органів (Єлізарова О.Н., 1974).

Вивчення токсичної дії проводили відповідно до методичних рекомендацій "Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин" (1997) та посібника "Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів" (2006).

Дані гематологічних, біохімічних, патоморфологічних досліджень статистично обробляли з вираховуванням середніх арифметичних величин (М), середньої квадратичної помилки (m) і ступеня вірогідності різниці (р) між показниками. Цифрові величини виражали в одиницях СІ. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою, описаною І.А. Ойвіним (1960), з використанням програми "Excel-97"для Windows (1990). Вірогідність різниці між показниками оцінювали за критерієм Стьюдента (р<0,05).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ**

 **Визначення стабільності та гострої токсичності розчинів ВНГХ та НГХ.** Встановлено, що стабільність ВНГХ є значно вищою, ніж розчину НГХ. Упродовж 40 діб концентрація розчину НГХ зменшувалась, за умов зберігання при температурі від 3-5 ºС до 18-20 ºС, відповідно, на 9,5 та 11,1 %, а за умов зберігання при температурі 30 ºС – на 22,0 %. Через 60 діб концентрація НГХ у пробах становила, відповідно, 70, 68 та 47 %; у кінці досліду – 42,8; 39,7 та 7,2 % від початкового вмісту. Концентрація ВНГХ при температурі 3-5 ºС упродовж 120 діб практично не змінювалась і становила 93,7 %, тоді як при температурі 18-20 ºС вона становила 44,2 %, а при температурі 30 ºС – 9,7 % від початкового вмісту. Найвища стабільність розчинів була за умов зберігання при температурі 3-5 ºС.

У результаті проведених досліджень з вивчення гострої токсичності розчинів ВНГХ та НГХ на лабораторних тваринах суттєвих відхилень від норми поведінки, загального стану і апетиту не встановлено, неадекватних реакцій та загибелі тварин не виявлено. Було встановлено, що згадані розчини є малотоксичними і їх слід віднести до ІV класу токсичності.

**Вплив різних концентрацій розчинів ВНГХ та НГХ на кількісний склад E. coli кишок лабораторних тварин.** На 5 та 7 доби застосування розчинів ВНГХ та НГХ у концентраціях 100 та 200 мг/л суттєвих змін кількості E. coli у вмісті кишок не відбувалося. При використанні ВНГХ та НГХ у концентраціях 300 мг/л кількість E. coli на 5 та 7 доби зменшувалася, відповідно, на 18,7; 25,7 і 31,0; 35,7 %. Застосування розчинів ВНГХ та НГХ у концентраціях 400 та 500 мг/л сприяло зменшенню кількості E. сoliна 5 добу, відповідно, на 23,1; 30,6 і 25,8; 35,7 % та на 7 добу, відповідно, на – 30,2; 60,5 і 59,1; 77,7 %. Період відновлення кількості E. coli після застосування ВНГХ у концентрації 100 та 200 мг/л на 5 добу відбувався значно швидше, ніж при застосуванні розчину НГХ.

Отже, застосування розчинів ВНГХ та НГХ у концентрації 100 та 200 мг/л не має негативного впливу на кількісний склад мікрофлори кишок.

**Вплив ВНГХ на організм лабораторних тварин.** Встановлено, що застосування щурам ВНГХ у концентраціях 50, 100, 1000 мг/л упродовж 10 діб позитивно впливає на гематологічні показники. Зокрема, концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів у всіх дослідних групах зростала порівняно з контрольною групою. Проте, у щурів ІІІ дослідної групи на 5 добу досліду вірогідно збільшилось число еритроцитів, лейкоцитів та концентрація гемоглобіну, відповідно, на 18,6 (р<0,01); 16,7 (р<0,05); 8,6 % (р<0,05), тоді як у щурів ІV дослідної групи величини цих показників були нижчі порівняно з тваринами ІІІ групи. Однак, застосування ВНГХ у концентрації 1000 мг/л сприяло зростанню еритроцитарного індексу. Зокрема, на 5 добу досліду еритроцитарний індекс збільшився в 1,3 раза (р<0,05), а на 10 добу – в 2,3 раза (р<0,001). Такі виражені зміни еритроцитарного індексу вказують на те, що задана концентрація ВНГХ (1000 мг/л) викликає зростання концентрації ендогенних токсинів, які спричиняють зміни проникності мембран еритроцитів.

При вивченні впливу розчину у концентрації 100, 200, 300, 400, 500 мг/л на гематологічні показники білих мишей встановлено, що застосування ВНГХ упродовж дослідного періоду сприяло підвищенню концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів у крові тварин усіх дослідних груп. Встановлено вірогідне підвищення рівня гемоглобіну та кількості лейкоцитів у крові мишей на 5 добу застосування розчину у концентрації 100, 200 та 300 мг/л, відповідно, на 7,7; 9,7 і 13,5 % та 28,2; 24,6 і 20,5 %, а на 7 добу, відповідно, – на 9,0; 10,4 і 14,8 % та 33,1; 25,5 і 21,4 %.

Отже, розчин ВНГХ у концентрації 100-300 мг/л стимулює вірогідне підвищення гематологічних показників у лабораторних тварин, тоді як концентрація 1000 мг/л викликає помірну токсичну дію.

**Вивчення токсичності Т-2 токсину і дезінтоксикуючих властивостей ВНГХ при експериментальному Т-2 токсикозі щурів.** На наступному етапі досліджень була визначена ЛД50 Т-2 токсину для щурів, яка в наших умовах становила 7,0 мг/кг маси тіла. Встановлено, що на початковому етапі введення Т-2 токсину в дозі 1/15 ЛД50, клінічні симптоми Т-2 токсикозу були мало помітними. Тварини були активними, апетит добре виражений, реакції і рефлекси збережені. Починаючи з 3 доби, у деяких дослідних тварин виявили розлади функції травного каналу, що супроводжувалися розрідженням калових мас. На 7 добу Т-2 токсикозу гематологічні показники у щурів дослідних груп суттєво не відрізнялися від тварин контрольної групи. У сироватці крові тварин всіх груп встановлено вірогідне зниження величини гематокриту (p<0,01), рівня загального білка (р<0,01), холестеролу (р<0,05) та збільшення концентрації глюкози (р<0,05), порівняно з контрольною групою.

З подальшим розвитком Т-2 токсикозу клінічні симптоми у тварин ІІ групи були виражені сильніше. На 14 добу встановлено зниження маси тіла, втрату еластичності шкіри, порушення координації рухів, тремор скелетних м’язів, що підтверджує вплив Т-2 токсину на нервову систему.

Надходження Т-2 токсину упродовж 14 діб спричиняло у тварин ІІ групи вірогідне зниження числа лейкоцитів на 24 % (p<0,05), концентрації загального білка – на 18,4 % (р<0,05) та ЛФ – на 29 % (р<0,05), порівняно з тваринами контрольної групи.

У щурів, яким випоювали ВНГХ, клінічні симптоми не відрізнялися від тварин контрольної групи. Зокрема, тварини ІІІ-V дослідних груп були рухливі, задовільно поїдали корм, відновилась еластичність шкіри та блиск шерсті. Застосування розчину упродовж 7 діб у тварин ІІІ-V дослідних груп сприяло покращенню гематологічних показників, які наближались до величин у тварин контрольної групи. У тварин ІV дослідної групи, яким випоювали розчин у концентрації 20 мг/л, спостерігали підвищення рівня гемоглобіну на 3,5 %, кількості еритроцитів – на 2,7 %, лейкоцитів – на 3,8 %, порівняно з тваринами ІІ групи. У тварин V дослідної групи, яким випоювали ВНГХ у концентрації 30 мг/л, спостерігали підвищення рівня гемоглобіну на 2,1 % та кількості лейкоцитів – на 6,4 % порівняно з тваринами ІІ групи.

У тварин ІІІ, ІV та V дослідних груп, яким випоювали ВНГХ, встановили зростання рівня загального білка, відповідно, на 10,0; 9,7 та 6,2 % та активності ЛФ, відповідно, на 23,3; 23,5 та 24,4 %, порівняно з тваринами ІІ групи.

На 21 добу досліду у тварин ІІ групи клінічні симптоми Т-2 токсикозу були виражені сильніше. У тварин спостерігали зниження маси тіла, блідість слизових оболонок, шерстний покрив втратив блиск, став липким та скуйовдженим, шкіра втратила еластичність. У трьох тварин встановили важке дихання з виділенням ексудату з домішками слизу. Спостерігали нервові явища, які супроводжувалися порушенням координації рухів та посіпуванням голови. Тривале надходження Т-2 токсину в організм тварин ІІ дослідної групи поглибило токсичні явища в організмі, що супроводжувалися вірогідним зниженням концентрації гемоглобіну на 21 %, числа лейкоцитів – на 40 %, еритроцитів – на 16 %, рівня глюкози на 25 % та вільного холестеролу на 9,9 %.

У тварин, яким випоювали ВНГХ, клінічні симптоми не відрізнялися від ознак контрольної групи тварин. Зокрема, тварини ІІІ-V дослідних груп були рухливі, зникли клінічні симптоми пригнічення нервової системи – апатія, порушення координації рухів, відновилась еластичність шкіри та блиск шерсті.

Застосування ВНГХ у тварин ІІІ-V дослідних груп сприяло покращенню гематологічних показників. У крові тварин ІV та V дослідних груп вірогідно зростав рівень гемоглобіну (p<0,01), кількість еритроцитів (p<0,05), лейкоцитів (p<0,01), порівняно з тваринами ІІ групи, і ці показники наближалися до величин контрольної групи.

Біохімічні показники сироватки крові у тварин ІІІ, ІV та V дослідних груп наближались до їх величин у тварин контрольної групи.

При дослідженні динаміки зміни маси тіла у тварин ІІ групи на 7 добу встановили її зниження на 3,4 %, на 14 добу – 10,8 %, на 21 добу – 13,5 %, порівняно з контрольною групою, тоді як у тварин ІІІ, ІV та V дослідних груп маса тіла тварин на 14 добу знизилась, відповідно, на 7,7; 6,8; 7,4 %, а на 21 добу, відповідно, на 7,3; 6,8; 6,4 % (рис. 1).

При вираховуванні вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів встановили, що у щурів ІІ групи на 21 добу вірогідно збільшилась маса печінки у 1,3 раза (р<0,001), селезінки – у 1,1 раза (р<0,01), нирок – у 1,1 раза (р<0,05), легень – у 1,2 раза (р<0,05) та серця – у 1,1 раза, порівняно з контрольною групою, що може вказувати на розвиток дистрофічних процесів у цих органах (рис. 2, 3, 4). У той час маса тимуса знизилася у 1,4 раза (рис. 4), що вказує на імунодепресивну дію Т-2 токсину на організм. У тварин ІІІ, ІV, V дослідних груп, яким випоювали ВНГХ, вагові показники печінки, селезінки, нирок, серця, легень та тимуса були наближеними до їх величин у тварин контрольної групи, що є доказом дезінтоксикуючих властивостей розчину.

 З метою вивчення функціонального стану печінки при Т-2 токсикозі щурів, за умови застосування ВНГХ, нами проведено визначення тривалості тіопенталевого сну та проби з плавання. Встановлено, що у тварин контрольної групи тривалість сну становила 44 хв., а у щурів ІІ дослідної групи, які впродовж усього досліду одержували Т-2 токсин – 184 хв. У тварин ІІІ-V дослідних груп, яким із сьомої доби почали випоювати ВНГХ, тривалість сну становила, відповідно, 114, 102 та 102 хвилини.



Рис.1. Динаміка зміни маси тіла щурів Рис.2. Вагові коефіцієнти маси

впродовж досліду внутрішніх органів щурів на 21 добу

 Стійкість під час фізичних навантажень є показником функціонального стану організму. Результати проведеної проби з плавання показали, що найдовша тривалість при навантаженні 10 % від маси тіла, була у тварин контрольної групи і становила 12,4 хв., тоді як тварини ІІ дослідної групи плавали 6,2 хв., а для щурів ІІІ, ІV та V дослідних груп, яким випоювали ВНГХ, тривалість плавання становила, відповідно, 8,0; 9,6 та 9,4 хвилини.

 Отже, застосування ВНГХ у концентрації 10, 20, 30 мг/л сприяло підвищенню величин гематологічних і біохімічних показників в організмі дослідних тварин у межах фізіологічної норми та посилювало дезінтоксикаційну функцію печінки, проте, за комплексною оцінкою дії препарату, оптимальною можна вважати концентрацію 20 мг/л.



Рис. 3. Вагові коефіцієнти маси печінки Рис.4. Вагові коефіцієнти маси органів

щурів на 21 добу досліду імунної системи щурів на 21 добу

 **Вивчення впливу ВНГХ на організм поросят за експериментального Т-2 токсикозу.** Клінічні симптоми Т-2 токсикозу у поросят на 10 добу досліду характеризувалися відсутністю апетиту, загальним пригніченням, у деяких тварин сонливістю та блідістю слизових оболонок. В окремі дні встановлено розрідження калових мас без видимих ознак діареї.

Дослідженнями гематологічних показників установлено зниження концентрації гемоглобіну, середнього об’єму еритроцитів та кольорового показника на тлі підвищення кількості еритроцитів і величини гематокриту, що свідчить про подразнення гемопоетичної системи з викидом у кров молодих форм еритроцитів. Значне підвищення числа лейкоцитів (р<0,05) у поросят усіх дослідних груп, порівняно з контрольною групою, вказує на посилення лейкопоезу, внаслідок подразнення токсином кісткового мозгу.

У крові поросят дослідних груп встановлено вірогідне збільшення вмісту загального білка (р<0,05) з одночасним зростанням кількості α- та γ-глобулінів (р<0,05). Активність амінотрансфераз сироватки крові поросят за дії Т-2 токсину знижувалася, та значно інтенсивніше зменшувався показник активності АлАТ (р<0,01). Такі зміни пов’язані з порушенням функції печінки.

Щодо рівня глюкози, то у тварин усіх дослідних груп встановлено тенденцію до його зростання порівняно з вмістом її у крові поросят контрольної групи.

На 15 добу досліду вставлено погіршення клінічного стану тварин ІІ дослідної групи. У поросят виявили блідість слизових оболонок, щетина набула, матового відтінку. У тварин встановили затримку росту, виявили загальне пригнічення, порушення координації рухів, парези тазових кінцівок, спостерігали позу сидячої собаки. У двох поросят на шкірі в ділянці вух, навколо рильця та на заплеснових суглобах виявили темно-коричневі ураження. Картина крові у тварин ІІ дослідної групи характеризувалася вірогідним зниженням рівня гемоглобіну на 11,3 % (р<0,05), числа еритроцитів – на 12,5 % (р<0,05) та незначним підвищенням кількості лейкоцитів.

У тварин цієї ж групи встановили зростання рівня загального білка, α- і γ-глобулінів відповідно, на 12,6; 21,8 та 24,6 % (р<0,05) порівняно з їх вмістом у крові поросят контрольної групи.

Активність ферментів переамінування в крові підвищувалася. Зокрема, активність АсАТ вірогідно зростала у 2 рази (р<0,01), тоді як активність АлАТ збільшувалась на 28 %. Активність ЛФ вірогідно знижувалась на 29,5 % (р<0,05). Щодо показників обміну мінеральних речовин, то рівень фосфору у крові тварин ІІ дослідної групи зростав на 33,7 % (р<0,05), а кальцію знижувався на 10,6 % (р<0,05) порівняно з тваринами контрольної групи (табл. 1), що вказує на порушення синтезу кальцитріолу та пошкодження печінки і нирок.

Застосування дезінтоксикаційного розчину у тварин ІІІ і ІV дослідних груп впродовж 5 діб сприяло наближенню гематологічних та біохімічних показників крові до їх величин у тварин контрольної групи. У дослідних групах тварин, яким випоювали ВНГХ, не виявляли розладів функцій з боку центральної нервової системи та органів травлення. Тварини були активними та добре поїдали корм.

**Таблиця 1**

**Біохімічні показники крові поросят на 15 добу Т-2 токсикозу (M±m, n=4)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Групи тварин |
| І | ІІ | ІІІ | ІV |
| АлАТ, мккат/л | 0,64±0,02 | 0,82±0,12 | 0,52±0,05 | 0,46±0,06 |
| АсАТ, мккат/л | 0,3±0,01 | 0,61±0,04\*\* | 0,38±0,06 | 0,33±0,02 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,87±0,20 | 5,12±0,31 | 4,99±0,15 | 4,91±0,37 |
| ЛФ, нмоль/с л | 1173±65,4 | 826,7±73,3\* | 1011±41,1 | 1023±57,4 |
| Кальцій, ммоль/л | 2,83±0,06 | 2,53±0,06\* | 2,65±0,04 | 2,74±0,04 |
| Фосфор, ммоль/л | 2,31±0,18 | 3,09±0,15\* | 2,49±0,11 | 2,52±0,16 |

Примітка: \* – Р<0,05; \*\* – Р <0,01 щодо І групи

На 20 добу розвитку експериментального Т-2 токсикозу клінічний стан тварин ІІ дослідної групи погіршувався. Встановлено зниження маси тіла, апатію, порушення координації рухів, що супроводжувалось змінами фізіолого-біохімічних показників крові. Зокрема, у крові тварин ІІ групи встановили вірогідне зменшення рівня гемоглобіну, числа еритроцитів та лейкоцитів, відповідно, на 15,6 (р<0,01), 14,2 та 18,8 % (р<0,05), величина гематокриту знизилась у 1,2 раза (р<0,05) порівняно з тваринами контрольної групи.

Концентрація загального білка в крові цих тварин знижувалася на 10 % на тлі зменшення кількості альбумінів на 27,5 %. Активність АсАТ у тварин ІІ дослідної групи вірогідно збільшувалася у 2,2 раза (р<0,05), а рівень глюкози знижувався на 14,8 % (р<0,05), порівняно з тваринами контрольної групи. Щодо показників обміну мінеральних речовин, то у тварин ІІ дослідної групи рівень кальцію знижувався на 13,5 % (р<0,05), а фосфору збільшувався на 59,9 % (р<0,01), порівняно з вмістом їх у крові поросят контрольної групи.

У тварин ІІІ і ІV дослідних груп клінічна картина Т-2 токсикозу була відсутня. Поросята активно рухалися, добре поїдали корм. Застосування ВНГХ у тварин ІІІ і ІV дослідних груп упродовж 10 діб наближувало гематологічні та біохімічні показники до величин у тварин контрольної групи.

У крові тварин ІІІ та ІV дослідних груп у цей період встановили вірогідне збільшення концентрації загального білка, альбумінів та γ-глобулінів, відповідно, на 14,5 та 15,8 % (р<0,05); 15,7 та 19,5 % (р<0,05); 29,8 та 29,8 % (р<0,05), порівняно з рівнем у тварин контрольної групи. У тварин вказаних дослідних груп, порівняно з ІІ групою, встановили вірогідне зростання загального білка та альбумінів, відповідно, на 27,3 і 28,7 % (р<0,01) та 59,6 і 64,9 % (р<0,01).

Рівень кальцію у крові тварин ІІІ та ІV дослідних груп був дещо нижчий, ніж у тварин контрольної групи, а рівень фосфору – незначно вищим.

За гістологічного дослідження тканин поросят ІІ групи вираженими були зміни в органах імунної системи та структурні порушення у печінці та нирках. У тимусі виявили зменшення тимічних часточок, звуження кіркової зони, збіднення органа тимоцитами. У селезінці виражена тенденція до зменшення вмісту білої пульпи, плазмоцитарна реакція пригнічена. У мезентеріальних лімфатичних вузлах відзначали атрофію лімфатичних вузликів та оголення ретикулярного каркаса. Виявлені зміни вказують на зниження імунологічної реактивності цілого організму. Випоювання поросятам ІІІ та ІV дослідних груп розчину ВНГХ сприяло морфо-функціональній перебудові органів імунної системи. У тимусі встановлено збільшення самих часточок та інтенсивне заселення кіркової речовини тимоцитами. У селезінці виявлено збільшення кількості лімфатичних вузликів із світлими центрами, потовщення пульпарних тяжів, зростання лімфопоетичної активності органа. У лімфатичних вузлах відзначали проліферацію ретикулярних клітин і лімфоцитів, трансформацію значної частини останніх в клітини плазмоцитарного роду. Виявлена перебудова в органах поросят ІІІ та ІV дослідних груп вказує на покращення імунного стану організму на тлі Т-2 токсикозу.

При гістологічному дослідженні печінки поросят ІІ групи встановлено мутне набухання, білково-жирову дистрофію гепатоцитів та дискомплексацією балкової будови. Разом з тим відзначали помірну проліферацію жовчних капілярів та їх проток. У поросят ІІІ та ІV дослідних груп, яким випоювали ВНГХ, відзначали відновлення радіальної будови балок, цитоплазми гепатоцитів. Однак, в інтерстиції навколо тріад виявляи помірне скупчення лімфоїдно-гістоцитарних елементів. У нирках поросят ІІ групи відзначали білкову дистрофію епітелію проксимальних і дистальних канальців, що вказує на порушення реадсорбції рідини та напружений функціональний стан органа. Тоді як у поросят, яким на тлі Т-2 токсикозу випоювали ВНГХ, виражені репаративні процеси. Цитоплазма базофільна, ядра округлі. У стромі органа, навколо судин траплялись круглоклітинні інфільтрати.

Отже, застосування ВНГХ у концентрації 100 та 200 мг/л на тлі розвитку експериментального Т-2 токсикозу поросят сприяло покращенню загального функціонального стану організму, нормалізації показників крові та відновленню гістоструктури досліджуваних органів і тканин, що вказує на виражені дезінтоксикаційні властивості цього розчину.

На основі одержаних результатів розроблено технічні умови на високочистий розчин натрію гіпохлориту під комерційною назвою "Септокс" (ТУ У 24.4-33636972-001:2006) та листівку-вкладку з його застосування.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації, відповідно до поставленої мети, проведено порівняльне вивчення стабільності та токсичності розчинів високочистого натрію гіпохлориту і натрію гіпохлориту, одержаного на установці ДЕО-МЕДЕК-01 та комплексні фармако-токсикологічні, клінічні, гематологічні, біохімічні та гістологічні дослідження для встановлення дезінтоксикуючих властивостей розчину ВНГХ на організм тварин за хронічного Т-2 токсикозу. Узагальнені результати експериментальних досліджень щодо застосування розчину високочистого натрію гіпохлориту (Септоксу) для лікування свиней Т-2 токсином.

1. Оптимальною температурою зберігання розчинів ВНГХ та НГХ є 3-5 ºС. При зберіганні розчинів при температурі 3-5 ºС упродовж 120 діб концентрація розчину НГХ знизилась і становила 42,8 % від початкової величини, а концентрація ВНГХ зменшилась лише на 6,3 %. Встановлено вищу стабільність розчину ВНГХ, ніж розчину НГХ. При вивченні гострої токсичності розчинів ВНГХ та НГХ встановлено, що згадані розчини є малотоксичні і їх можна віднести до ІV класу токсичності.

2. Короткотривале введення щурам розчину ВНГХ у кількості 5 мл на голову в концентрації 100 мг/л на 5 добу сприяло вірогідному збільшенню числа еритроцитів, лейкоцитів та концентрації гемоглобіну, відповідно, на 18,6, 16,7 та 8,6 %. Застосування білим мишам розчину ВНГХ у дозі 0,5 мл на тварину в концентрації 100, 200 та 300 мг/л на 5 добу зумовило вірогідне збільшення рівня гемоглобіну та кількості лейкоцитів, відповідно, на 7,7; 9,7 і 13,5 % та 28,2; 24,6 і 24,6 %, а на 7 добу, відповідно, на 9,0; 10,4 і 14,8 % та 31,1; 25,5 і 21,4 %.

3. Застосування щурам упродовж 10 діб розчину ВНГХ у концентрації 50, 100 мг/л в кількості 5 мл на тварину суттєво не впливало на еритроцитарний індекс інтоксикації, тоді як концентрація 1000 мг/л в аналогічній дозі зумовила зростання еритроцитарного індексу на 5 добу у 1,3 раза, на 10 добу – у 2,3 раза, що вказує на підвищення концентрації ендогенних токсинів в організмі тварин.

4. Введення щурам Т-2 токсину в дозі 1/15 ЛД50 упродовж 21 доби викликало розвиток нервових явищ і блідість видимих слизових оболонок та супроводжувалося вірогідним зниженням концентрації гемоглобіну на 21 %, кількості еритроцитів – на 16 %, лейкоцитів – на 40 %, що вказує на порушення функцій кровотворої та нервової систем. Застосування ВНГХ в концентрації 20 мг/л у кількості 0,75 мл/кг на тлі розвитку хронічної форми Т-2 токсикозу у щурів сприяло покращенню загального стану та наближенню гематологічних і біохімічних показників до їх величин у тварин контрольної групи.

5. Застосування Т-2 токсину в дозі 1/15 ЛД50 упродовж 21 доби спричинило вірогідне зниження маси тіла щурів на 13,5 % (р<0,001) та зменшення вагових коефіцієнтів тимуса у 1,4 раза (р<0,001) на тлі збільшення їх величин щодо маси печінки у 1,3 раза (р<0,01), селезінки – у 1,1 раза (р<0,001), нирок – у 1,1 (р<0,05) та легень – у 1,2 раза (р<0,05), що вказує на порушення функції цих органів. Застосування ВНГХ у кількості 0,75 мл/кг в концентрації 20 мг/л на тлі хронічної форми Т-2 токсикозу сприяло наближенню вагових коефіцієнтів органів до величин у тварин контрольної групи.

6. Використання розчину ВНГХ у щурів на тлі Т-2 токсикозу покращувало дезінтоксикаційні властивості організму, про що вказує зменшення тривалості тіопенталевого сну та збільшення часу плавання тварин за умови додаткового 10 % навантаження від маси тіла.

7. У поросят ІІ групи на 15 добу Т-2 токсикозу встановлено дерматонекротичні ураження навколо рильця та на заплеснових суглобах, блідість слизових оболонок, синюшність шкіри, порушення координації рухів і тремор скелетних м’язів. На 20 добу дії Т-2 токсину у крові вірогідно знижувалася концентрація гемоглобіну на 15,6 %, кількість еритроцитів – на 14,2 %, лейкоцитів – на 18,8 %, рівня глюкози – на 14,8 % та кальцію – на 13,5 %, тоді як концентрація фосфору збільшилась на 60 %, а активність АсАТ підвищилась у 2,2 раза. При випоюванні поросятам ІІІ і ІV груп розчину ВНГХ зникали клінічні симптоми Т-2 токсикозу, а гематологічні та біохімічні показники наближалися до величин контрольної групи.

8. Випоювання поросятам розчину ВНГХ в кількості 7-10 мл/кг двічі на добу в концентрації 100 та 200 мг/л на 15 добу експериментального Т-2 токсикозу сприяло вірогідному збільшенню у крові рівня загального білка, альбумінів та γ-глобулінів, відповідно, на 14,5; 15,8; 15,7 та 19,5; 29,8; 29,8 %, зростанню активності АсАТ у 1,8 та 1,5 раза, а також нормалізації концентрації глюкози, гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів та покращенню загального клінічного стану тварин, що свідчить про зниження активності Т-2 токсину, за умови дезінтоксикуючого впливу розчину.

9. Патоморфологічними дослідженнями встановлено, що у поросят ІІ групи вираженими є інволюція тимуса, атрофія лімфатичних вузликів селезінки та лімфатичних вузлів, що вказує на розвиток набутого імунодефіциту, а також на білково-жирову дистрофію печінки і тубулонефроз. Застосування розчину ВНГХ поросятам ІІІ та ІV дослідних груп на тлі Т-2 токсикозу сприяє морфо-функціональній перебудові органів імунної системи, відновленню гістоструктури печінки і нирок, що забезпечує виражений імунокорегуючий та дезінтоксикаційний ефект.

**ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ**

1. Для зменшення негативного впливу Т-2 токсину на організм поросят рекомендуємо випоювати ВНГХ у концентрації 200 мг/л, з розрахунку 7-10 мл/кг маси тіла за 30 хв. до годівлі, упродовж 5 діб. Застосування виготовленого за ТУ У 24.4-33636972-001:2006 розчину Септокс потрібно проводити у комплексі з заходами, що передбачені законодавством ветеринарної медицини України при мікотоксикозах та методичними рекомендаціями "Мікотоксикози тварин".

2. Результати дисертаційних досліджень можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні ветеринарної фармакології та токсикології для студентів вищих навчальних закладів ветеринарного профілю ІІІ-ІV рівнів акредитації.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Коцюмбас І. Я. Вивчення стабільності та токсичності розчину гіпохлориту натрію / І. Я. Коцюмбас, О. М. Брезвин, Г. Ю Тесляр, **Г. В. Кушнір** // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – Біла Церква, 2005. –Вип. 33. – С. 97-101. *(Дисертантка провела планування досліду, брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

2. Порівняльна характеристика бактеріостатичної активності розчинів гіпохлориту натрію (ГХН) / **Г. В. Кушнір**, І. Я. Коцюмбас, І. М. Кушнір, О. М. Брезвин // Аграрні вісті Білоцерківського державного аграрного університету. – Біла Церква, 2005. – № 4. – С. 26-27. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

3. **Кушнір Г. В.** Застосування розчинів гіпохлориту натрію при спонтанному Т-2 токсикозі поросят / **Г. В. Кушнір**, І. Я. Коцюмбас, О. М. Брезвин // Наук.-техніч. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2006. – Вип. 7, № 1, 2. – С. 217-221. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

4. Коцюмбас І. Я. Вплив препарату Септокс на організм інтактних тварин / І. Я. Коцюмбас, **Г. В. Кушнір**, О. М. Брезвин // Наук.-техніч. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2006. – Вип. 7, №. 3, 4. – С.184-188. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

5. **Кушнір Г. В.** Вплив розчину Септокс на гематологічні показники білих мишей / **Г. В. Кушнір** / Наук.-техніч. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2007. – Вип. 8, № 3, 4. – С.78-81.

6. Вплив розчину Септокс на кров щурів за умови експериментального Т-2 токсикозу / І. Я. Коцюмбас, **Г. В. Кушнір**, О.М. Брезвин [і ін.] // Наук.-техніч. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2008. – Вип. 9, №1, 2. – С. 201-205. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

7. **Кушнір Г. В.** Застосування розчину Септокс за умови хронічного експериментального Т-2 токсикозу у щурів / **Г. В. Кушнір** // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. – Харків, 2008. – Вип. 16 (41), ч. 2, т. 3. – С 331-335.

8. **Кушнір Г. В.** Активність ферментів сироватки крові за умови застосування Септоксу при хронічному Т-2 токсикозі щурів / **Г. В. Кушнір** // Ветеринарна біотехнологія. – Київ, 2008. – № 13. – Т. 2. – С. 111-117.

9. **Кушнір Г. В.** Вплив розчину натрію гіпохлориту на мікрофлору кишок білих мишей / **Г. В. Кушнір** // Наук.-техніч. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2008. – Вип. 9, № 4. – С. 314-319.

10. Порівняльна оцінка розчинів гіпохлориту натрію, отриманих на різних установках / І. Я. Коцюмбас, **Г. В. Кушнір**, Г. Й. Бойко, О. М. Брезвин // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. – Тернопіль, 2006. – С. 201-202. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

11. Badanie stabilnosci i toksycznosci preparatu "Septoks" / G. Kocjumbas, O. Brezwyn, **G. Kusznir**, T. Lewytskij // Pasze przemyslowe. – Krakow, 2006. – № 9. – S. 14. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

12. Левицький Т. Р. Токсикологічна характеристика високочистого розчину натрію гіпохлориту / Т. Р. Левицький, О. М. Брезвин, **Г. В. Кушнір** // Комбикорма "Актуальные проблеми современного птицеводства". – Алушта, 2008. – С. 110-115 *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).*

13. "Розчин натрію гіпохлориту". Технічні умови / І. Я. Коцюмбас, О. М. Брезвин, В. О. Труфанова, А. М. Котик, Г. А. Зон, Г. І. Коцюмбас, Г. Ю. Тесляр, О. М. Щебентовська, Г. В. Рудик, **Г. В. Кушнір**, Я. В. Бабчій // ТУ У 24.4-00485670-047:2005. (*Дисертантка брала участь у виконанні експериментальних досліджень та написанні технічних умов*).

14. "Септокс". Технічні умови / І. Я. Коцюмбас, О. Б. Веліченко, Г. І. Коцюмбас, І. Л. Плаксієнко, О. М. Брезвин, Г. Ю. Тесляр, **Г. В. Кушнір** // ТУ У 24.4-33636972-001:2006. (*Дисертантка брала участь у виконанні експериментальних досліджень та написанні технічних умов*).

 15. Мікотоксикози тварин: методичні рекомендації / І. Я. Коцюмбас,  Г. І. Коцюмбас, О. Б. Величенко, О. М. Брезвин, Т. Р. Левицький, Є. М. Голубій, Г. Ю. Тесляр, **Г. В. Кушнір**, О. М. Щебентовська, Г. В. Рудик – Львів, 2007. – 16 с.(*Дисертантка брала участь у виконанні експериментальних досліджень, підготовці та написанні методичних рекомендацій*).

**Кушнір Г. В. Фармакологічна дія високочистого натрію гіпохлориту на організм тварин за хронічного Т-2 токсикозу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія. – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. – Львів, 2009.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фармакологічної дії високочистого розчину натрію гіпохлориту за умови розвитку експериментального Т-2 токсикозу у лабораторних тварин та свиней, пошуку нового лікарського засобу дезінтоксикації організму при отруєнні згаданим токсином.

Вивчено, в порівняльному аспекті, стабільність розчинів ВНГХ та НГХ, виготовлених на різних установках. Встановлено високу стабільність препарату ВНГХ у процесі зберігання, порівняно з розчином НГХ. Вивчено токсикологічні параметри ВНГХ на лабораторних тваринах. Застосування ВНГХ у концентраціях 100-300 мг/л стимулювало підвищення гематологічних показників у лабораторних тварин, тоді як концентрація 1000 мг/л викликало помірну токсичну дію.

Вивчено вплив ВНГХ на морфо-функціональний стан організму щурів та свиней при Т-2 токсикозі. Встановлено покращення гематологічних, біохімічних показників та патоморфологічних змін, за умови застосування ВНГХ на тлі експериментального Т-2 токсикозу тварин.

Застосування ВНГХ у концентрації 20 мг/л сприяло підвищенню гематологічних, біохімічних показників сироватки крові щурів та дезінтоксикаційної функції організму.

Встановлено, що застосування розчину ВНГХ у дозі 7-10 мл/кг двічі на добу в концентрації 100 та 200 мг/л на 15 добу експериментального Т-2 токсикозу поросят сприяло вірогідному збільшенню у крові рівня загального білка, альбумінів та γ-глобулінів, відповідно, на 14,5; 15,8; 15,7 та 19,5; 29,8; 29,8 %, зростанню активності АсАТ у 1,8 та 1,5 раза, а також нормалізації концентрації глюкози, гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів та покращенню загального клінічного стану тварин, що свідчить про зниження активності Т-2 токсину, за умови дезінтоксикуючого впливу розчину ВНГХ.

***Ключові слова:*** токсикологія, фармакологія, розчини ВНГХ, НГХ, хронічний Т-2 токсикоз, поросята, щури, миші.

**Кушнир Г.В. Фармакологическое действие высокочистого натрия гипохлорита на организм животных при хроническом Т-2 токсикозе. –** **Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.04 – ветеринарная фармакология и токсикология. – Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С. З. Ґжицького. – Львов, 2009.

Диссертационная работа посвящена изучению фармакологического действия высокочистого раствора натрия гипохлорита при условии экспериментального Т-2 токсикоза лабораторних животных и поросят, поиска нового средства дезинтоксикации организма при отравлении этим токсином.

Установлено, что стабильность ВНГХ значительно выше, чем раствора НГХ. Более высокая стабильность растворов была при хранении в температурном режиме 3-5 ºС. Концентрация НГХ на 120 сутки опыта снизилась до 42,8 % от исходного содержания, тогда как концентрация ВНГХ практически не изменялась и составляла 93,7 %.

При изучении влияния различных концентраций растворов ВНГХ и НГХ на состояние микрофлоры кишечника мышей в концентрациях 100 и 200 мг/л на 5 и 7 сутки существенных изменений в количестве E. coli не происходило. Однако, период восстановления микрофлоры после применения ВНГХ был значительно короче, чем при применении раствора НГХ.

При изучении влияния ВНГХ на гематологические показатели белых крыс в концентрациях 50, 100, 1000 мг/л в течение 10 суток, установлено увеличение, по сравнению с контрольной группой, концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов. Однако, применение ВНГХ в концентрации 1000 мг/л способствовало росту эритроцитарного индекса интоксикации.

При изучении влияния ВНГХ в концентрациях 100, 200, 300, 400, 500 мг/л на гематологические показатели было установлено повышение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов у белых мышей опытных групп. Вероятное повышение концентрации гемоглобина и лейкоцитов в крови мышей на 5 сутки при применении раствора ВНГХ в концентрации100, 200 та 300 мг/л составляло соответственно 7,7; 9,7; 13,5 % и 28,2; 24,6; 20,5 %, а на 7 сутки, – на 9,0; 10,4; 14,8 % и 33,1; 25,5; 21,4 %.

Клинические симптомы у крыс, которые в течение 21 суток получали Т-2 токсин, проявлялись снижением массы тела, апатией, бледностью слизистых оболочек. У животных, которым выпаивали раствор ВНГХ, клинические признаки не отличались от контрольной группы.

Введение крысам Т-2 токсина на протяжении 21 суток вызывало снижение уровня гемоглобина на 21,2 %, лейкоцитов – на 39,9 %, эритроцитов – на 15,9 %, концентрации общего белка – на 15,7 %, количество эозинофилов снизилось в 2 раза, а моноцитов повысилось в 1,8 раза, по сравнению с контрольной группой. У животных всех опытных групп, которым выпаивали ВНГХ, на 21 сутки отмечали тенденцию к улучшению гематологических и биохимических показателей крови.

Скармливание поросятам комбикорма с Т-2 токсином (0,14 мг/кг) в течение 20 суток вызывало у животных ухудшение общего клинического состояния. Установлено задержку роста животных и снижение среднесуточных привесов, апатию, появление некротических очагов на губах и рыльце, тогда как у животных, которым выпаивали ВНГХ, клиническая картина Т-2 токсикоза отсутствовала. У поросят улучшился аппетит, увеличились среднесуточные привесы, животные были активными. У животных, которым не применяли ВНГХ, отмечали достоверное уменьшение уровня гемоглобина на 16 %, числа эритроцитов на 14 и лейкоцитов на 19 % по сравнению с контрольной группой. У животных, которым выпаивали ВНГХ в концентрации 100, 200 мг/л, гематологические показатели приравнивались к показателям животных контрольной группы. Отмечено вероятное увеличение концентрации общего белка на 15 %, альбуминов – на 16 % и γ-глобулинов – на 30 %.

На основании полученных результатов сделано заключение, что применение ВНГХ при экспериментальном хроническом Т-2 токсикозе крыс и поросят существенно снижает токсическое действие Т-2 токсина на организм.

***Ключевые слова:*** токсикология, фармакология, растворы ВНГХ, НГХ, хронический Т-2 токсикоз, поросята, крысы, мыши.

**Kushnir G. Pharmacological effect of highly clean sodium hypochlorite on the body of animals with chronic T-2 toxicosis**. **– Manuscript.**

The dissertation for the candidate of veterinary medicine science scientific degree on speciality 16.00.04 – veterinary pharmacology and toxicology. – Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytsky. – Lviv, 2009.

The paper is devoted to the studying of pharmacological action of highly clean sodium hypochlorite solution provided for experimental T-2 toxicosis for different kinds of animals, finding new means of organism deintoxication with mentioned toxins.

There was studied in the comparative aspect the stability of highly clean sodium hypochlorite solution (HCSHS) and sodium hypochlorite solution (SHS) manufactured at different plants. A high stability of the drug HCSHS during storage and the absence of harmful impurities in comparison with the solution SHS. Also had been studied the toxicological parameters of HCSHS at laboratory animals. Application of HCSHS in concentrations 100 and 300 mg/l stimulates the increase of hematological parameters of laboratory animals, while the concentration of 1000 mg/l has a moderate toxic action.

The influence of HCSHS on the morpho-functional status of rats and pigs in the
T-2 toxicosis is shown. There had been improved hematological, biochemical parameters and changes of path-morphological by application of HCSHS against the background of experimental T-2 toxicosis in animals.

Application of HCSHS in concentration of 20 mg/l improves hematological, biochemical parameters of rat blood serum and liver detoxification function.

It was established that the use of HCSHS in concentration of 100-200 mg/l in pigs experimental T-2 toxicosis probably helped increase of the total protein, albumin and γ-globulin, respectively at 14,5; 15,8; 15,7 and 19,5; 29,8; 29,8 %, the activity of AsAT grown in 1,8 and 1,5 times, also to normalize the concentration of glucose, hemoglobin, amount of red corpuscles, leucocytes and improvement of the general clinical state of animals, which testifies to the decline of activity of T-2 toxin, on condition of desintoxicative influence of HCSHS solution.

***Key words:*** toxicology, pharmacology, solutions HCSHS, SHS, chronic T-2 toxicosis, pigs, rats.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>