

КОНАКОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА ИРАЛКОН, ЕГО
ФАРМАКО - ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ
ПРИ ГИПОТРОФИИ ТЕЛЯТ**

06.02.03 – Ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Научный руководитель: **Медетханов Фазил Акберович**, доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Уразаев Дмитрий Николаевич**, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий научно – внедренческим отделом ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН
Савинков Алексей Владимирович, доктор ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой «Эпизоотология, патология и фармакология» ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

Защита диссертации состоится «15» декабря 2020 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <http://kazanveterinary.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2020 г., размещен на сайтах: <http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://kazanveterinary.ru>

Ученый секретарь
диссертационного совета

Резиля Ахметовна Асрутдинова

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из приоритетных задач ветеринарных специалистов является сохранение и повышение продуктивности сельскохозяйственных животных, особенно молодняка, которые наиболее подвержены болезням раннего и позднего возраста, что отражается, в целом, на экономической эффективности.

К числу наиболее распространенных заболеваний молодняка можно отнести врожденную и приобретенную формы гипотрофии, которая является одним из факторов, сдерживающих развитие животноводства [72; 73; 103; 144]. У такого молодняка слабые адаптивные свойства, они отстают от своих сверстников в росте и развитии, имеют низкую резистентность и продуктивные качества [53;56;84]. Поэтому разработка более эффективных способов и средств профилактики и лечения широко распространенных болезней новорожденных животных, в том числе при гипотрофии, является актуальной задачей современной ветеринарной науки и практики [31;97;156].

Основная роль в борьбе с заболеваниями животных принадлежит использованию лекарственных средств, которые применяются с целью лечения и профилактики различных патологий как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, что существенно снижают экономические потери. К числу таких средств можно отнести химиотерапевтические, гормональные, витаминные, тканевые препараты, а также препараты на основе различных штаммов бактерий, направленно влияющих на иммунный статус наравне со специфическими средствами [24;33;65;121].

Учитывая, что большинство из этих препаратов оказывают ряд нежелательных побочных эффектов на организм, поиск альтернативных фармакологических средств для лечения и профилактики большинства болезней молодняка остается одной из важнейших задач в условиях современного ведения животноводства. В этом направлении особого внимания заслуживают препараты природного происхождения, в которых содержатся химические соединения, близкие по составу к клеткам и тканям животного организма. Благодаря этим соединениям их применяют в качестве противовоспалительных, противопаразитарных, противомикробных, противоязвенных и антимикотических средств, а также как общестимулирующие средства при нарушении процессов обмена веществ.

В то же время, принимая во внимание малочисленность литературных данных по рассматриваемому вопросу, нами разработано средство, дающее возможность решения данной проблемы.

Степень разработанности проблемы. На сегодняшний день для мирового фармацевтического рынка характерна тенденция к потреблению лекарственных препаратов природного происхождения с целью направленного применения их для профилактики и лечения различных заболеваний человека и животных. К одним из таких средств, получивших широкое применение в терапии болезней различной этиологии, относится прополис. Входящие в

состав прополиса соединения способны оказывать всестороннее фармакологическое действие на организм животного. Наравне с прополисом большой популярностью у практикующих врачей пользуются препараты на основе растительного сырья [81;125]. В то же время имеются данные по использованию комплексных препаратов, полученных из компонентов растений и продуктов пчеловодства, эффект которых связан с синергидным действием входящих в их состав биологически активных веществ [16;22].

К сожалению, на сегодняшний день, несмотря на обширный арсенал современных комплексных препаратов природного происхождения, большинство из них применяются в ветеринарии в виде галеновых форм. Исходя из этого, перспективным направлением является разработка высокоэффективных и малотоксичных комплексных средств из природных компонентов для парентерального применения, что послужило основанием для выбора настоящей темы.

Цель и задачи исследований. Целью настоящих исследований явилась разработка нового комплексного средства на основе прополиса и растительного сырья и изучение его эффективности при гипотрофии телят.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Разработать и изучить химический состав комплексного средства на основе природных компонентов;
2. Изучить параметры общетоксического действия разработанного средства на организм животных;
3. Определить специфические токсикологические свойства;
4. Дать оценку фармакологическим свойствам комплексного средства с установлением оптимальных доз;
5. Изучить влияние средства на организм телят с признаками постнатальной незрелости;
6. Рассчитать экономическую эффективность средства Иралкон при гипотрофии телят;

Научная новизна. Впервые разработано комплексное средство из прополиса и экстрактов сухой возгонки коры ивы белой и тысячелистника обыкновенного для парентерального использования с изучением его химического состава. Дана оценка общим и специфическим фармако - токсикологическим характеристикам, отработаны оптимальные дозы и схемы. Изучена биологическая активность, в частности, экспериментально доказаны противовоспалительные, противоязвенные и ростостимулирующие свойства. Выявлено корригирующее действие средства на нарушенные обменные процессы в организме с улучшением основных гематологических и биохимических показателей. Полученные результаты подтверждены в научно – хозяйственных опытах на телятах – гипотрофиках.

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость работы обусловлена тем, что разработана методика получения комплексного средства на основе прополиса и растительных компонентов для

парентерального применения. На основании многочисленных исследований, проведенных на лабораторных и сельскохозяйственных животных, показана токсикологическая безопасность и фармакологическая эффективность комплексного средства. Установлена противовоспалительная активность средства на модели асептического формалинового отека, а также антиульцерогенное действие на модели язвы слизистой оболочки желудка, индуцированной диклофенаком натрия. Практическая значимость подтверждена и положительными результатами производственных испытаний на телятах - гипотрофиках, где доказаны ростостимулирующие свойства средства (акт производственных испытаний от 15.04.2020), а также временными правилами по использованию комплексного средства при гипотрофии телят, утвержденными на научно – техническом совете академии и Главным управлением ветеринарии КМ РТ.

Полученные диссертантом данные открывают перспективы для продолжения работ по дальнейшему поиску лекарственных препаратов и разработке рекомендаций по их применению.

Методология и методы исследования. При разработке данного средства использовали физические и химические методы.

При изучении фармако – токсикологических свойств использовались адекватные методологические приемы и современные методы исследований, позволяющие дать объективную оценку свойств и основных характеристик разработанного средства. В частности, применялись клинические, токсикологические, фармакологические, гематологические, биохимические и статистические методы.

Предметом исследований послужило комплексное средство из прополиса и продуктов пиролиза коры ивы белой и травы тысячелистника обыкновенного.

Объектом исследований явились белые мыши и крысы, кролики. Результаты испытаний на лабораторных животных подтверждены в производственных условиях на телятах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Иралкон – новое комплексное средство на основе прополиса и растительного сырья для парентерального применения;
2. Средство не обладает острой, субхронической, хронической токсичностями, местно-раздражающим, аллергизирующим и эмбриотоксическим свойствами;
3. Средство Иралкон проявляет выраженную противовоспалительную и противоязвенную активности;
4. Использование средства Иралкон сопровождается повышением темпов роста молодняка белых крыс;
5. Применение Иралкона телятам с признаками постнатальной незрелости способствует увеличению темпов роста, улучшает гематологический и биохимический статус;

Степень достоверности и апробация результатов. Для получения достоверных результатов каждая серия опытов была проведена в трех

повторностях с использованием большого количества лабораторных и сельскохозяйственных животных.

Результаты исследований, представляющие новизну научной работы, доложены и обсуждены на: Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ РФ по номинации «Ветеринарные науки» (Казань, 2018); Научно – практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии (Казань, 2018); Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК» по номинации «Современные проблемы в ветеринарии» (Казань, 2019); Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России по номинации «Зооветеринарные науки», 1 этап (Казань, 2019); Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России по номинации «Зооветеринарные науки», 2 этап (Казань, 2019); Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России, 3 этап (Москва, 2019); Международной научно – практической конференции «Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины», посвященная 20 – летию создания кафедры специальных ветеринарных дисциплин Иркутского ГАУ (Иркутск, 2020).

Личный вклад автора. Диссертант участвовала в определении цели и постановке задач научной работы, принимала участие в разработке предмета исследования и определении его химического состава. Наравне с этим автором самостоятельно проведены эксперименты по определению общих и специфических характеристик комплексного средства на основе прополиса и растительного сырья. Автором непосредственно проведены анализы и статистическая обработка полученных результатов, а также самостоятельно написаны статьи, тезисы и научные доклады на конференции.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 – в изданиях, рецензируемых ВАК Минобразования Российской Федерации и 1 в издании, включенном в библиографическую и реферативную базу данных Web of Science.

Структура и объем диссертации. Работа выполнена на 165 страницах стандартного компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Библиографический список включает 225 источников, в том числе 52 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 37 рисунками.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в 2017 – 2020 гг. в условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Научно – хозяйственные эксперименты проведены в условиях животноводческого предприятия ЗАО «Печерское» Сызранского района Самарской области.

Средство из прополиса и растительных компонентов разработано на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанской ГАВМ, для чего прополис получали из местных пчеловодческих хозяйств, а растительное сырье собирали с учетом сроков вегетации на территории Лаишевского и Высокогорского районов. Химический состав средства определяли в Казанском научно - исследовательской институте (Протокол испытаний образца продукции №60 от 25.03.2019).

Для получения экстрактов из растительного сырья применяли физические методы, а для получения жидкой формы прополиса - химический метод. Для оценки безопасности и фармакологической активности использовали токсикологические, фармакологические, гематологические, клинические, биохимические и другие методы исследований.

Токсикологические и фармакологические испытания комплексного средства Иралкон проводились на 246 белых крысах и 116 мышах обоего пола, 6 беспородных кроликах и 15 телятах черно – пестрой породы.

Все эксперименты проводились в полном соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [112] и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010) [128]. Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [188] и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 [129].

В доклинических исследованиях определяли параметры общетоксического действия, в частности, острую, хроническую токсичности и кумулятивные свойства, а также специфическую токсичность, включающую в себя местно–раздражающее, аллергизирующее, эмбриотоксическое и тератогенные действия [112]. После определения общих и специфических токсикологических характеристик была дана оценка фармакологической активности средства в опытах по изучению противовоспалительных, противоязвенных и ростостимулирующих свойств.

Острую токсичность отдельных компонентов и комплексного средства Иралкон определяли на 64 белых крысах массой тела 190,0 – 220,0 г. и 16 мышах массой тела 20,0 – 23,0 г. при нескольких путях введения в организм с использованием максимально допустимых доз для каждого из способов с учетом вида и массы тела животного. Внутривентрикулярное введение средства

осуществляли после предварительной 12-часовой пищевой депривации с помощью специального атравматичного зонда, а внутримышечное посредством одноразовых инъекционных шприцев различного объема. Мышам средство использовали в объеме 0,5 мл, а крысам – 5,0 мл. Наблюдения вели в течение первых 6 часов непрерывно, а в последующие сроки один раз в сутки на протяжении 14 дней. Для оценки общетоксического действия учитывали реакцию на введенное средство, клинику интоксикации, число выбывших из опыта животных по причине гибели. Класс опасности разработанного средства определяли согласно [45].

Для оценки кумулятивных свойств использовали 20 белых крыс, разделенных на две группы, которым на протяжении 28 суток вводили в возрастающих дозах разработанное средство и воду для инъекций. За исходную дозу принимали 1/10 от максимально введенной в остром опыте, которую в каждые последующие четверо суток увеличивали в 1,5 раза (метод Lim'a). В течение опыта следили за общеклиническим состоянием и определяли массу тела в динамике, учитывали возможность гибели по причине интоксикации. В конце эксперимента проводили эвтаназию всех животных с помощью эфира диэтилового, после чего крыс вскрывали, изучали топографию внутренних органов с последующим их извлечением для изучения макроструктуры и их массы.

Хроническая токсичность была изучена на 32 белых интактных крысах обоего пола массой тела 200,0 – 220,0 г., разделенных на 4 группы, по 8 животных в каждой, с учетом их гендерной принадлежности (4 самки и 4 самца). Средство вводили внутримышечно в следующих дозах: первая опытная группа – 0,5 мл на животное, что является условно терапевтической дозой от максимально введенной в опыте по изучению острой токсичности (1/10). Вторая опытная – 0,1 мл, что в 5 раз меньше условно терапевтической дозы, третья опытная - в 5 раз превышающую терапевтическую дозу – 2,5 мл. Крысы контрольной группы получали воду для инъекций в дозе, аналогичной первой опытной группе. Средство вводили ежедневно в утренние часы в течение 30 суток.

Для оценки метатоксического действия учитывали поведенческие реакции, динамику массы тела и гематологические показатели. Забор крови для изучения морфологического состава крови осуществляли в утреннее время суток до кормления из боковой хвостовой вены, а для биохимического анализа взятие крови проводили из яремной вены методом декапитации под эфирным наркозом. Подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, а также скорость оседания эритроцитов проводили согласно общепринятым методикам [126] в лаборатории кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии, а показатели биохимического состава крови определяли на биохимическом анализаторе Urit - 320 в лечебно-консультационном центре Казанской ГАВМ.

Местно-раздражающее действие средства изучали методом накожных аппликаций и конъюнктивной пробой, для чего использовали 20 самцов белых крыс и 6 беспородных кроликов белой масти. Местные реакции

оценивали по состоянию кожных покровов, на которые после предварительного удаления волос, наносили испытуемое средство с фиксацией ватно–марлевого тампона с последующей экспозицией в течение 4 часов. Глазную пробу проводили путем нанесения 1 капли средства в конъюнктивальный мешок, реакцию учитывали в первые часы через 15, 30 минут, затем на 3 и 6 часы и ежедневно в течение 14 суток.

Оценку аллергизирующих свойств проводили *in vivo* на 100 мышах методами общей и активной кожной анафилаксии. Реакцию общей анафилаксии изучали согласно методическим указаниям, где рассматриваются дозы, рекомендуемые в качестве сенсибилизирующей и разрешающей. За сенсибилизирующую дозу согласно методике была принята доза на порядок меньше от максимально использованной в остром опыте, а именно 1/50. Сенсибилизацию подопытных животных проводили в следующей последовательности: первая группа самцов и самок мышей получала средство в дозе 0,01 мл, вторая – в 10 раз ее превышающей – 0,1, третья группа служила контролем. Сенсибилизацию выполняли введением Иралкона трехкратно парентерально: первая инъекция – подкожно, две последующие – внутримышечно. Контрольной группе мышей вводили воду для инъекций в дозе 0,1 мл на животное по той же схеме. Анафилактогенные свойства выявляли путем внутривенного его введения на 14-е сутки после последней инъекции. Внутривенное введение исследуемого средства выполняли в суммарной сенсибилизирующей дозе. Учет интенсивности анафилактического шока проводили в индексах по W.O. Weigle [222].

При изучении активной кожной анафилаксии руководствовались той же методикой сенсибилизации, что и при изучении общей анафилактической реакции. На 14 сутки опыта после последней инъекции испытуемого средства в качестве анафилактогена на выстриженных участках спины мышам опытной группы внутрикожно вводили препарат в дозе 0,03 мл. Спустя 20 минут после инокуляции разрешающей дозы средства мышам внутривенно вводили 1% раствор трипановой сини в дозе 0,3 мл. Эксперимент завершали на 30 минуте после внутривенного введения красителя эвтаназией животных обеих групп с помощью эфира диэтилового. Затем определяли размер синего пятна на внутренней стороне кожи, используя штангенциркуль «ШЦ – 150». Животным контрольной группы сенсибилизацию проводили изотоническим раствором хлорида натрия, дальнейший ход эксперимента аналогичен опытной группе.

Эмбриотоксические свойства изучали на 24 самках белых крыс, для чего в течение двух эстральных циклов их подсаживали к самцам в соотношении 3:1. Средство вводили путем внутримышечных инъекций в течение 19 суток, животные контрольной группы аналогично получали воду для инъекций. Возможное эмбриотоксическое действие определяли на 20 сутки беременности, для чего выборочно часть самок подвергали эвтаназии с помощью эфира диэтилового. После вскрытия самок извлекали матку с плодами, при этом учитывали: число живых и мертвых плодов, число желтых тел на одну самку, число мест имплантации, количество плодов на самку, пред - и

постимплантационную смертность, общую эмбриональную смертность [152; 159 с. 87]. После извлечения плодов из матки определяли массу плаценты, массу плода, диаметр плаценты, аногенитальный и краниокаудальный размеры, используя штангенциркуль «ШЦ – 150», а также возможные пороки развития. Самок белых крыс, не подвергшихся эвтаназии, оставляли до появления потомства, при этом учитывали продолжительность беременности, число крысят в помете, краниокаудальный размер плода, массу тела сразу после рождения и в динамике в течение 28 суток, сроки отлипания ушной раковины, опушения, прорезывания резцов, открывания глаз и постнатальную смертность.

Противовоспалительную активность испытуемого средства изучали на модели «острый формалиновый отёк лапы» у крыс [159 с. 695], который воспроизводили путем субплантарного введения в заднюю левую лапу крысы 0,1 мл 2% водного раствора формалина. В опыте использовали 32 самца крыс, массой 190,0 – 220,0 г., из которых были сформированы четыре группы, по 8 животных в каждой. 1 группа – интактная, служила «фоном», 2 – контрольной, вызывали отек лапы без лечения, 3 группе животных вводили изучаемое средство трехкратно парентерально в дозе 0,3 мл через каждые 48 часов, четвертая – группа сравнения, получала, по аналогичной схеме введения диклофенак натрия в дозе 13,5 мг/кг.

Выраженность отека оценивали по изменению объема конечности путем измерения толщины лапки с помощью инженерного штангенциркуля «ШЦ – 150» до введения раствора формалина и спустя 1, 3, 5+ и 11 суток после инокуляции флогогена.

Прирост объема отека рассчитывали по формуле:

$$П = \left(\frac{O - И}{И} \right) \times 100\%$$

Торможение воспаления рассчитывали по формуле:

$$100\% - \left(\frac{O - И}{И} (о) : \frac{O - И}{И} (к) \right) \times 100\%$$

Для оценки процессов альтерации осуществляли подсчет количества лейкоцитов и выводили лейкоцитарную формулу общепринятыми методами. Кровь для исследований брали из боковой хвостовой вены до введения раствора формалина, затем на 5 сутки эксперимента и в конце опыта.

Изучение противоязвенной активности Иралкона проводили на модели «диклофенаковой» язвы. Дефекты слизистой оболочки вызывали путем однократного внутрижелудочного введения с помощью зонда нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) диклофенака натрия в виде 2,5 % раствора в дозе 0,5 мл (62,5 мг/кг массы тела) на одно животное. Средство применяли трехкратно, один раз в сутки, через каждые 48 часов в дозе 0,25 мл. Животным контрольной группы аналогично вводили воду для инъекций. Для оценки влияния ulcerogenic действия НПВС и противовоспалительных свойств средства определяли массу тела крыс в начале опыта и перед вскрытием. Оценивали внешний вид животного, потребление пищи и воды,

активность. На 5 и 10 сутки эксперимента за 3 часа до эвтаназии животных осуществляли забор крови для гематологического исследования, после чего 5 крыс из каждой группы подвергали лапаротомии после эвтаназии их эфиром диэтиловым, извлекали желудки, вскрывали по малой кривизне и промывали их в воде для инъекций для выявления язвенных поражений, при этом изучали макроструктуру слизистых оболочек. Подсчитывали количество крупных ($d =$ более 1 мм) и мелких ($d =$ менее 1 мм) язв, число животных с поражениями. Определяли индекс Паулса (ИП) и противоязвенную активность (ПА). Индекс Паулса (ИП), как интегральный показатель количества деструкций, определяли по формуле:

$$\text{Среднее ИП} = \frac{\text{кол-во язв} \times \% \text{ животных с язвами}}{100\%}$$

Противоязвенную активность (ПА, ед.) препаратов определяли по формуле:

$$\text{ПА} = \frac{\text{ИП (контроль)}}{\text{ИП (опыт)}}$$

Исследуемое средство считали активным, если ПА составляла 2 и более единиц [219].

Фармакологическую оценку средства Иралкон давали путем изучения его влияния на показатели роста и развития молодняка белых крыс. Средство вводили внутримышечно в различных дозах. В эксперименте использовали 24 лабораторные крысы обоего пола массой тела 40,0 – 50,0 г, из которых были сформированы четыре группы подопытных животных по принципу пар аналогов, по 6 исследуемых в каждой. Средство вводили внутримышечно первой подопытной группе в дозе 0,02 мл, второй - 0,1 мл, третьей группе животных 0,5 мл на одно животное, трехкратно с интервалом 48 часов. Контрольной группе крыс аналогично вводили воду для инъекций. При этом учитывали общее состояние животных после введении средства, для чего следили за процессами приема корма, воды, акта дефекации, двигательной активностью. Перед распределением крыс в группы, а также в последующие сроки опытного периода производили взвешивание, где определяли абсолютную массу тела, среднесуточный и относительный приросты. Относительный прирост определяли по формуле Броди:

$$K = \frac{W_1 - W_0}{0.5 \times (W_1 + W_0)} \times 100\%$$

Также наравне с этими показателями изучали морфологический состав крови, которую брали из боковой хвостовой вены согласно общепринятым методикам. Определяли массу внутренних органов и выводили органно – весовой коэффициент, предварительно проводя убой животных методом декапитации под эфирным наркозом с одновременным изучением возможных отклонений в макроструктуре органов.

Заключительный этап исследований предусматривал использование средства в производственных условиях в опытах на телятах – гипотрофиках. Эффективность средства изучали на 15 телятах черно – пестрой породы с исходной массой тела 23,0 – 34,0 кг, распределенных на три группы. Животным

опытной группы внутримышечно вводили средство Иралкон пятикратно, один раз в сутки, через каждые 48 часов в дозе 0,4 мл/кг. Продолжительность эксперимента составила 3 месяца, в течение которых согласно плану хозяйства проводили взвешивание животных на 28, 56 и 91 сутки на специализированных весах марки «Невские весы», при этом определяли температуру тела ртутным термометром, количество дыхательных движений и частоту пульса на внутренней поверхности бедра. В начале и в конце эксперимента осуществляли взятие крови из хвостовой вены для гематологических исследований. Кровь для исследований направляли в Самарскую областную ветеринарную лабораторию Сызранского района. Наравне с этим изучали габитус животных. Выздоровление оценивали по комплексу клинических признаков и результатам гематологических исследований.

Для экономического анализа эффективности ветеринарной деятельности использовали «Методику определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», разработанную Ю. Е. Шатохиным, И. Н. Никитиным, П. А. Чулковым, В. Ф. Воскобойником, утвержденную Департаментом ветеринарии МСХ РФ 21 февраля 1997 г. [117].

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Состав и физико-химические свойства средства Иралкон

Иралкон - комплексное средство, полученное путём пиролиза коры ивы белой, травы тысячелистника обыкновенного, с последующим кислотным их гидролизом, а также экстрактов прополиса, подвергнутых щелочному и кислотному гидролизу.

Средство представляет собой стерильную жидкость со специфическим запахом, от светло - до тёмно-коричневого цвета. Допускается наличие осадка.

Иралкон содержит в качестве действующих веществ: алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, соединения терпенового ряда, фенольные соединения, органические кислоты, а также макро- и микроэлементы.

2.2.2 Определение острой токсичности отдельных компонентов

При изучении острой токсичности отдельных компонентов Иралкона установлено, что однократная инокуляция средства в максимально допустимой дозе (25 мл/кг) при нескольких путях введения (внутрижелудочное и внутримышечное) не вызывает гибели и признаков острой интоксикации животных. При внутрижелудочном введении средства наблюдались незначительные изменения в общем состоянии крыс, что проявлялось в угнетении, болевой реакции в виде корчей, уменьшении числа дыхательных движений, однако, все указанные симптомы исчезали к концу первых суток. При внутримышечном применении средства животные были встревожены, сбивались в кучу и забивались в угол, дыхание при этом становилось учащенным и поверхностным. Данные отклонения восстанавливались спустя 3 – 5 часов.

2.2.3 Определение острой токсичности комплексного средства Иралкон

Изменения поведенческих реакций и физиологических параметров со стороны органов дыхания как при применении Иралкона внутрь, так и внутримышечно, были аналогичны таковым при изучении параметров острой токсичности отдельных его компонентов, при этом установлена 100% сохранность животных. По массе тела видимых отличий между группами в динамике не выявлено.

Учитывая, что Иралкон в максимально допустимых дозах не вызывает гибели подопытных крыс, определить среднесмертельную дозу (LD_{50}) не представилось возможным. Ввиду чего средство относится к группе малотоксичных веществ и в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 по степени токсичности к IV классу опасности – вещества малоопасные.

2.2.4 Определение субхронической токсичности и кумулятивных свойств средства Иралкон

Результатами исследований установлено, что использование Иралкона в течение 28 суток в возрастающих дозах не оказывало выраженного токсического эффекта на организм белых крыс. В то же время на протяжении первых 16 суток эксперимента наблюдались незначительные отклонения в общем состоянии животных: беспокойство, агрессия в момент инокуляции средства, учащение дыхательных движений. Наблюдаемая клиническая картина исчезала спустя 20 минут после инъекций.

При определении массы тела крыс опытной группы в конце эксперимента отмечали снижение данного показателя по отношению к исходным величинам на 5,0%, тогда как у контрольных аналогов он увеличился на 14,5% при $p \leq 0,05$.

При патологоанатомическом вскрытии наблюдались незначительные изменения в макрокартине печени у животных опытной группы. При пальпации орган имел дряблую консистенцию, визуально просматривались очаги просветления в долях. В остальных органах выраженных изменений в макроструктуре не установлено.

2.2.5 Определение хронической токсичности

По результатам изучения хронической токсичности Иралкона на протяжении всего эксперимента (1 месяц) у крыс всех подопытных групп признаков интоксикации не наблюдалось, гибель животных отсутствовала.

При оценке динамики массы тела наибольший абсолютный прирост установлен в группе с наименьшей дозой средства, который составил 22,4%, между тем, наименьший прирост в 5,7% отмечен в группе с наибольшей дозой.

Изучение морфологического состава крови показало недостоверное уменьшение числа эритроцитов и уровня гемоглобина по сравнению с контролем в 3 опытной группе с одновременным увеличением количества лейкоцитов на 46,0% при $p \leq 0,05$.

При оценке биохимического статуса подопытных крыс наиболее выраженные отклонения отмечены по содержанию АсАт в первой и третьей опытных группах, где значения данного показателя были достоверно выше, чем у здоровых аналогов на 14,4 и 37,3% соответственно. В этих же группах установлено и повышение уровня АлАт на 24,0 и 77,2% при $p \leq 0,05$. Активность щелочной фосфатазы была наибольшей при введении Иралкона в максимальной дозе, где данный показатель был выше интактных значений на 24,2 % ($p \leq 0,05$).

2.2.6 Местно-раздражающее действие Иралкона

Исследованиями установлено, что Иралкон при однократном нанесении на кожные покровы не оказывал раздражающего эффекта. На выстриженных участках кожи крыс обеих групп отсутствовали признаки, характерные для раздражающего действия. Отечности, болевой реакции и утолщения кожной складки не отмечали.

При конъюнктивальной пробе изменений со стороны слизистых оболочек глаз как в момент нанесения средства, так и в течение всего экспериментального периода не выявлено. Отсутствие выделений, отека и гиперемии слизистых оболочек соответствовало 0 баллам по шкале оценки конъюнктивальной пробы.

2.2.7 Аллергизирующие свойства Иралкона

При учете результатов исследований в реакции общей анафилаксии путем предварительной сенсибилизации подопытных мышей аллергизирующие свойства у средства Иралкон не выявлены. Внутривенное введение испытуемого средства как в суммарно сенсибилизирующей дозе, так и в десять раз ее превышающей, не сопровождалось развитием анафилактического шока (таблица 1). При этом индекс по Wiegler оказался равным 0, что свидетельствовало об отсутствии реакции шока.

Таблица 1 – Результаты выявления аллергизирующих свойств в реакции общей анафилаксии

Группа	Доза при сенсибилизации, мл	Разрешающая доза, мл	Количество животных		Пало
			в начале	в конце	
Контроль самки	0,1	0,3	10	10	0
1 Опытная самки	0,01	0,03	10	10	0
2 Опытная самки	0,1	0,3	10	10	0
Контроль самцы	0,1	0,3	10	10	0
1 Опытная самцы	0,01	0,03	10	10	0
2 Опытная самцы	0,1	0,3	10	10	0

Аналогичный результат получен и в реакции активной кожной анафилаксии, где использование Иралкона в разрешающей дозе на пике иммунных реакций не приводило к увеличению размера «пуговки» в зоне инокуляции более 6 мм, что свидетельствовало об отрицательной реакции кожи на введенный препарат и характеризовало его как средство, не обладающее анафилактическими свойствами.

2.2.8 Эмбриотоксические и тератогенные свойства Иралкона

Анализ проведенных исследований показал, что внутримышечные инъекции средства на протяжении всей беременности не оказывало токсического влияния на организм подопытных животных (таблица 2).

Таблица 2 - 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	12,17±0,87
Число мест имплантации	10,17±0,34	10,67±0,37
Число плодов на одну самку:		
живых	9,17±0,18	9,28±0,77
мертвых	0	0
Предимплантационная смертность, %	13,31±5,1	13,44±3,66
Постимплантационная смертность, %	9,4±3,65	9,8±2,98
Общая эмбриональная смертность, %	22,31±5,18	22,61±4,14

Общее число плодов как в контрольной, так и в опытной группах находились на одном уровне, не имея внешних аномалий. При этом наблюдались единичные случаи изменений во внутренних органах, а именно: кровоизлияния в брюшную полость и полнокровие сосудов тела и предсердий, что является допустимым в эмбриональном развитии плода.

Возможное повреждающее действие разработанного средства на плоды в постнатальном периоде развития оценивали на потомстве, полученном от оставшейся части самок белых крыс (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели постнатального развития потомства белых крыс при использовании Иралкона

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Продолжительность беременности, сут	22,67±0,23	22,83±0,18
Количество новорожденных крысят в помете	9,17±0,52	9,83±0,82
Краниокаудальный размер при рождении, см	5,22±0,05	5,24±0,08
Масса тела, г		
- новорожденные	5,38±0,07	5,41±0,08
- 7 сут	10,28±0,34	10,09±0,30
- 14 сут	16,03±0,31	16,84±0,34
- 21 сут	26,0±0,46	26,27±0,35
- 28 сут	39,33±0,59	39,17±0,51
Срок отлипания ушной раковины, сут	3,18±0,15	3,39±0,14
Срок опушения, сут	5,07±0,16	5,31±0,18
Срок прорезывания резцов, сут	8,48±0,31	8,34±0,26
Открытие глаз, сут	15,03±0,28	14,75±0,21
Постнатальная смертность за период наблюдения, %	0,27±0,19	0,34±0,20

Как видно из таблицы, значения всех тестируемых показателей были равнозначными, не имея достоверных различий. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии эмбриотоксических свойств у средства Иралкон.

2.2.9 Изучение противовоспалительных свойств средства Иралкон

Исследованиями установлено, что формалин индуцированное повреждение тканей лап у крыс сопровождалось формированием воспалительного отека, при этом пик увеличения объема лап наблюдался спустя 24 часа после инокуляции флогогена, прирост объема пораженной конечности по сравнению с исходными данными в контроле составил 66,0%, а в опытных группах 54,5 и 56,3% соответственно.

На 3 сутки эксперимента показатели отека лап у крыс контрольной группы находились на прежнем уровне, тогда как в обеих опытных группах ингибирование отека относительно значений группы контроля составило в среднем 13,0%.

На 5 сутки опыта объем лапок у крыс контрольной группы уменьшился, но незначительно и составлял 0,51 см. Между тем, аналогичные показатели у группы животных, получавших Иралкон были ниже контроля на 11,8%, а в группе с использованием диклофенака натрия на 15,6%.

В конце опыта, на 11 сутки, показатель отека лап у крыс контрольной группы достиг своих наименьших значений и составил 0,4 см, но, тем не менее, он превышал исходные промеры на 21,0%. У животных опытных

групп, которым использовали испытуемые средства, показатели прироста объема конечностей достигли своих наименьших значений и сравнивались с исходными данными.

При расчете показателей прироста объема конечностей и торможения воспалительной реакции, наименьшие их значения отмечены в группе с использованием средства Иралкон (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели прироста объема конечностей и торможения воспаления в динамике (n=8)

Группа животных	Прирост объема, %			Торможение воспаления, %		
	72 часа	5 сутки	11 сутки	72 часа	5 сутки	11 сутки
Интактная	-	-	-	-	-	-
Контроль	63,6 %	54,5 %	21 %	-	-	-
1 Опытная	45,5 %	36,4 %	6,1 %	28,5 %	33,2 %	70,9 %
2 Опытная	43,8 %	34,4 %	9,3 %	31,1 %	36,9 %	55,7 %

При анализе морфологического состава крови установлено, что у животных всех групп до включения их в эксперимент, количество лейкоцитов находилось на одном уровне, не имея достоверных различий (рисунок 1).

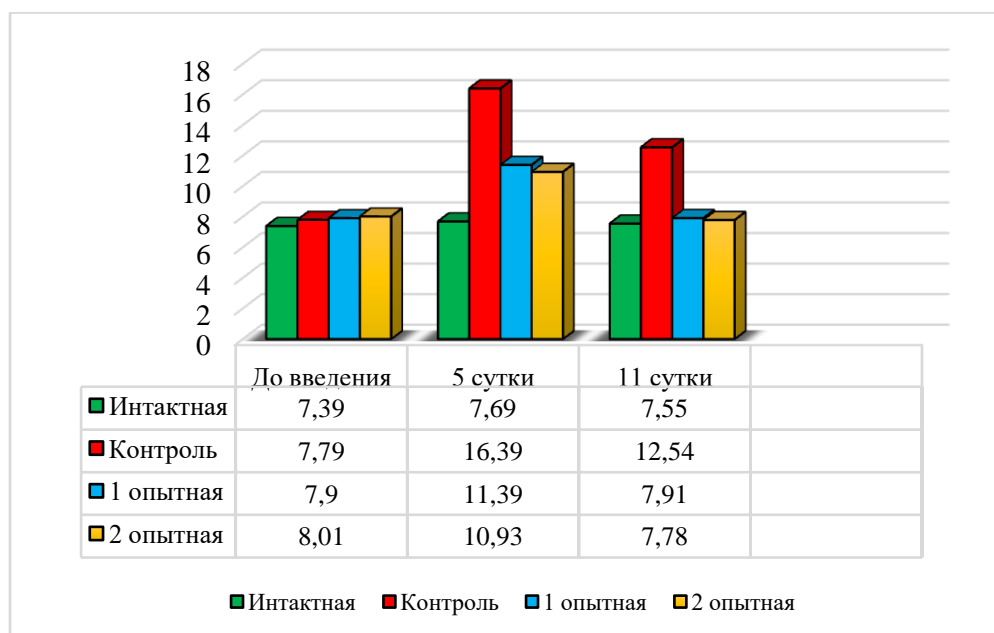


Рисунок 1 - Динамика лейкоцитов крови белых крыс при использовании средства Иралкон

На 5 сутки опыта у крыс контрольной и опытных групп наблюдался выраженный лейкоцитоз с увеличением числа белых клеток крови в 2; 1,5 и 1,4 раза соответственно ($p \leq 0,05$). Для лейкограммы животных, как в контроле, так и опытных групп было характерно появление метамиелоцитов, а также достоверное увеличение палочкоядерных нейтрофилов, число которых было

выше, чем у интактных аналогов на 78,4; 31,7; 54,1% соответственно. Одновременно повреждение тканей сопровождалось увеличением в периферической крови таких мононуклеаров, как моноциты. Их содержание было выше по отношению к аналогичным показателям интактных животных в контрольной, первой и второй опытных группах в 2,9; 1,6; 1,7 раз соответственно при $p \leq 0,05$.

В конце эксперимента (11 сутки) наблюдали снижение количества лейкоцитов в опытных группах до физиологической нормы, при этом, у контрольных аналогов число лейкоцитов также снизилось, но было выше интактных значений на 66,0% при $p \leq 0,05$. В гемограмме контрольных животных отмечали наличие юных нейтрофилов, общая доля которых в мазках крови составила $0,88 \pm 0,24$ при отсутствии таковых у животных, подвергшихся лечению. Количество палочкоядерных нейтрофилов в опыте были близки к показателям интактной группы. Установлено повышение числа моноцитов у крыс контрольной группы при $p \leq 0,05$. Аналогичные изменения по их содержанию отмечали и у опытных животных, однако, моноцитоз был менее выражен.

2.3 Изучение противоязвенной активности Иралкона

Исследованиями установлено, что применение Иралкона в виде инъекций крысам опытной группы способствовало регенерации поврежденных тканей слизистой желудка.

Так, уже на 5 сутки эксперимента количество крупных язв было достоверно ниже контрольных значений в 4 раза, а мелких в 2,3. Данная картина изменений прослеживалась лишь у 80% животных, тогда как в контроле наличие язвенных поражений установлено у 100 % крыс. Показатель противоязвенной активности в контрольной группе составил 1 ед., в опытной – 3,7 ед., что свидетельствовало об эффективности разработанного средства.

На 10 сутки после введения ульцерогена у животных опытной группы отсутствовали повреждения слизистой, и на месте язв были сформированы рубцы, свидетельствующие о регенерации поврежденного эпителия. Между тем, у крыс контрольной группы на слизистой обнаруживались язвы в 90% случаях, из них у каждой особи отмечено наличие $1,0 \pm 0,35$ крупных и $1,6 \pm 0,27$ мелких язв. Индекс Паулса составил 2,34%, тогда как в опыте данный показатель определить не представилось возможным, ввиду отсутствия язвенных поражений.

Процесс образования язв характеризовался изменением морфологического состава крови у подопытных животных, что сопровождалось явлениями, характерными для процессов анемии и воспаления. Подтверждением этого является снижение количества эритроцитов на 36,3% и содержания гемоглобина на 20,5% в опыте, по отношению к контрольным значениям при $p \leq 0,05$ (таблица 5).

Таблица 5 – Гематологические показатели крови белых крыс при экспериментальной язве желудка на 10 сутки опыта ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель		Группа		
		Интактная	Контрольная	Опытная
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$		$7,5 \pm 0,23$	$4,78 \pm 0,34^*$	$6,88 \pm 0,29$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$		$9,12 \pm 0,16$	$15,04 \pm 0,19^*$	$10,04 \pm 0,29$
Гемоглобин, г/л		$114,8 \pm 3,44$	$91,2 \pm 2,41^*$	$105,6 \pm 3,56$
СОЭ, мм/час		$2,28 \pm 0,21$	$4,14 \pm 0,19^*$	$2,44 \pm 0,19$
Лейкоцитарная формула, %				
Эозинофилы		$1,48 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,09$
Нейтрофилы	Юные	-	$1,36 \pm 0,11$	-
	Палочкоядерные	$3,59 \pm 1,24$	$22,94 \pm 1,79^*$	$5,7 \pm 1,22$
	Сегментоядерные	$23,8 \pm 1,04$	$14,48 \pm 0,71^*$	$25,36 \pm 1,86$
Лимфоциты		$67,18 \pm 1,07$	$54,35 \pm 1,16^*$	$64,04 \pm 1,05$
Моноциты		$3,95 \pm 0,13$	$5,52 \pm 0,11^*$	$3,6 \pm 0,15$

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

Воспаление у животных контрольной группы сопровождалось ускорением СОЭ в 1,8 раз, а также увеличением числа лейкоцитов на 64,9% при $p \leq 0,05$. Наравне с этим отмечено появление в крови метамиелоцитов и достоверное увеличение палочкоядерных нейтрофилов в 6,4 раза. Подтверждением неполного выздоровления крыс контрольной группы являлся моноцитоз, который сопровождался достоверным увеличением данного типа клеток по сравнению с аналогичными представителями клеток интактных животных на 39,7%. У животных, получавших средство Иралкон, изменения морфологического состава крови носили недостоверный характер.

2.3.1 Темпы роста молодняка белых крыс в зависимости от дозы

Исследованиями установлено, что применение Иралкона в максимальной дозе (10,0 мл/кг) не оказывал особого роста – стимулирующего эффекта: абсолютный прирост за весь период наблюдения был ниже, чем у контрольных аналогов на 7,8%. В то же время, использование средства в условно терапевтической дозе (2,0 мл/кг), наоборот, способствовало стимуляции роста подопытных животных. Так, абсолютный прирост увеличился на 31,2% ($p \leq 0,05$), среднесуточный прирост – в 1,6 раза, а разница по относительному приросту составила – 23,3%. Аналогичный эффект отмечен и в группе с применением средства в наименьшей дозе (0,4 мл/кг), где абсолютный прирост был выше на 23,3% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольными значениями (рисунок 2).

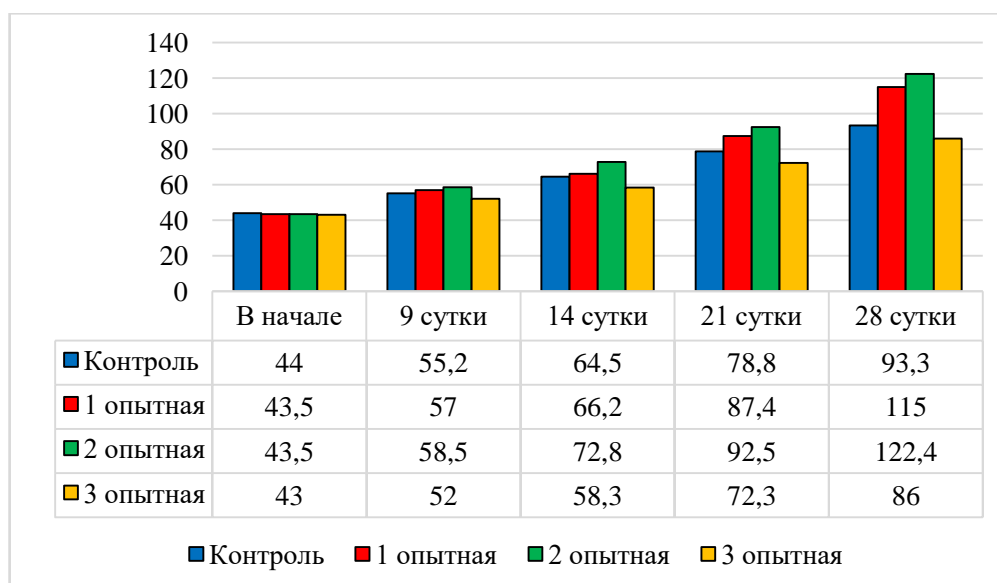


Рисунок 2 - Динамика массы тела лабораторных животных в зависимости от дозы

При анализе морфологического состава крови отмечено увеличение количества эритроцитов в первой опытной группе на 11,7%, во второй на 17,4% и в третьей 4,2% по сравнению с контролем при $p \geq 0,05$. Незначительное увеличение числа эритроцитов отразилось и на содержании уровня гемоглобина, который также превосходил показатели контрольных животных на 6,7%, 8,3% и 4,0% соответственно, однако, разница между сравниваемыми значениями была не достоверной.

2.3.2 Влияние Иралкона на организм телят с признаками постнатальной незрелости

При оценке общего физиологического состояния животных в начале эксперимента установлено, что температура тела телят-гипотрофиков была ниже, чем у здорового молодняка в среднем на 1 - 1,5 °С, частота сердечных сокращений, наоборот, была выше на 30,8% в контроле и на 29,2% в опыте при $p \leq 0,05$. Отмечали и достоверное увеличение числа дыхательных движений у больных телят по сравнению со здоровыми в 2,4 раза.

В конце исследований (91 сутки) в группе с использованием Иралкона все клинические показатели имели равнозначные цифровые значения с таковыми у нормотрофиков. В то же время для телят контрольной группы была характерна тахикардия с достоверным увеличением числа сердечных сокращений, отмечали тахипноэ. Масса тела интактных животных составляла $34,6 \pm 1,75$ кг при аналогичных показателях у больных телят $23,6 \pm 1,86$ - $24,4 \pm 2,31$ кг.

Использование Иралкона в качестве корригирующего средства способствовало увеличению массы тела телят опытной группы. В среднем, за весь период наблюдений абсолютный прирост живой массы по группе составил 54,0 кг, что было ниже, чем у интактных аналогов на 12,5%. В то же время контрольные телята уступали по данному показателю нормотрофикам на 25,8% (рисунок 3).

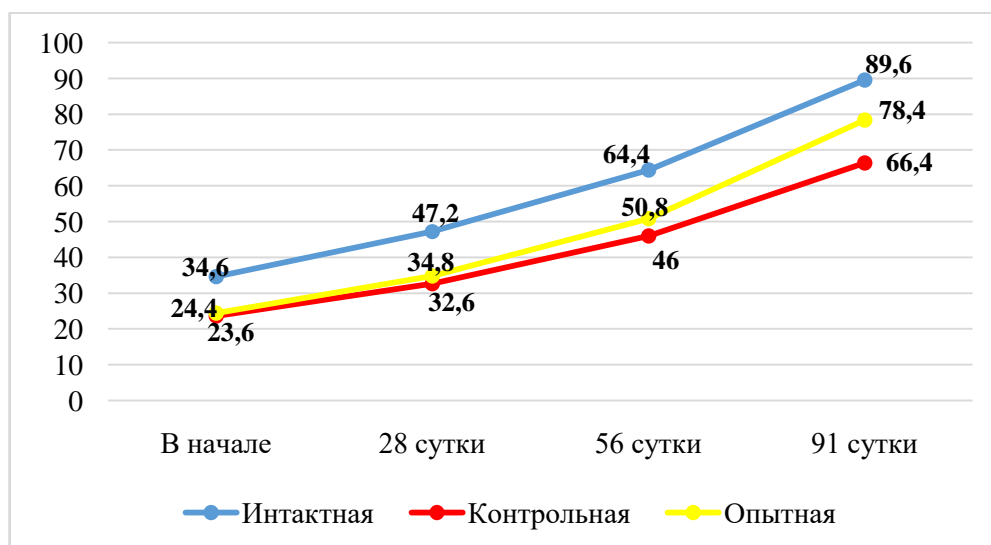


Рисунок 3 - Динамика массы тела телят при применении Иралкона

Показатели среднесуточного прироста были также выше у молодняка, которым использовали средство Иралкон. В группе контрольных животных при отсутствии лечения данный показатель оставался на достоверно низком уровне.

В опытной группе по мере увеличения темпов роста телят отмечали изменения и со стороны морфологических и биохимических показателей крови. Установлено, что средство способствовало увеличению содержания клеток красной крови на 10,2%, гемоглобина на 20,2%, общего белка на 12,3%, кальция на 10,5% и фосфора на 37,9% по сравнению с аналогичными показателями контрольных телят, значения которых оставались на уровне исходных величин.

2.3.3 Экономическая эффективность применения средства Иралкон при гипотрофии телят

В результате экономического анализа применения средства Иралкон в производственном опыте при затратах на проведение ветеринарных мероприятий в сумме 1015,18 руб., ущерб, предотвращенный в результате применения препарата составил 3773 руб., дополнительная стоимость, полученная за счет увеличения прироста живой массы телят – 67,34 руб., экономический эффект – 2825,16 руб., экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила – 2,78 руб.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана технология получения жидкой лекарственной формы из прополиса и растительного сырья для парентерального применения. Иралкон представляет собой комплексное средство, полученное из прополиса и пиролизатов коры ивы белой и тысячелистника обыкновенного с их последующим кислотным гидролизом, который включает в себя алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, соединения терпенового ряда, фенольные соединения, органические кислоты, а также макро- и микроэлементы.

2. Иралкон малотоксичен для теплокровных животных при парентеральном и пероральном введении в дозах до 25 мл/кг массы тела. ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ не установлены, и в соответствии с классификацией химических соединений по ГОСТу 12.1.007 – 76 относится к IV классу опасности – вещества малотоксичные. Средство не обладает субхронической, хронической, раздражающим, аллергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действиями.

3. Доклиническими исследованиями установлено, что Иралкон обладает выраженным противовоспалительным эффектом при использовании его трехкратно, через каждые 48 часов в дозе 1,5 мл/ кг массы тела. При оценке величины воспалительного повреждения установлено торможение воспалительной реакции по сравнению с контрольными значениями на 70,9%. Противовоспалительная активность подтверждена на модели «диклофенаковой язвы» слизистых оболочек желудка. Доказано, что применение средства в дозе 1,25 мл/кг живой массы способствует выздоровлению животных на 10 сутки эксперимента при наличии язв у контрольных аналогов.

4. Внутримышечные инъекции Иралкона молодняку белых крыс трехкратно через каждые 48 часов в дозе 2,0 мл/кг массы тела увеличивают показатели среднесуточного прироста в 1,6 раза, а абсолютного прироста на 31,2%.

5. Иралкон эффективен при лечении телят-гипотрофиков. Использование средства животным с признаками постнатальной незрелости улучшает общее физиологическое состояние, повышает показатели абсолютного прироста на 18,1%. Средство способствует увеличению содержания эритроцитов в крови на 10,2%, гемоглобина на 20,2%, общего белка на 12,3%, кальция на 10,5% и фосфора на 37,9% по сравнению с аналогичными показателями контрольных телят.

6. В результате экономического анализа применения средства Иралкон в производственном опыте экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила – 2,78 руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Результаты исследований рекомендуется использовать при разработке лекарственных средств из прополиса и растительного сырья.

2. Результаты исследований легли в основу Временных ветеринарных правил по применению комплексного средства Иралкон при гипотрофии телят, утвержденной на научно-техническом совете ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ.

3. Комплексное средство Иралкон рекомендуется использовать при гипотрофии телят внутримышечно, пятикратно, один раз в сутки, через каждые 48 часов в дозе 0,4 мл/кг массы тела.

4. Полученные результаты рекомендуется использовать на курсах повышения квалификации зоо- и ветеринарных специалистов, при чтении лекций и проведении практических занятий по фармакологии, токсикологии, а

также внутренним незаразным болезням сельскохозяйственных животных в профильных ВУЗах.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в научных журнал, рецензируемых ВАК РФ:

1. Конакова, И.А. Фармакологические свойства прополиса и его применение в ветеринарии / И.А. Конакова, Ф.А. Медетханов // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.235 (III). - С.100 - 104.
2. Конакова, И.А. Изучение алергизирующих и местно-раздражающих свойств средства на основе продукта пчеловодства / И.А. Конакова, Ф.А. Медетханов // Аграрный научный журнал. – 2019. №2. – С. 30 – 33.
3. Конакова, И.А. Использование средства Иралкон при экспериментальной язве желудка / И.А. Конакова // Ученые записки КГАВМ. – 2020. – Т.243 (III). – С. 127 – 131.
4. Медетханов, Ф.А. Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья / Ф.А. Медетханов, Ю.В. Ларина, К.В. Муравьева, Д.П. Хадеев, И.А. Конакова // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.236 (IV). С.130-135.

Публикации, в изданиях, включенных в реферативную базу данных Web of Science:

5. Medetkhanov F.A. Comparative assessment of the parameters of acute toxicity of natural products / F.A. Medetkhanov, K.V. Muravyova, D.P. Khadeev, I.A. Konakova, E.S. Yarullina // BIO Web Conf. – 2020. - Vol.17. – 5 p.

Статьи и тезисы докладов в других изданиях:

6. Медетханов, Ф.А Изучение возможного использования вторичного сырья продуктов пчеловодства в ветеринарной практике с целью повышения продуктивности животных / Ф.А. Медетханов, И.А. Конакова // Сборник II Всероссийской (национальной) научной конференции «Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий» - Новосибирск. – 2017. – С. 379 - 382.
7. Konakova, I.A. Influence of secondary raw material of beekeeping foods on indicators of growth and development of experimental animals / I. A. Konakova, F.A. Medetkhanov // Danish Scientific Journal (DSJ), Kobenhavn. - 2017. – P. 63 - 65.
8. Медетханов, Ф.А. Лечебные свойства прополиса и его применение в животноводстве / Ф.А. Медетханов, И.А. Конакова, Ю.В. Ларина // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК»,

посвященной 145-летию Академии, Казань 30 мая 2018 года. – 2018. – С. 98 - 103.

9. Конакова, И.А. Показатели роста и развития лабораторных животных при применении средства на основе продукта пчеловодства в зависимости от дозы / И.А. Конакова, Ф.А. Медетханов, З.Г. Чурина // Вестник науки. Сборник статей по материалам IX Международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике» конференции, Барнаул 23 июня 2018г. - В 3 ч. Ч.2 / – Уфа: Изд. Дендра, 2018. – С. 9 -14.

10. Конакова, И.А. Изучение противовоспалительной активности средства на основе продукта пчеловодства / И.А. Конакова // Сборник материалов международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК» - Казань. – 2019. – С.58 – 60.

11. Медетханов, Ф.А. Оценка токсикологических свойств средств природного происхождения / Ф.А. Медетханов, К.В. Муравьева, Д.П. Хадеев, И.А. Конакова, Э.С. Яруллина // Научные труды Международной научно-практической конференции «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: Технологии, Инновации, Рынки, Кадры» посвященной 100-летию аграрной науки, образования и просвещения в Среднем Поволжье, Самара-Казань 13-14 ноября 2019 г. – С. 492 - 498.

12. Медетханов, Ф.А. Рост и развитие телят с признаками постнатальной незрелости при использовании комплексного средства на основе природных компонентов / Ф.А. Медетханов, М.И. Гилемханов, И.А. Конакова // Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины: Материалы международной научно-практической конференции, пос. Молодёжный: Иркутский ГАУ. 18 - 19 июня 2020 г. – С. 97 - 107.