

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Казанская государственная академия  
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Научный доклад по результатам научно-квалификационной работы  
(диссертации)

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЕГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРА РОСТА  
ЖИВОТНЫХ**

---

по направлению подготовки 36.06.01 – Ветеринария и зоотехния  
профиль 06.02.03 Фармакология с токсикологией

Выполнил:

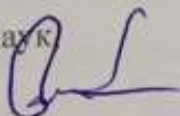
аспирант кафедры фармакологии

токсикологии и радиобиологии **Хадеев Дмитрий Петрович** XD

Научный руководитель:

доктор биологических наук

доцент



**Медетханов Фазил Акберович**

Казань – 2019

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Ветеринарная медицина имеет стратегическое значение для государства. Ветеринарная фармакология является динамично развивающейся отраслью ветеринарной медицины, которая вносит весомый вклад в защиту здоровья и улучшение продуктивности животных. В современных условиях назрела необходимость в применении качественно новых подходов и изменении стратегии развития фармацевтической отрасли [19].

В последние годы произошли серьезные изменения в состоянии животноводства Российской Федерации. В связи с негативными последствиями перехода от плановой экономики к рыночным отношениям значительно уменьшилось поголовье сельскохозяйственных животных и их продуктивность. Всё это обусловило снижение производства и потребление продуктов животноводства, что отрицательно сказывается на здоровье населения и продовольственной независимости страны. В связи с этим одной из главных задач агропромышленного комплекса является удовлетворение потребностей населения в продуктах питания необходимого ассортимента, высокого качества и по доступным ценам, что невозможно без увеличения продуктивности сельскохозяйственных животных Ф.И. Идиатуллин (2002), И.Ф. Драганов, Т. Щербакова и др. (2010), Choct Мю etal. (1996), А. Ross (2004), А. Philip (2013).

Увеличения продуктивности животных можно достичь использованием стимуляторов роста, стимуляторов защитных сил организма, т.е. специальных веществ разработанных для введения в кормовой рацион или используемых парентерально, способных защитить животных от действия неблагоприятных факторов (А.М. Земсков 1981; Р. Бессет 2001, Б.А. Ваниева 2013, А.А. Диких, М.В. Заболотных 2013, А.В. Кляпнев 2016, А.Н. Швыдков и др. 2016, В.И. Великанов и др. 2017). Применение вышеуказанных средств позволяет

значительно улучшить скорость (абсолютный прирост) и интенсивность (относительный прирост) роста, а также продуктивность животных [1,2].

Механизм действия стимуляторов заключается в усилении физиологических процессов в организме, улучшении обмена веществ и преобладании процессов ассимиляции над диссимиляцией. К группе этих препаратов относятся антибиотики, гормональные и тканевые препараты, пробиотики, ферменты, поверхностно-активные вещества, минеральные компоненты, витамины и ряд других соединений.

После официального присоединения Российской Федерации 22 августа 2012 г. к Всемирной Торговой Организации использование антибиотиков при экспорте мяса запрещается. Наравне с этим, общепризнанным остается тот факт, что длительное использование химиотерапевтических средств, в том числе антибиотиков в лечебных целях сопровождается со временем снижением их терапевтической эффективности. (Мишин, В.Ю., 2009; Н.С. Симонян, 2015; Zignol M., Zhang Y., Yewt W., 2011; G.Beeretal., 2015; L. Owen, K. Laird, 2018). В связи с этим большой теоретический и практический интерес представляет разработка и внедрение в производство препаратов, заменяющих антибиотики, повышающие конкурентоспособность и продуктивные свойства мяса животных и не оказывающих отрицательного влияния на их организм. В этом направлении большой научный и практический интерес представляют природные минералы, растительное и животное сырье, грибы, водоросли и ряд других источников органического и не органического происхождения.

**Степень разработанности темы.** Теоретической базой для поиска средств из природных источников сырья используемых в животноводстве послужили труды отечественных ученых Тушнова М.П. (1931) и Филатова В.П. (1943) [443], чьи идеи были направлены на получение лечебных средств из тканей животных и растений, как для приема внутрь, так и парентерально. По мнению В.П. Филатова, тканевые препараты есть не что иное, как комплекс метаболитов, образующихся в изолированных тканях и в целом организме, находящихся в критических для их жизнедеятельности условиях,

они не обладают избирательностью действия на ткани, органы и системы организма, а лишь оказывают общестимулирующий эффект, способствуя мобилизации резервных возможностей организма.

Об эффективности тканевых препаратов можно судить по результатам многочисленных исследований проведенных такими учеными, как Г.С. Генес (1936), Е.Н. Павловский (1966), В.А. Берестов (1978), В.В. Голышенков 1989, С.А. Захарова 1996, Ю.С. Зиганшина (1998), Б.В. Уша (1999), Д.Ш. Шарипов (2003), А.З. Гафарова (2003), А. Дедкова, С. Химичева 2006, Н.Н. Даричева (2009 – 2011), Е.П. Сисягина и др. (2012), И.О. Гарнов (2014), Ф.А. Медетханов (2009 – 2018), С. Cermellietal. (2008), Z.K. Shinwarietal. (2009), Н. Ayrlе (2016), и многие другие. Однако, несмотря на многообразие применяемых в ветеринарии тканевых препаратов, создание высокоэффективных лекарственных средств из животного и растительного сырья, способных улучшить качество жизни сельскохозяйственных животных, остается весьма актуальной задачей современной ветеринарной фармакологии.

На кафедре патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины в период с 1995 по 2003 гг. профессором Шариповым Д.Ш., доцентами Аладышкиным А.С., Захаровой С.А., Медетхановым Ф.А., аспирантами Зиганшиной Ю.С, Гафаровой А.З. и др. были разработаны органо-тканевые препараты и изучены их влияние на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных (Шарипов Д.Ш. и др. 1995, Зиганшина и др. 1996, Гафарова А.З. 2003) Работа в этом направлении была продолжена Медетхановым Ф.А. и в период с 2009 на кафедре патологической физиологии Ф.А. Медетханов (2011 – 2014), затем с 2015 г. на кафедре фармакологии и токсикологии были совершенствованы методики получения фармакологических средств из растительного сырья, для ветеринарного назначения Ф.А. Медетханов (2015 – 2019 гг.). Разработанные средства обладали разносторонними фармакологическими эффектами при патологиях органов и систем организма неинфекционной этиологии.

Новизна разработок была подтверждена патентом на изобретение (Медетханов Ф.А. и др. 2013 г).

Нами проведены комплексные исследования по оценке фармакологической и токсикологической безопасности разработанного средства. Определены оптимальные дозы для стимуляции роста и развития поросят. Даны рекомендации по его использованию в свиноводстве.

Исследования по теме диссертации выполнялись в рамках общего научного направления кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии Казанской ГАВМ «Совершенствование методов диагностики, средств профилактики и терапии нарушений обмена веществ и незаразных болезней животных»

**Цель** –разработка и изучение фармако – токсикологических свойств комплексного средства из растительного сырья для использования в качестве стимулятора роста животных.

**и задачи исследований:**

1. Разработать состав и изучить физико-химические свойства комплексного средства из растительного сырья.
2. Определить параметры общетоксического действия разработанного средства на организм животных.
3. Изучить специфическую токсичность комплексного средства из растительного сырья.
4. Оценить влияние комплексного средства из растительного сырья на организм поросят.
5. Разработать практические рекомендации по применению комплексного средства из растительного сырья в свиноводстве.

**Научная новизна работы.** В соответствии с ранее предложенной нами технологией по приготовлению лекарственных средств из природных источников сырья, впервые разработано комплексное средство с использованием различных частей растений, в жидкой лекарственной форме в заданной композиции для активации обменных процессов и стимуляции роста

животных. Впервые проведены комплексные доклинические и клинические исследования по оценке фармакологической и токсикологической безопасности полученного средства. Многочисленными исследованиями доказана безвредность полученной композиции при однократном внутрижелудочном и парентеральном введении в максимально допустимых дозах для лабораторных животных. В опытах с многократным парентеральным введением средства из растительных компонентов показано отсутствие повреждающего его действия на ткани, органы, системы и организм в целом. Методом гистаминового шока, на лабораторных животных, доказано отсутствие антигистаминной активности у разработанного средства. В серии опытов по оценке эмбриотоксического и тератогенного действия, впервые показано, что разработанное средство в заданной композиции не приводит к аномалиям плодов и костной системы лабораторных животных.

В опытах, проведенных в условиях производства, показано стимулирующее действие предлагаемой композиции из растительного сырья на ростометрические показатели молодняка свиней.

**Теоретическая значимость работы.** Теоретическая значимость материалов диссертации определяется тем, что автором получены оригинальные научные данные дополняющие сведения о действии растительных средств парентерального назначения на организм теплокровных животных. Результаты полученных данных свидетельствуют об отсутствии токсического эффекта разработанной композиции при парентеральном введении в максимально допустимых и условно-терапевтических дозах, в остром, субхроническом и хроническом опытах, а также при изучении специфической токсичности на лабораторных животных, что расширяет границы использования растительных средств в ветеринарной медицине.

**Практическая значимость работы.** Практическая ценность проведенных исследований состоит в том, что полученные диссертантом данные открывают перспективы для продолжения работ по дальнейшему

поиску лекарственных препаратов и разработке рекомендаций по их применению.

**Методология и методы исследования.** Многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых свидетельствуют об эффективности и безвредности фармакологических средств, полученных из природных источников сырья, что определили цель и задачи настоящих исследований.

Для решения поставленных задач использованы адекватные методологические приемы с учетом современности и доступности применяемых методов. При оценке безвредности и фармакологической активности предлагаемого средства использованы ряд специальных методов состоящих их химических, физических, фитохимических, клинических, фармакологических, токсикологических, зоотехнических, гематологических, биохимических и математических исследований. Доклинические исследования проведены на лабораторных мышах, крысах, морских свинках и кроликах. Клинические испытания проведены на поросятах. Подробное описание методологии и методов проведения исследований приведены в разделе «Материалы и методы».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Состав и фитохимические свойства комплексного средства из растительного сырья.
2. Комплексное средство из растительного сырья является малотоксичным соединением, хорошо переносится животными, не обладает общетоксическим и специфическими видами токсичности.
3. Инъекции разработанного средства поросётам сосунам сопровождается улучшением общего физиологического состояния, увеличением темпов роста, повышением сохранности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность экспериментальных данных, основных положений, научных выводов подкреплена достаточным объемом проведенных опытов на

лабораторных и сельскохозяйственных животных с использованием адекватных методических приемов.

Основные научные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных итоговых кафедральных заседаниях, итоговых аттестациях аспирантов ФГБОУ ВО Казанской ГАВМ. Материалы исследований доложены и положительно оценены участниками Международной научно-практической конференции «Инновационные решения в ветеринарной медицине, зоотехнии и биотехнологии в интересах развития агропромышленного комплекса» (г. Казань, 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии 30 мая 2018 года, (г. Казань, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференция молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века», посвященная 145-летию Академии 15-16 марта 2018 г. (г. Казань, 2018 г.), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы и достижения зооветеринарной науки» 30-31 мая 2019 г.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность экспериментальных данных, основных положений, научных выводов подкреплена достаточным объемом проведенных опытов на лабораторных и сельскохозяйственных животных с использованием адекватных методических приемов.

Основные научные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных итоговых кафедральных заседаниях, итоговых аттестациях аспирантов ФГБОУ ВО Казанской ГАВМ. Материалы исследований доложены и положительно оценены участниками Международной научно-практической конференции «Инновационные решения в ветеринарной медицине, зоотехнии и биотехнологии в интересах развития агропромышленного комплекса» (г. Казань, 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-



летию Академии 30 мая 2018 года, (г. Казань, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференция молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века», посвященная 145-летию Академии 15-16 марта 2018 г. (г. Казань, 2018 г.), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы и достижения зооветеринарной науки» 30-31 мая 2019 г.

**Личный вклад автора.** Представленные в диссертации данные получены лично автором или при непосредственном его участии на всех этапах исследования.

**Публикации результатов исследований.** По результатам исследований опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 127 страницах компьютерной верстки и состоит из разделов: введение, обзор литературы, основное содержание работы, заключение, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы и приложения. Список литературы включает 173 источника, из которых – 57 иностранных.

## **2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **2.1 Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», в период с 2016 по 2019 гг. Научно-хозяйственные и производственные опыты проведены на животноводческих предприятиях Республики Татарстан, в соответствии с тематическим планом научно-исследовательской работы кафедры.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов [7].

Комплексное средство из растительного сырья (далее – средство под лабораторным шифром ХДП) разработано на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», для чего использовано растительное сырье, собранное в Высокогорском и Лаишевском районах Республики Татарстан.

Отбор растительного сырья для разработки средства под лабораторным шифром ХДП был осуществлен с позиций их доступности в природе, содержания в них фармакологически и биологически активных веществ, с учетом сроков вегетации и рекомендаций, приведенных в литературных источниках.

Содержание основных групп биологически активных веществ, в изучаемом средстве выявляли с помощью доступных качественных и количественных реакций.

Исследования по изучению токсикологических свойств средства ХДП проведены в условиях вивария ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии, с соблюдением правил гуманного отношения к лабораторным животным, изложенных в директивах Европейского общества [5].

Доклинические испытания безопасности и фармакологической активности растительного средства ХДП выполнены на клинически здоровых беспородных белых мышах, белых крысах, морских свинках и кроликах породы Советская Шиншилла и беспородных кроликах белой масти в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» Под общей редакцией Р.У. Хабриева (2005).

Формирование групп животных осуществляли по принципу аналогов в соответствии с целью и задачами исследований. У каждого вида животных учитывали возрастные особенности, гендерную принадлежность и массу тела.

В опытах использованы интактные животные, предварительно выдержанные 10 – 14 суток на карантине, в зависимости от условий эксперимента. Кровь у животных отнимали в утренние часы после предварительной пищевой депривации. В течение Взятие крови производили у крыс – из сосудов хвоста и методом декапитации, у поросят из хвоста и яремной вены.

Морфологические исследования крови проводили в условиях кафедры общепринятыми методами или на специальных, гем- и биохиманализаторах.

Определение росто-весовых показателей проводили путем взвешивания животных. По результатам взвешиваний рассчитывали:

а) прирост живой массы тела ( $A = m_t - m_1$ );

где  $A$  – абсолютный прирост массы тела (г или кг),  $m_1$  – начальная масса тела,  $m_t$  – масса тела после очередного взвешивания;

$$m_t - m_1$$

б) среднесуточный прирост ( $C/c = \frac{m_t - m_1}{t}$ )

где  $C/c$  – среднесуточный прирост (г);  $m_1$  – начальная масса тела;  $m_t$  – масса тела после очередного взвешивания;  $t$  – время между взвешиваниями (сутки);

г) прирост массы тела в % по отношению к исходным данным (относительный прирост) по формуле Броди

$$O = \frac{m_t - m_1}{(m_t + m_1) \times 0,5} \times 100 \%$$

где  $O$  -относительный прирост (%);  $m_1$  – начальная масса тела;  $m_t$  – масса тела после очередного взвешивания.

Количество используемых животных, условия содержания, тип и характер кормления, схемы проведения опытов, используемые фармакологические средства, их дозы и кратность применения приведены в соответствующих разделах.

Научно-производственные опыты проведены в ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан.

## **2.2 Общие сведения о растительных компонентах средства ХДП и его химический состав**

Средство под лабораторным шифром ХДП получено из древесного растительного сырья по методике М.П. Тушнова в нашей модификации с использованием коры ивы белой, вяза равнинного, дуба обыкновенного, клена платановидного и ольхи серой.

Согласно литературным данным кора ивы белой богата дубильными веществами (до 11,5%), флавонами, алкалоидами, содержит гликозид салицин, витамин С, вяза равнинной - тритерпеноидами, стероидами, катехинами, фенолкарбоновыми кислотами, лейкоантоцианидинами и дубильные вещества. В составе коры дуба обыкновенного выявлены дубильные вещества (10-20 %), органические кислоты (галловая и эллаговая), пектины, сахара, флабофен, пентозаны, флавоновые соединения – кверцетин. В коре клена платановидного обнаружены сапонины, следы алкалоидов, дубильные вещества. Кора ольхи серой содержит тритерпеноиды, дубильные вещества.

## **2.3 Доклинические исследования безопасности средства ХДП**

### **2.3.1 Острая токсичность средства ХДП**

Острую токсичность средства ХДП при внутрижелудочном и внутримышечном введении, изучали на 40 половозрелых белых крысах обоего пола, распределенных на 5 групп соблюдая принцип аналогов.

В соответствии с методическими рекомендациями были использованы максимально допустимые дозы средства ХДП.

По результатам исследований гибели животных, видимых отклонений по массе тела, поведенческим реакциям и макроструктуре органов, между группами не установлено. Ввиду отсутствия гибели животных при различных способах введения исследуемого объекта, определить параметры токсичности не представлялось возможным, в связи, с чем расчет LD<sub>50</sub> не производился.

### **2.3.2 Подострая (субхроническая) токсичность и кумулятивные свойства средства ХДП**

Опыты проведены на 52 беспородных белых крысах – самцах и самках, разделенных на 4 группы, придерживаясь принципа аналогов по 8 самцов и 5 самок в каждой. Средство ХДП доставляли животным путем подкожного и внутримышечного введения из расчета 2,4 мл на 1,0 кг массы тела, что соответствовало 1/10 ЛД<sub>50</sub> в остром опыте. После получения животными средства ХДП в первые четверо суток, в указанной выше дозе, его долю увеличивали в 1,5 раза в каждые последующие 4 суток, до завершения опыта. Животные находились под постоянным клиническим наблюдением.

Анализ результатов фармакологических исследований проведенных нами при изучении кумулятивных свойств, средства из растительного сырья показал, что парентеральное введение испытуемого средства не сопровождается нарушениями функций со стороны контролируемых систем и органов организма лабораторных белых крыс. Гибели крыс не отмечено.

Однако многократное введение средства в одни и те же участки тканей путем инъекций приводило к постепенному нарушению целостности тканей на местах инъекций, что сопровождалось появлением очагов гиперемии и незначительными изъязвлениями, т.е. возникала воспалительная реакция.

На 25 сутки опыта введение разработанного нами средства было прекращено, так как объем вводимой жидкости в последующие сроки превышал максимально допустимое количество её с учетом массы тела животного. Суммарная доза средства по периодам введения составила 199,6 мл/кг массы тела.

При выборочном убое и патологоанатомическом вскрытии контрольных и опытных животных, произведенного в конце опытного периода, видимых отклонений со стороны внутренних органов не выявлено.

Коэффициент кумуляции при расчете по методу Lim'a составил  $K_{\text{кум}} = 199,6 / 24 = 8,32$ , что позволяет отнести средство из растительного сырья к веществам со слабовыраженной кумуляцией.

### **2.3.3 Местно-раздражающее и аллергизирующее действие растительного средства ХДП**

Местно-раздражающее действие определяли на 5 кроликах породы Советская Шиншилла массой тела 2,5–3,0 кг. У всех животных за сутки до опыта тщательно выстригали волос на спине, на задней части туловища, слева и справа от позвоночника. Размер выстриженного участка составлял 5х5 см.

Средство ХДП наносили на выстриженный участок кожи, в нативном виде, с помощью ватно-марлевого тампона, при экспозиции 4 часа. Противоположная сторона служила контролем и туда аналогичным образом делали аппликацию дистиллированной водой. Спустя 4 часа удаляли ватно-марлевые тампоны и регистрировали реакцию кожи, через каждый час в течение первых 5 часов после нанесения на кожу, а в последующем 1 раз в день в течение 14 суток.

Аллергизирующие свойства средства ХДП осуществляли методом провокации гистаминового шока на 12 морских свинок, распределенных на 2 группы по принципу аналогов. Исследуемое средство вводили морским свинкам внутрисердечно в дозе 2,4 мл/кг массы тела. Свинкам контрольной группы аналогично вводили стерильный физиологический раствор. Через 1 и 3 часа после введения средства ХДП животным обеих групп инъецировали подкожно 0,1% водный раствор гистамина в дозе 5 мг/кг массы тела. Реакцию оценивали по времени наступления гибели подопытных животных.

Установлено, что введение гистамина через 1, так и через 3 часа после превентивного применения средства ХДП в терапевтической дозе не влияет на время наступления гистаминового шока у животных. Время наступления шока составляло от 17 – до 22 минут после применения медиатора.

Таким образом, средство под лабораторным шифром ХДП не обладает местно-раздражающим и антигистаминным действием.

### 2.3.4 Эмбриотоксическое и тератогенного действия средства ХДП

Эмбриотоксические и тератогенные свойства изучали на 24 белых крысах – самках, предварительно выдержанных на карантине в течение 14 суток. Самок, в течение двух эстральных циклов подсаживали к самцам из расчета по три особи на одного самца. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном содержимом, считали первым днем беременности.

Средство ХДП вводили самкам опытной группы внутримышечно с первого по 19 сутки опыта в дозе 2,4 мл/кг массы тела. На 20 день беременности часть самок выводили из эксперимента под эфирным наркозом, для установления возможного токсического влияния средства на формирующийся плод, оставшуюся часть животных сохраняли до родов.

Для оценки эмбриотоксического и тератогенного действия подсчитывали количество живых и мертвых плодов на одну самку, число желтых тел, число мест имплантации, общее число плодов на самку, пред- и постимплантационную гибель эмбрионов, общую эмбриональную смертность, У части плодов изучали аномалии костной системы.

Установлено, что внутримышечные инъекции средства ХДП в дозе 2,4 мл/кг массы тела не сопровождалось токсическим действием на беременных самок. Вскрытие части животных на 20 сутки беременности показало наличие равного количества плодов, как у контрольных, так и опытных самок (таблица 1).

Таблица 1 – Репродуктивные показатели самок белых крыс на 20 сутки беременности

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Количество беременных самок	6	6
Крыс с живыми плодами	6	6
Крыс с мертвыми плодами	0	0
Крыс с полной резорбцией	0	0
Число желтых тел на одну самку	11,83±0,52	11,67±0,46
Число мест имплантации	10,17±0,34	10,33±0,37
Число плодов на одну самку: живых		
	9,17±0,18	9,4±1,01

мертвых	0	0
Предимплантационная смертность, %	14,25±5,1	11,01±3,77
Постимплантационная смертность, %	9,4±3,65	9,25±5,15
Общая эмбриональная смертность, %	23,65±5,18	20,3±6,55

Число погибших яйцеклеток не имплантировавшихся в матку у контрольных самок составило 14,25 %, тогда как у аналогов из опытной группы данный показатель был ниже на 3,2 % и находился на уровне 11,01 %. Из числа имплантировавшихся яйцеклеток в процессе эмбриогенеза погибли по 10,0 % из каждой экспериментальной группы. Поэтому, рассматривая общую эмбриональную смертность, как число яйцеклеток погибших в пред- и постимплантационный период их сумма в контрольной группе составила 23,65 и у опытных самок 20,3 % соответственно при  $p \geq 0,05$ .

При изучении возможной тератогенной активности препарата, различий между группами по количеству внешних и внутренних аномалий мягких тканей не установлено. Исключения составили единичные случаи полнокротия сосудов тела и предсердий, и в одном случае был выявлен гидронефроз, что, согласно литературным данным является допустимым.

При изучении костной системы плодов, извлеченных из матки контрольных и опытных самок, аномалий развития их не выявлено. Не было ни одного случая связанного с отсутствием зачатков костей черепа. Кости плечевого пояса, передних и задних конечностей, грудины, а также позвоночник были полноценно сформированы и не имели отклонений от нормы. Уменьшение числа ребер, их отсутствие, появление лишних ребер, или патология в виде деформации не установлена.

Изучение антенатального повреждающего действия Нормотрофина проводили на потомстве, полученной от оставшейся части беременных крыс.

Установлено, что беременность и роды у крыс как опытной, так и контрольной групп, протекали без осложнений с продолжительностью беременности в среднем 22,50 суток. Количество новорожденных крысят в помете, их краниокаудальные размеры, масса тела при рождении, сроки



отлипание ушной раковины, опущения, прорезания резцов и прозрения различий между группами не имели.

При оценке постнатального развития различий между группами в динамике роста и развития также не установлено. Постнатальная смертность находилась в пределах физиологически допустимых значений и не имела достоверных различий между группами.

Таким образом, все изученные показатели соответствовали литературным данным и находились в пределах референтных значений.

## **2.4 Фармакологическая активность средства «КВ»**

### **2.4.1 Влияние средства ХДП на организм белых крыс**

Эксперименты проведены на 8 самках и 8 самцах белых крыс с исходной массой тела  $50 \text{ г} \pm 10 \%$ , которых за 12 суток до включения в опыт, с учетом половой принадлежности содержали в отдельных клетках. Животные, были разделены на 2 равнозначные группы: 1 опытная и 1 контрольная, по 8 особей в каждой.

Постановка опыта осуществлена по следующей схеме: крысятам опытной группы использовали средство под лабораторным шифром ХДП из расчета 2,4 мл/кг массы тела на 1, 4 и 7 сутки опыта, молодняку контрольной группы аналогично внутримышечно инъецировали стерильный изотонический раствор хлорида натрия.

За животными вели постоянное клиническое наблюдение. Перед постановкой опыта, а затем на 14, 28 и 40 сутки, животных взвешивали, брали кровь морфологических исследований.

Исследованиями установлено, что крысята опытной группы были более активны в своем поведении, имели высокие показатели роста и развития. Масса тела молодняку опытной группы, которым внутримышечно использовали средство из растительных компонентов, уже на 14 сутки эксперимента была достоверно выше, чем в контроле на 9,0 %, среднесуточный прирост на 51,5 % и относительный прирост на 11,0 %.

На 28 сутки исследований молодняк опытной группы также доминировал над контрольной группой по массе тела на 18,0 %, по среднесуточному приросту на 46,2 % и относительному приросту на 18,1 % при  $p \leq 0,001$ .

На заключительном этапе опыта (40 сутки) отмечали существенное превосходство крысят, которым использовали средство ХДП, по изучаемым показателям. Анализ результатов статистической обработки полученных цифровых данных установил достоверное увеличение массы тела на 19,3 %, среднесуточного прироста на 32,8 % и относительного прироста на 16,1 % при  $p \leq 0,001$  по всем показателям.

Результатами гематологических исследований установлено, что в начале опыта содержание эритроцитов, числа лейкоцитов и уровень гемоглобина в обеих группах имели равные значения.

На 14 сутки опыта изменения в составе крови по содержанию красных кровяных телец не установлено, однако, на 28 стуки крысята опытной группы превосходили своих контрольных сверстников по количеству эритроцитов на 9,5 % ( $p \leq 0,05$ ). По завершении опыта разница между группами по данному показателю оказалась существенной и составила 12,6 % ( $p \leq 0,001$ ) в пользу молодняка, которым инокулировали средство ХДП.

Уровень гемоглобина претерпевала аналогичные изменения в динамике и уже на 28 сутки опыта была достоверно выше контрольных значений на 8,3 %. На заключительном этапе исследований его концентрация также оказалась выше на 8,1 %, чем у контрольного молодняка при  $p \leq 0,01$ .

Содержание лейкоцитов на 14 сутки при использовании средства ХДП достоверно повысилось на 6,4 %. На 28 сутки исследований разница между группами по количеству лейкоцитов также оставалась достоверно высокой, однако по завершении опыта разница между группами по содержанию клеток белой крови не установлена.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить:

1. Трехкратное внутримышечное введение средства из растительного сырья под лабораторным шифром ХДП, через каждые 72 часа в дозе 2,4 мл/кг массы тела достоверно увеличивает скорость (абсолютный прирост) и интенсивность (относительный прирост) роста молодняка белых крыс на 19,3 и 16,1 % соответственно.

2. Средство из растительного сырья ХДП улучшает метаболические процессы, что сопровождается достоверным повышением числа эритроцитов в крови на 12,6 % и уровня гемоглобина на 8,1 %.

#### **2.4.2 Влияние средства ХДП на организм поросят-сосунов**

Эксперименты проведены на 14 новорожденных поросят, разделенных на 2 группы, контрольную и опытную, по 7 животных в каждой.

Для создания максимально схожих групп животных и одинакового ведения этих групп, новорожденных суточных поросят, находящихся на подсосе распределили в станках под каждой свиноматкой по принципу пар-аналогов на основании рандомизации, часть из которых в каждом станке была отнесена к контрольной, а вторая – к опытной группе.

Средство ХДП использовали по следующей схеме: начиная со вторых суток после рождения поросятам первой (контрольная) группы, внутримышечно, в область шеи, вводили изотонический раствор хлорида натрия один раз в сутки, трехкратно, с интервалом в 72 часа, в дозе: первая инъекция – 0,5 мл, вторая и третья – по 1,0 мл на одно животное. Поросятам опытной группы аналогичным образом инъецировали средство ХДП, один раз в сутки, трёхкратно, с интервалом в 72 часа.

Свиньи содержались в индивидуальных станках и обслуживались одними и теми же операторами. Схема проведения опыта была согласована с зооветеринарными специалистами хозяйства.

Кормление поросят осуществлялось как от свиноматки, так и специализированными кормосмесями в утренние и вечерние часы. Температурный и световой режим, влажность, фронт кормления и поения соответствовали рекомендациям предусмотренные технологическим

процессом. Кроме того, при проведении эксперимента соблюдали зооветеринарные мероприятия, предусмотренные на свиноферме. За животными вели постоянное клиническое наблюдение.

Учитывая, что средство ХДП используется у свиней впервые, для объективной оценки влияния средства ХДП при внутримышечном введении изучали некоторые общеклинические показатели, такие как: температура тела, частота пульса и количество дыхательных движений, динамику массы тела и морфологический состав крови.

Исследованиями установлено, что температура, пульс и дыхание поросят обеих групп, после инъекций средства ХДП были равнозначными и находились в пределах физиологической нормы (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические показатели поросят при использовании ХДП (n=5)

Показатель	Группа				Показатели нормы
	Контрольная		Опытная		
	После 1-й инъекции	После 3-й инъекции	После 1-й инъекции	После 3-й Инъекции	
Температура тела, °С	40,1 ±0,12	39,6±0,21	40,1±0,23	39,5±0,3	39,0–40,5
Частота пульса в мин.	112,4±4,15	106,0±6,1	114,2±5,2	103,3±6,3	99,0 – 120,0
Частота дыхания в мин.	26,6±1,12	24,8±1,16	25,8±1,07	24,4±1,36	18,0 – 30,0

Результатами взвешивания установлено, что на третьи сутки опыта масса тела поросят в обеих группах увеличилась и достигла в опыте 1,78 и в контроле 1,64 кг, что указывает на одинаковый рост и развитие поросят обеих групп (таблица 3).

Последующие исследования в динамике показали, что к концу второй недели, после инокуляции ХДП, поросята становились более активными, часто подходили к кормушке с кормосмесями и принимали материнское молоко.

Масса тела при отъеме от матерей в опыте оказалась выше, чем у контрольных сверстников на 9,5 % и составила 9,2 кг, при 8,4 в контроле. Поросята опытной группы быстрее прибавляли в массе тела, в связи с чем, Среднесуточный прирост опытного молодняка оказался выше, чем в контроле и достоверно превосходил их показатели на 20,7 %. Относительный прирост увеличился на 17 %.

Таблица 3 – Показатели роста и развития поросят при использовании ХДП (n=7)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
1 сутки		
Масса тела, кг	1,48±1,64	1,35 ±1,26
3 сутки		
Масса тела, кг	1,78 ± 1,77	1,64±1,55
Среднесуточный прирост, г	150±8,6	145,0±16,4
Относительный прирост, %	18,4±1,12	19,4±2,1
6 сутки		
Масса тела, кг	2,1±0,73	1,97±0,42
Среднесуточный прирост, г	107,0±4,34	110,0±1,23
Относительный прирост, %	16,5±2,21	18,3±1,18
36 сутки		
Масса тела, кг	8,4±0,21	9,2±0,32
Среднесуточный прирост, г	176,7±11,4	213,3±9,2*
Относительный прирост, %	92,2±11,21	109,2±14,1
60 сутки		
Масса тела, кг	14,6±0,6	17,2±0,81*
Среднесуточный прирост, г	258,0±15,1	333,3± 14,2*
Относительный прирост, %	53,9±6,4	60,6±6,8
Сохранность, %	100	100

Примечание: \* - уровень достоверности различия  $p \leq 0,05$

В конце эксперимента разница по абсолютному приросту живой массы между группами была существенной в пользу поросят опытной группы (17,2 ±0,81 кг.), которые достоверно превосходили своих контрольных сверстников (14,6±0,6 кг.) по живой массе в среднем на 2,6 кг на каждого поросенка, что дополнительно составляет 18,2 кг по группе. Среднесуточный прирост поросят

опытной группы также достоверно превосходил аналогичный контрольный показатель на 29,2 %, а относительный прирост на 6,7 %. Сохранность поросят в обеих группах составила 100 %.

С учетом важности диагностического значения приведенных выше гематологических показателей, нами было изучено влияние ХДП на морфологический состав крови.

При оценке влияния ХДП на состав крови наблюдали усиление эритропоза, с достоверным повышением по отношению к аналогичным показателям контрольных животных, числа красных кровяных телец и уровня гемоглобина (табл. 4). Количество лейкоцитов увеличилось в обеих группах и достоверных различий в их содержании не выявлено.

Таблица 4 – Гематологические показатели поросят при применении ХДП (n=7)

Группа	Показатель		
	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гемоглобин, г/л
Норма	5,0 – 7,0	5,0 – 16,0	80 - 130
	3 сутки		
Контрольная	4,66 $\pm$ 0,24	5,02 $\pm$ 0,11	78,8 $\pm$ 0,6
Опытная	4,52 $\pm$ 0,16	5,14 $\pm$ 0,46	76,6 $\pm$ 0,82
	14 сутки		
Контрольная	5,12 $\pm$ 0,14	5,4,0 $\pm$ 0,61	82,6 $\pm$ 3,12
Опытная	5,08 $\pm$ 0,12	5,6 $\pm$ 0,13	80,2 $\pm$ 2,84
	36 сутки		
Контрольная	5,14 $\pm$ 0,66	7,4 $\pm$ 0,72	84,0 $\pm$ 1,8
Опытная	5,92 $\pm$ 0,18	7,6 $\pm$ 0,42	92,8 $\pm$ 2,01
	60 сутки		
Контрольная	5,4 $\pm$ 0,22	9,6 $\pm$ 0,44	91,2 $\pm$ 0,42
Опытная	6,62 $\pm$ 0,12*	9,8 $\pm$ 0,36	102,6 $\pm$ 1,18*

Примечание: \* - уровень достоверности различия  $p \leq 0,05$

Увеличение числа эритроцитов у молодняка опытной группы мы склонны связать с метаболической перестройкой организма и улучшением трофических процессов в связи с поступлением фармакологически активных веществ содержащихся в ХДП.

### **3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Разработано новое, комплексное фармакологически активное средство из коры 5 видов деревьев для парентерального использования с целью повышения продуктивности животных. Средство представляет собой жидкость светло-коричневого цвета, со специфическим запахом.
2. Средство ХДП малотоксично для теплокровных животных при энтеральном и парентеральном введении в дозах: лабораторным животным - 24 мл/кг массы тела. ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub> не установлены, и в соответствии с классификацией химических соединений по ГОСТу 12.1.007.76 относится к IV классу опасности – вещества малоопасные. Не обладает выраженным кумулятивным, местно-раздражающим, алергизирующим и эмбриотоксическим действиями.
3. Трехкратное внутримышечное введение средства поросётам-сосунам, через каждые 72 часа в дозе 2,4 мл/кг увеличивает абсолютный прирост на 17,8 %, среднесуточный на 29,2 и относительный прирост на 6,7 %.
4. Трехкратное внутримышечное введение средства ХДП, через каждые 72 часа в дозе 2,4 мл/кг содержание эритроцитов в крови на 22,6 % и гемоглобина на 12,5 %.

#### **Список работ опубликованных по теме диссертации**

1. Медетханов, Ф.А. Параметры острой токсичности комплексного средства на основе растительного сырья /Ф.А. Медетханов, Д.П.Хадеев, К.В. Муравьева, И.А. Конакова//Ученые записки КГАВМ, 2017. Т. 230 (II). – С. 106 – 109.
2. Медетханов, Ф.А. Использование лекарственных растений в качестве фармакологических средств/Ф.А. Медетханов, Э.С. Яруллина, Д.П.Хадеев//Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии (30 мая 2018 года). – Казань. – 2018. – с. 225-231.
3. Медетханов, Ф.А. Рост и развитие поросят при использовании средства растительного происхождения/Ф.А. Медетханов, Э.С. Яруллина, Д.П.Хадеев//Сборник материалов Всероссийской научно-практической

конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии (30 мая 2018 года). – Казань. – 2018. – с.231-236.

4. Медетханов, Ф.А. Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья/Ф.А. Медетханов, Ю.В. Ларина, **Д.П. Хадеев** //Ученые записки КГАВМ, 2018. Т. 236 (IV). С. 129 - 133.

5. Медетханов, Ф.А.Влияние средства из растительного сырья на развитие и рост поросят в постнатальном онтогенезе/Ф.А. Медетханов, М.И. Гилемханов **Д.П. Хадеев** //Ученые записки КГАВМ, 2019. Т. 237 (I). С. 138 - 142.

6. **Хадеев, Д.П.** Динамика роста и развития белых крыс при использовании средства из растительного сырья /Д.П. Хадеев// Ученые записки КГАВМ, 2019. Т. 239 (I). С. 219 - 223.