

ЯРУЛЛИНА ЭЛЬМИРА СЕРГЕЕВНА

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО
СРЕДСТВА БРОНХЕЛП И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ
БРОНХОПНЕВМОНИИ 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:

Савинков Алексей Владимирович
доктор ветеринарных наук, доцент,
заведующий кафедрой «Эпизоотология,
патология и фармакология» ФГБОУ ВО
«Самарский государственный аграрный
университет»

Альдяков Алексей Владимирович
кандидат ветеринарных наук, доцент
кафедры «Морфология, акушерство и
терапия» ФГБОУ ВО «Чувашский
государственный аграрный университет»

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Кубанский государственный
аграрный университет имени
И.Т. Трубилина»

Защита диссертации состоится «29» декабря 2020 г. в 13⁰⁰ 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. и 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. Современный этап развития животноводства, его интенсификация требует иных методов ветеринарной работы и способов лечения и профилактики болезней животных.

Необходимо по-новому решать вопросы ветеринарного обслуживания животноводческих хозяйств промышленного типа, комплектовать их здоровым поголовьем, что обязывает ветеринарных специалистов повысить уровень организации ветеринарного дела, обратив особое внимание на проведение профилактических, противоэпизоотических, ветеринарно-санитарных мероприятий, предупреждение заноса заразных и возникновения незаразных болезней.

Нарушения технологии кормления, обеспечение животных недоброкачественными кормами, нарушения условий содержания, становятся частой причиной рождения неполноценного, ослабленного молодняка, которые подвержены заболеваниям органов пищеварения и дыхательной системы. Наиболее часто указанным болезням подвержен молодняк крупного рогатого скота (Ф.П. Петрянкин и др., 1994; Ф.П. Петрянкин, Н.К. Кирилов, 2004).

К числу респираторных заболеваний, получивших наибольшее распространение в скотоводческих хозяйствах, относится бронхопневмония телят. У переболевшего молодняка задерживается рост, развитие, снижается окупаемость корма, зачастую животные становятся непригодными для дальнейшего использования из-за частых рецидивов болезни (А.В. Альдяков, С.Д. Назаров, 2017).

Патогенез бронхопневмонии отличается сложностью и многообразием. В связи с этим комплексное лечение животных требует значительного набора современных лекарственных средств. Традиционные методы лечения бронхопневмонии часто малоэффективны, что приводит к затягиванию периода выздоровления. В связи с этим включение в традиционную терапию препаратов природного происхождения, обладающих широким спектром действия, может быть с врачебной точки зрения обосновано. Их преимущество, в сравнении со многими синтетическими средствами, заключается в том, что в них содержатся различные биоактиваторы обменных процессов, которые действуют на организм животного комплексно. Для препаратов природного происхождения характерны также мягкость действия и минимальность побочных явлений и осложнений. Также важно знать, что биологически активные компоненты растительных средств более родственны животному организму, чем синтетические препараты (И.Р. Фазулзянов, 2012; М.А. Багманов и др, 2012; Ф.А. Медетханов, 2015).

Исходя из этого, поиск новых средств на основе растительного сырья для лечения бронхопневмонии у телят, остается весьма актуальным.

Степень разработанности проблемы. Ветеринарная медицина располагает большим арсеналом лекарственных средств, а также способами и методами лечения болезней органов дыхания, однако в большинстве случаев на практике все мероприятия по рассматриваемой проблеме сводятся к

использованию антибактериальных средств. Чрезмерное и нерациональное применение антибиотиков сопровождается повышением резистентности микроорганизмов и грибов (В.Е. Абрамов, 2017), развиваются токсические реакции (С.В. Шабунин, 2015), подавляются гуморальные и клеточные факторы иммунной защиты организма (В.Н. Титов, 2004; А.В. Мифтахутдинов А.В., 2007); нарушается витаминный обмен (Е.С. Воронин и др., 2002).

Выходом из сложившейся ситуации является постоянный синтез новых химиотерапевтических средств с выраженной антибактериальной активностью (С.В. Шабунин, 2015), использование комплексных препаратов (А.В. Чирков, А.В. Ермолин 1996; В.Д. Соколов, П.Б. Должанов 2002; В.М. Аксенова, С.В. Гурова, Н.Б. Никулина 2006), или поиск средств природного происхождения, в том числе растительных средств, имеющих высокую терапевтическую эффективность и отсутствие побочных эффектов (Т.А. Гончарова, 1997; Бирюков И.В. 2005; И.В. Шарыгин, Ю.С. Шагиахметов, 2005; Медетханов Ф.А. 2015). Всё вышеизложенное послужило основанием для выбора представленной темы.

Цель и задачи исследований. Основная цель работы – разработать и внедрить в практику ветеринарии комплексное средство на основе растительного сырья для использования в скотоводстве при бронхопневмонии телят. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

1. Обосновать компонентный состав комплексного средства Бронхелп и изучить его физико-химические свойства.
2. Установить параметры общетоксических свойств и специфической токсичности комплексного средства Бронхелп для теплокровных животных в доклинических исследованиях.
3. Определить основные фармакологические свойства средства Бронхелп с установлением доз и способов применения животным.
4. Изучить терапевтическую эффективность средства Бронхелп при лечении телят, больных бронхопневмонией.
5. Рассчитать экономическую эффективность комплексного средства Бронхелп при лечении телят, больных бронхопневмонией.

Научная новизна работы. На основе растительного сырья (тысячелистник обыкновенный, тополь черный) и раствора Бефунгин впервые разработано комплексное средство Бронхелп для парентерального применения при бронхопневмонии телят.

В опытах на лабораторных животных проведены доклинические исследования по установлению класса опасности, определены основные фармакологические свойства. Бронхелп не оказывает отрицательного влияния на организм теплокровных животных при многократных внутримышечных инъекциях, не обладает кумулятивными, местно-раздражающими, алергизирующими, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами. По результатам многочисленных исследований средство в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 отнесено к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

Экспериментально, на модели медикаментозной язвы слизистой оболочки желудка у крыс, показана выраженная противоязвенная и противовоспалительная активности разработанного средства. Апробирована лечебная эффективность Бронхелп в условиях производства в опытах на телятах, больных бронхопневмонией.

На основе научно-хозяйственного опыта разработаны временные ветеринарные правила по применению средства Бронхелп при бронхопневмонии телят.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость проведенных исследований заключается в том, что полученные результаты позволили расширить и дополнить сведения по применению тысячелистника обыкновенного, тополя черного и Бефунгина в ветеринарии, в частности использования их в комплексном лечении бронхопневмонии телят. Наравне с этим, полученные результаты служат основой для дальнейших работ в этом направлении.

Для практической ветеринарии предложено комплексное средство Бронхелп с выраженным противовоспалительным действием. Практическая ценность подтверждена:

1. Результатами многочисленных доклинических и производственных испытаний средства Бронхелп.
2. Временными ветеринарными правилами по применению средства из растительного сырья Бронхелп при бронхопневмонии телят.
3. Полученные результаты рекомендованы к использованию в учебном процессе ВУЗ ветеринарного профиля по дисциплинам: «Ветеринарная фармакология», «Ветеринарная токсикология», «Ветеринарная фармация» и «Внутренние незаразные болезни животных».

Методология и методы исследований. Методологические подходы исследований осуществлены с учетом актуальности рассматриваемой проблемы, исходя из чего были определены основная цель и задачи диссертационной работы, использованы адекватные приемы и доступные методы исследований.

В основу диссертационной работы легли результаты экспериментальных данных, полученных путем искусственного воспроизведения различных моделей патологических процессов на лабораторных животных в условиях вивария ФГБОУ ВО Казанской ГАВМ, а также материалы по результатам лечения молодняка крупного рогатого скота, больных бронхопневмонией, в хозяйствах Республики Татарстан.

Для реализации поставленных задач и достижения основной цели использовались физические, химические, физиологические, токсикологические, фармакологические, клинические, морфо-биохимические, математические и статистические методы исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Бронхелп – новое комплексное средство для ветеринарной медицины, полученное путем специальных приемов из травы тысячелистника, коры тополя черного и раствора Бефунгин.

2. Бронхелп не обладает общетоксическими (острая, хроническая, субхроническая токсичности) и специфическими видами токсичности (местно-раздражающим, аллергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами) и согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу опасности – малоопасные химические вещества.

3. На модели диклофенаковой язвы слизистой оболочки желудка у крыс установлены противоязвенные и противовоспалительные свойства комплексного средства Бронхелп.

4. Использование средства Бронхелп в комплексном лечении молодняка крупного рогатого скота, больных бронхопневмонией сокращает сроки лечения, нормализует морфо-биохимический состав крови.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных данных, основных положений, научных выводов обоснована большим объемом доклинических и клинических исследований, выполненных на сертифицированном оборудовании и достаточно широким спектром методических приемов, а также результатами статистической обработки цифрового материала.

Материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на заседаниях научно-технического и ученого Советов ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ (Казань, 2017 – 2020 гг.); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века» посвященной 145-летию ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ» (Казань, 2018); Всероссийском конкурсе на лучшую работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ РФ по номинации «Ветеринарные науки» I и II этапы (Казань, 2018); Всероссийском конкурсе на лучшую работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Министерства сельского хозяйства Российской Федерации в номинации «Ветеринарные науки» III этап (Ставрополь, 2018); Всероссийском конкурсе на лучшую работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России в номинации «Ветеринарные науки» (Москва, 2018); 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, 2019); Международной научно-практической конференции «Современному АПК – эффективные технологии», посвященной 90-летию доктора сельскохозяйственных наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, почетного работника высшего профессионального образования Российской Федерации Валентины Михайловны Макаровой (Ижевск, 2019); Международной научно-практической конференции

«Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины», посвященной 20-летию создания кафедры специальных ветеринарных дисциплин Иркутского ГАУ (Иркутск, 2020).

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации и 1 работа в журнале, входящем в международную базу данных Web of Science.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 150 страницах стандартного компьютерного текста, состоит из разделов: введение, обзор литературы, основная часть, заключение, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы и приложения. Список литературы включает 230 источников, в том числе 33 – иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 17 рисунками.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, в период с 2017 по 2020 годы. Производственные испытания осуществлялись в скотоводческих хозяйствах Высокогорского, Заинского, Лаишевского и Чистопольского районов РТ.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены согласно требованиям к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов, и, в соответствии с Директивой 2010/63/EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (Санкт-Петербург, 2012).

Объектом исследования настоящей работы явилось средство Бронхелп, полученное из природных компонентов. Средство разработано на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ. Растительное сырье получено с учетом сроков вегетации в Лаишевском, Советском и Высокогорском районах Республики Татарстан.

Доклинические испытания безопасности и фармакологической активности комплексного средства Бронхелп выполнены на клинически здоровых аутбредных белых мышах, белых крысах, беспородных кроликах белой масти, в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Р.У. Хабриев, 2005) и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (А.Н. Миронов, 2012). Изучению были подвергнуты параметры общетоксического действия: острая и хроническая токсичности, кумулятивные свойства, специфические виды токсичности: местно-раздражающее, алергизирующее, эмбриотоксическое и тератогенное действия. Для определения фармакологической активности средства Бронхелп были

изучены и установлены противоязвенные и противовоспалительные свойства на модели диклофенаковой язвы.

Параметры токсичности как отдельных компонентов, так и самого средства Бронхелп в остром опыте при однократном пероральном и внутримышечном введении определены на 120 беспородных самках и самцах белых мышей с массой тела 18-22 г и 50 аутбредных разнополых белых крысах с массой тела 230-270 г. Испытуемые средства вводили животным в максимально допустимых дозах после предварительной пищевой депривации: мышам – 0,5 мл, крысам – 5,0-6,0 мл. Для доставки средств внутрь использовали атравматичные зонды различных диаметров в зависимости от вида животного. Внутримышечные введения осуществляли с помощью одноразовых стерильных шприцев с объемами для растворов от 1,0 до 10,0 см³. За состоянием животных вели наблюдения на протяжении 14 суток, причем в течение первых 6 часов непрерывно. Также учитывали общее состояние животных, реакцию на введение, клинические признаки интоксикации, весовые показатели, результаты вскрытия, летальность.

После установления класса опасности определяли способность средства к кумуляции. Исследования проведены на 18 беспородных белых крысах с живой массой 180-220 г, разделенных на равноценные опытную и контрольную группы. Животные опытной группы получали внутримышечно Бронхелп в дозе 1/10 от максимально использованной в остром опыте, которую через каждые последующие четверо суток увеличивали в 1,5 раза. Вторая группа по аналогичной схеме получала стерильный изотонический раствор хлорида натрия. Опыт длился 28 суток. У животных учитывали общеклиническое состояние, поведенческие реакции, возможные признаки интоксикации, патологоанатомическую картину внутренних органов при вскрытии.

Заключительный этап изучения общетоксических свойств был завершён хроническим опытом на 46 крысах (170,0-190,0 г), распределенных в 5 групп: интактная (6 крыс), контрольная и 3 опытные по 10 животных в каждой. Бронхелп вводили внутримышечно в течение 30 суток (5 дней в неделю) в дозах: первой опытной – 4 мл/кг массы тела (1/5 от максимально использованной в остром опыте), второй опытной – 2,0 мл/кг (1/10) и в третьей – 1,0 мл/кг (1/20), крысам группы контроля аналогично инокулировали стерильный физиологический раствор в дозе 1,0 мл/кг массы тела, а интактные ничего не получали. Для оценки токсических свойств следили за общеклиническим состоянием, проводили взвешивание животных, изучали морфологический и биохимический состав крови. Кровь у крыс для общего анализа отнимали из боковой вены хвоста, а для определения биохимических показателей животных вводили в состояние наркоза при помощи эфира диэтилового, после чего нарушали целостность тканей и сосудов в области яремного желоба, собирали жидкую соединительную ткань объемом в 5,0 мл в стерильные пробирки. Морфологический состав крови изучали по общепринятым методикам (И.П. Кондрахин, 2004), а показатели биохимического состава – на биохимическом анализаторе Urit - 320 в лечебно–

консультационном центре Казанской ГАВМ. Все процедуры проводили в утренние часы до кормления животных.

Для изучения параметров специфической токсичности средства Бронхелп были проведены исследования по определению местно-раздражающих, аллергизирующих, эмбриотоксических и тератогенных свойств.

Местно-раздражающие свойства в первой серии опытов были изучены на желудках белых крыс. В опыте использовали 16 половозрелых беспородных белых крыс обоего пола разделенных на опытную и контрольную группы с равным числом животных в каждой. Животным опытной группы после 24-часовой пищевой депривации задавали внутрь 1,0 мл средства Бронхелп, а контрольным аналогично дистиллированную воду. Часть крыс подвергали с соблюдением правил по этическому отношению к позвоночным животным, эвтаназии, через пять часов после затравки, а остальных животных аналогично усыпляли спустя 24 часа после начала опыта. Местные реакции оценивали по состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Во второй серии опытов местно-раздражающие свойства изучены методом накожных аппликаций. Опыты проведены на 16 разнополых половозрелых белых крысах разделенных на опытную и контрольную по принципу аналогов. Животным обеих групп на боковой поверхности спины после предварительной депиляции делали аппликации с помощью ватно-марлевого тампона, в опытной смоченной средством Бронхелп, а контрольной дистиллированной водой. Спустя 4 часа тампоны удаляли и оценивали состояние кожных покровов путем визуального осмотра и инструментальным способом измеряя толщину кожной складки с помощью штангенциркуля, сразу после удаления тампонов, а в последующие сроки спустя 24 час и в динамике в течение 14 суток.

Местно-раздражающие свойства Бронхелп в третьей серии опытов изучены методом накожной аппликации на 4-х беспородных кроликах-самцах светлой масти, с массой тела 2,5-3 кг, у которых за сутки до опыта выстригали волос размером 5х5 по обе стороны позвоночника. На одну из выбритых участков наносили с помощью ватно-марлевого тампона раствор испытуемого средства, а на противоположную сторону – дистиллированную воду. Спустя 5 часов тампоны удаляли и оценивали состояние кожного покрова.

В заключительной серии опытов местно-раздражающие свойства изучены на 4 интактных кроликах методом конъюнктивальной пробы. Животным в конъюнктивальный мешок одного из глаз вносили одну каплю средства Бронхелп, а в противоположный глаз такое количество воды для инъекций, после чего слегка надавливая пальцем прижимали веко к глазному яблоку в области слезного-носового канала в течение одной минуты. Палец убирали и следили за состоянием конъюнктивы, раздвигая веки. Осмотр проводили сразу в первые минуты после контакта средства со слизистыми на протяжении 5 часов, а в последующие сроки один раз в сутки на протяжении 14 суток.

Аллергизирующие свойства Бронхелп изучали на 8 беспородных белых кроликах (2,5-3 кг), которым на выстриженный участок кожи площадью 25 см²

в течении 15 суток наносили Бронхелп в дозе 0,1 мл. На пике иммунных реакций использовали его разрешающую дозу и выявляли возможные аллергизирующие свойства. Читку реакций для установления аллергий немедленного типов проводили в течение первых 2-х часов, а замедленного типа спустя 24-48 часов после нанесения средства в разрешающей дозе.

Репродуктивные свойства Бронхелп изучали на 24 аутбредных белых крысах-самках, распределенных на контрольную и опытную группы. Крысам опытной группы с 1-го по 19 сут беременности вводили Бронхелп внутримышечно в дозе 2,0 мл/кг, животным контроля аналогично стерильный физиологический раствор. Результаты учитывали у части крыс на 20 сутки после эвтаназии, другую часть оставляли до естественных родов. Эмбриотоксичность оценивали на 20 сутки с учетом таких показателей как: число живых и мертвых плодов в рогах матки, число желтых тел, мест имплантации на самку, общее количество плодов у каждой самки, пред- и постимплантационную гибель эмбрионов и общую эмбриональную смертность, массу и длину плода, половую принадлежность, число и характер аномалий. А при естественных родах изучали протекание беременности, включая её длительность, число детенышей в помете, массу тела новорожденных крысят, опущение, прозрение, сроки отлипания ушной раковины, число погибших в постнатальном периоде развития, живую массу за период наблюдений в динамике.

Фармакологические свойства изучали на модели диклофенаковой язвы. В опытах использованы 30 аутбредных белых крыс с исходной средней массой тела $253,0 \pm 5,40$ г. Животные были разделены на интактную, контрольную и опытную группы по 10 крыс в каждой. Для формирования язв в слизистой оболочке желудка крысам опытной группы вводили интрагастрально 2,5% раствор диклофенака натрия через атравматичный зонд из расчёта 62,5 мг/кг массы тела, однократно. Спустя 5 часов после введения диклофенака натрия животным опытной группы вводили внутримышечно Бронхелп в дозе 2,0 мл/кг живой массы с интервалом 48 часов, всего 3 инъекции. Крысы контрольной группы аналогично получали изотонический раствор хлорида натрия. Интактным животным ничего не вводили. Оценку противоязвенной активности и противовоспалительных свойств осуществляли на 5 и 10 сутки опыта, для чего крыс подвергали эвтаназии в вышеуказанные сроки. В эти же сроки крыс взвешивали и отнимали кровь для гематологических исследований.

Заключительный этап исследований (производственный) был посвящен изучению возможного использования средства Бронхелп в комплексной терапии при бронхопневмонии телят. Опыты проведены в 4-х хозяйствах Республики Татарстан. Эксперименты выполнены на 30 телятах черно-пестрой породы в возрасте до 60 суток с исходной массой $48,5 \pm 2,1$ кг, разделенных по принципу аналогов на интактную, контрольную и опытную группы по 10 в каждой.

Контрольная и опытная группы состояли из больных бронхопневмонией телят. Животным контрольной группы внутримышечно вводили пульсоокситет

20 % в дозе 1,0 мл на 10,0 кг массы тела животного, один раз в день с повторной инъекцией через 72 часа. Телята опытной группы получали тот же антибиотик однократно и одновременно используя другой шприц им дополнительно инъецировали внутримышечно средство Бронхелп 1 раз в сутки в дозе 4,0 мл на одно животное. Третья группа состояла из клинически здоровых животных, им ничего не вводили. На протяжении эксперимента учитывали скорость исчезновения клинических признаков болезни, результаты термометрии, показатели пульса и дыхательных движений в динамике, гематологические показатели крови.

Экономическая эффективность оценена по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», разработанной Ю. Е. Шатохиным, И. Н. Никитиным, П. А. Чулковым, В. Ф. Воскобойником и утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ 21 февраля 1997 г

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Способ получения и химический состав комплексного средства Бронхелп

Бронхелп получен из коры тополя черного, травы тысячелистника обыкновенного и раствора Бефунгин. Растительное сырье собирали с учетом фаз вегетации и общепринятых рекомендаций по их заготовке.

Собранное растительное сырье помещали в холодильник с температурным режимом от 3-х до 5 °С. Спустя 5 – 7 суток сырье измельчали до 1,0 – 1,5 см. Измельченное сырье помещали в плоскодонную колбу из термостойкого стекла, присоединяли к ней обратный холодильник Либиха, после чего колбу с сырьем фиксировали с помощью держателя над источником тепла под острым углом на высоте 0,5 – 1,2 см. Колбу с сырьем нагревали до температуры 100 – 110 °С при одновременном её охлаждении. В результате приведенных термических реакций, образовывалась парогазовая смесь, при охлаждении которой получали конденсат. Легкую фракцию конденсата отделяли и перемещали в другую емкость. Выделенные фракции смешивали по отдельности в пепсино-кислотной смеси в соотношении 1:3, выдерживали при температуре 38-39 °С в термостате на протяжении 3-х недель. Полученную смесь фильтровали и хранили в холодильнике.

Для приготовления конечного продукта субстанции смешивали в соотношении: 30 % тысячелистника, 30 % гидролизата тополя черного и 40 % Бефунгина. Смесь тщательно встряхивали, довели концентрацию водородных ионов до 5,0, фильтровали трижды, разливали в стерильные флаконы и стерилизовали методом тиндализации.

При изучении качественного состава средства Бронхелп выделены алкалоиды, органические кислоты, вещества терпенового ряда, а также 16 макро- и микроэлементов.

2.2.2 Острая токсичность отдельных компонентов и комплексного средства Бронхелп

Исследования показали, что введение как отдельных компонентов, так и самого средства Бронхелп внутрь и внутримышечно в максимально допустимых дозах подопытным животным не приводило к их гибели. В то же время в течение первых часов при внутрижелудочном введении гидролизатов тополя черного и тысячелистника обыкновенного у них отмечали корчи, нарушения со стороны органов дыхания и ограничение двигательной активности. При пероральном введении Бронхелп в нативном виде описанные реакции были выражены слабее. По остальным показателям расхождений между группами, как у мышей, так и крыс не установлено.

При патологоанатомическом вскрытии животных, подвергнутых эвтаназии, визуальным осмотром изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и других органов не выявлено. Ввиду отсутствия гибели подопытных животных средне-смертельную дозу средства Бронхелп определить не удалось.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что согласно ГОСТ12.1.007-76 Бронхелп относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

2.2.3 Изучение субхронической токсичности комплексного средства Бронхелп на белых крысах

В результате исследований установлено, что применение средства Бронхелп в возрастающих дозах на протяжении 28 суток к гибели животных не приводило, явные клинические признаки интоксикации не прослеживались. Наряду с этим из-за многократных инъекций в возрастающих дозах в одни и те же участки тела происходило постепенное нарушение целостности тканей в местах введения препарата – их деструкция, что вызывало у животных беспокойство, агрессию, временное угнетение и уменьшение потребления корма. В опытной группе наблюдали уменьшение массы тела по отношению к контролю на 12,1 %. При патологоанатомическом вскрытии подвергнутых эвтаназии крыс, получавших средство Бронхелп обнаружено увеличение селезенки в двух случаях. По остальным органам визуально прослеживаемых изменений в их строении и макроструктуре по отношению к крысам контроля, не выявлено.

При вычислении коэффициента кумуляции, его значения были больше 5 (12,9), что позволяет отнести средство к веществам со слабовыраженной степенью кумуляции.

2.2.4 Изучение хронической токсичности комплексного средства Бронхелп

При определении хронической токсичности установлено, что длительные (многократные) внутримышечные инъекции Бронхелп не приводили к гибели подопытных животных ни в одной из групп. Однако использование средства в

дозе 1/5 от максимально использованной в остром опыте на протяжении 30 суток белым крысам сопровождалось снижением массы тела, которая в конце опыта оказалась ниже исходных величин на 4,2 % и достоверно ниже, чем в контроле на 13,8 %. В остальных группах животные прибавили в массе тела и разница между группами была недостоверной. Наибольший абсолютный прирост был отмечен в интактной группе, где у животных масса тела увеличилась на 23,5 % по отношению к фоновым значениям.

При оценке гематологических показателей наиболее значимые изменения в крови были выявлены в группах, где использовали Бронхелп в дозах 1/5 и 1/10 от максимально использованной в остром опыте. В этих группах содержание эритроцитов достоверно уменьшилось, чем у интактных аналогов на 35,4% и 17,8 %, а гемоглобина на 18,8 и 13,2 % соответственно. У них также отмечали выраженный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. В мазках крови преобладали незрелые формы нейтрофилов, с явным сдвигом ядра влево. В биохимическом составе крови наблюдали достоверное увеличение уровня АЛТ и АСТ, чем у интактных аналогов по первой опытной группе на 26,6 и 91,1 %, по второй опытной – на 9,2 и 69,1 % соответственно. В 3-й опытной группе содержание АЛТ не имело достоверных различий по отношению к интактным значениям, а уровни АСТ достоверно превосходили аналогичный показатель здоровых сверстниц на 29,8 %. Отмечали увеличение АЛТ и АСТ и в контроле. По содержанию билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины и общего белка существенных различий между группами не установлено. Однако указанные изменения не носили критический характер.

2.2.5 Изучение местно-раздражающих свойств средства Бронхелп

Местно-раздражающие свойства при внутрижелудочном введении Бронхелп (в дозе 1,0 мл на крысу) установить не удалось. При их вскрытии спустя 5 и 24 часа после введения разработанного средства и осмотре слизистой оболочки желудка, каких-либо изменений ее состояния обнаружено не было.

При аппликации средства Бронхелп в течении 4-х часов на выстриженные участки кожи крыс и 5-и часов у кроликов с помощью ватно-марлевого тампона местно-раздражающие свойства также не установлены. При осмотре, пальпации и измерении толщины кожной складки на всем протяжении опыта, каких-либо структурных и функциональных нарушений со стороны кожного покрова на месте аппликации средства не выявлено.

В опытах на кроликах методом конъюнктивальной пробы нарушений со стороны склеры, роговицы и век глаз после инстилляций Бронхелп не выявлено. В последующие две недели наблюдений раздражения конъюнктивы не наблюдали.

2.2.6 Изучение аллергизирующего действия средства Бронхелп на кроликах

Результатами исследований установлено, что после использования средства в разрешающей дозе, на 15 сутки опыта видимых функциональных и

реактивных изменений, характерных для реакции общей и местной анафилаксии не установлено. Визуально, а также инструментальными методами исследования отклонений, принятых во внимание параметров в зоне нанесения средства Бронхелп не выявлено. В первые часы после нанесения объекта исследования кожа была чистой, изъязвлений, инфильтрации и отека, а также явления некроза не были отмечены, как в опыте, так и в контроле. Учет реакций спустя как через 2 часа, так и через 24-48 часов на пике иммунных реакций ничего не показал, что свидетельствует об отсутствии у Бронхелп аллергизирующих свойств.

2.2.7 Изучение эмбриотоксических свойств комплексного средства Бронхелп на белых крысах

Анализ полученных данных показал, что самки хорошо переносили испытуемое средство, беременность протекала без видимых особенностей, вскрытие части животных показало равное количество плодов, как у контрольных, так и у опытных самок. Результаты исследований приведены в таблице 1, из которой следует, что самки в обеих группах были беременны, а их плоды живыми, не оказалось крыс с полной резорбцией плодов.

Таблица 1 – Репродуктивные показатели самок белых крыс на 20 сутки беременности при использовании средства Бронхелп

Показатель	Группа	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	12,0±0,80
Число мест имплантации	10,17±0,34	10,33±1,05
Число плодов на самку: живых	9,17±0,18	9,83±0,77
	0	0
Предимплантационная смертность, %	14,25±5,1	13,25±3,96
Постимплантационная смертность, %	9,4±3,65	4,07±2,83
Общая эмбриональная смертность, %	23,65±5,18	17,32±5,73

Выраженных различий между группами не имело количество желтых тел, число мест имплантации, количество плодов из расчета на одну самку. Предимплантационная гибель у контрольных и опытных самок находилась практически на одинаковом уровне. В процессе эмбриогенеза в контроле погибло 9,4 % имплантировавшихся яйцеклеток, у опытных этот показатель

был ниже на 5,3 %, однако разница между группами была недостоверной. Соответственно общая эмбриональная смертность в контроле оказалась на 6,3 % выше, чем у опытных сверстниц.

При изучении числа и характера аномалий плодов белых крыс при использовании средства Бронхелп были обнаружены такие аномалии: кровоизлияния в брюшную полость – по 2 случая в каждой группе, полнокровие сосудов тела – в 2 случаях, предсердий - 3 в контроле и 4 в опыте, патологическое увеличение внутреннего размера чашечно-лоханочной области - в 1 случае в контроле, явления нанизма – у одного плода из опытной группы, по остальным показателям аномалии не установлены.

Показатели постнатального развития потомства белых крыс, как в контроле, так и в опыте не имели достоверных различий, продолжительность беременности у оставшейся части крыс составила 22,7 суток как в контроле, так и в опыте.

Масса тела новорожденных крысят на 7, 14, 21, 28 сутки не имела достоверных различий по группам, к концу исследований крысята в обеих группах прибавили в массе тела в 8 раз. Также не было установлено и внешних отличий между крысятами в сравниваемых группах, животные развивались одинаково.

Постнатальная смертность за 28 суток наблюдений составила в опыте 0,36 %, при 0,27 % в контроле при $p \geq 0,05$.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что средство Бронхелп не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

2.2.3 Изучение противоязвенных и противовоспалительных свойств средства Бронхелп на модели диклофенаковой язвы

В ходе исследований заключили, что затравка крыс диклофенаком натрия сопровождалась изменением поведенческих реакций: в течение первых суток животные забивались в угол, пищевой рефлекс был понижен. При оценке клинического состояния в последующие сроки опытного периода отмечали улучшение общего состояния, где крысы первой опытной группы были более активны, они чаще подходили к поилке и принимали корм.

Язвы слизистых оболочек желудка сопровождалась потерей массы тела животных. На 5 сутки опыта происходило достоверное снижение данного показателя в контроле на 6,9 %, в опытной группе весовые показатели также уменьшились по отношению к интактным значениям, но разница была не достоверной.

На 10 сутки эксперимента крысы всех групп прибавили в массе тела по отношению к предыдущему сроку, однако эти значения в контроле были ниже на 7,6 %, чем у опытных аналогов и достоверно ниже, чем в интактной на 9,2%. В то же время животные опытной группы незначительно уступали по данному показателю грызунам интактной группы.

При вскрытии животных на 5 сутки были обнаружены множественные полосовидные и точечные язвы и эрозии СОЖ. Наличие язв в контроле составило около 7 полосовидных и точечных язв, площадь которых составила $9,12 \pm 2,13 \text{ мм}^2$. Масса желудка была достоверно выше, чем у интактных аналогов на 28,6 %. Наличие язв было зарегистрировано и у животных опытной группы, однако их число было меньше, чем в контроле в 6,3 раза, а площадь составила $1,18 \text{ мм}^2$.

На 10 сутки опыта для патологоанатомической картины крыс контрольной группы было характерно наличие в среднем около 4 язв на желудок, с общей площадью $2,84 \text{ мм}^2$. У грызунов опытной группы язвы обнаружены не были и слизистые были представлены единичными рубцами.

При оценке морфологического состава крови на фоне ulcerogenesis были выявлены характерные признаки анемии в обеих подопытных группах (таблица 2). В частности, на 5 сутки после внутрижелудочного введения диклофенака натрия число эритроцитов и концентрация гемоглобина достоверно снизилась по отношению к аналогичным показателям здоровых животных в контроле на 38,1 % и 22,9 %, в опыте на 28,9 и 19,1 % соответственно. Отмечали выраженный лейкоцитоз с увеличением их общего количества в контрольной и опытной группах на 73,0 и 23,0 % при $p \leq 0,05$ соответственно. СОЭ ускорилось в контроле 2,3 раза ($p \leq 0,05$), а при использовании Бронхелп в 1,4 раза ($p \geq 0,05$). В лейкоцитарной формуле наблюдали ядерный сдвиг нейтрофилов влево.

К 10 суткам у животных контрольной группы отмечали эритропению, а концентрация гемоглобина продолжала оставаться на низком уровне. В свою очередь данные показатели у группы, где использовали средство Бронхелп были выше значений контрольных крыс по эритроцитам - на 28,3 %, по гемоглобину - на 8 %. СОЭ было ускорено в контроле в 2,3 раза, а у животных опыта в 1,3 раза. Несмотря на уменьшение количества язв слизистой оболочки желудка в контроле, число лейкоцитов продолжало оставаться на достоверно высоком уровне, по отношению к референтным значениям на 43,0 %.

В опыте лейкоцитоз был менее выражен и число белых клеток крови было выше на 12,9 % по отношению к интактной. Нейтрофилия со сдвигом ядра влево продолжала оставаться более значимой у контрольных крыс. Данный признак является обязательным компонентом острого воспаления. У опытных животных по мере увеличения процессов пролиферации с формированием рубцов в СОЖ в крови несколько снизилось содержание незрелых форм нейтрофилов с одновременным увеличением сегментоядерных гранулоцитов. Однако содержание молодых клеток нейтрофильного ряда также, как и в контроле было достоверно различимым.

Таблица 2 – Морфологический состав крови белых крыс при экспериментальной язве желудка в динамике ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группа		
	Интактная	Контрольная	Опытная
5 сутки			
Эритроциты, $\times 10^{12}$	7,95 \pm 0,24	4,92 \pm 0,18*	5,65 \pm 0,20*
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,12 \pm 0,26	15,78 \pm 0,29*	11,22 \pm 0,77*
Гемоглобин, г/л	116,2 \pm 4,10	89,6 \pm 3,27*	94,0 \pm 2,55*
СОЭ, мм/час	1,78 \pm 0,20	4,04 \pm 0,27*	2,42 \pm 0,27
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	2,26 \pm 0,28	2,84 \pm 0,22	2,67 \pm 0,42
Нейтрофилы юные	-	3,12 \pm 0,18*	2,28 \pm 0,14*
Нейтрофилы палочкоядерные	3,86 \pm 0,21	18,6 \pm 1,22*	15,18 \pm 1,26*
Нейтрофилы сегментоядерные	26,6 \pm 2,24	12,4 \pm 1,26*	14,8 \pm 2,24*
Лимфоциты	63,6 \pm 2,18	58,8 \pm 2,28	61,19 \pm 3,22
Моноциты	3,6 \pm 0,34	4,2 \pm 0,22	3,88 \pm 0,14
10 сутки			
Эритроциты, $\times 10^{12}$	8,17 \pm 0,18	5,27 \pm 0,27*	6,76 \pm 0,60
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,16 \pm 0,24	13,1 \pm 0,35*	10,34 \pm 0,52
Гемоглобин, г/л	112,8 \pm 3,76	94,8 \pm 2,07*	102,4 \pm 2,59
СОЭ, мм/час	1,7 \pm 0,15	3,94 \pm 0,23*	2,14 \pm 0,23
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	2,64 \pm 0,21	3,16 \pm 0,28	2,66 \pm 0,12
Нейтрофилы юные	-	2,88 \pm 0,14*	0,44 \pm 0,11*
Нейтрофилы палочкоядерные	3,12 \pm 0,22	16,6 \pm 1,25*	10,18 \pm 1,11*
Нейтрофилы сегментоядерные	24,8 \pm 1,27	14,4 \pm 2,12*	19,6 \pm 1,18
Лимфоциты	66,4 \pm 2,26	58,16 \pm 2,28	62,4 \pm 2,45
Моноциты	3,04 \pm 0,28	4,8 \pm 0,22	4,66 \pm 0,14

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

В заключение следует отметить, что внутримышечное использование средства Бронхелп на фоне экспериментальной язвы желудка способствуют купированию воспалительного процесса в очаге повреждения и приводит к более ранней регенерации тканей.

2.2.4 Эффективность применения Бронхелп при бронхопневмонии телят

Животные как контрольной, так и опытной групп были подобраны с одинаковой клинической картиной: телята были угнетены, плохо поедали корм, гиподинамичны, шерстный покров взъерошен, температура тела выше показателей физиологически здоровых животных на 1-1,5 °С, дыхание учащенное - брюшного типа, наблюдались истечения из носовой полости серозно-катарального характера, гиперемия конъюнктивы и слизистой оболочки носовой полости, частый сухой кашель, жесткое везикулярное дыхание и хрипы при аускультации. Данная клиническая картина была

достаточной, чтобы диагностировать у животных острую катаральную бронхопневмонию. К лечению молодняка приступали после их изоляции и установления диагноза.

Исследованиями установлено, что температура тела, показатели пульса, дыхания телят с расстройствами функций органов дыхания в обеих группах до лечения была выше физиологической нормы.

Исследования по изучению влияния использованных нами методов лечения телят при бронхопневмонии показали, что проводимые лечебные мероприятия способствовали улучшению общего клинического состояния телят.

Плановым ежедневным осмотром телят установлено, что в группе, где к основному лечению дополнительно использовали средство Бронхелп, происходило улучшение общего клинического состояния телят быстрее, чем в контроле. Они становились более активными, проявляли интерес к корму. Уже на вторые сутки опыта отмечено ослабление основных симптомов: кашель значительно ослаб и стал мягче. У двух из общего числа использованных в опытной группе животных на третьи сутки отмечали отсутствие истечений из носовых ходов, видимые слизистые конъюнктивы глаз белого цвета, ротовой полости и носовых ходов с розоватым оттенком, а местами темные, в соответствии с пигментацией. Однако отмечали наличие слабовыраженного кашлевого рефлекса. В контрольной группе клиника заболевания животных особых изменений не претерпевала. Телятам обеих групп было продолжено лечение согласно схеме, приведенной выше. В соответствии с этим, телятам контрольной группы повторно инъецировали средство пульсоокситет, а молодняку опытной группы была сделана последняя инъекция средства Бронхелп к основному лечению.

На 4 сутки полного исчезновения симптомов болезни не отмечали. За животными продолжали вести клиническое наблюдение. Молодняк обеих групп имел удовлетворительное состояние.

Полное отсутствие симптомов указанной патологии у двух телят опытной группы было зарегистрировано на 6 сутки опыта и ещё у двух на 8 сутки опыта. У оставшейся части молодняка обеих групп отмечали смягчение указанных симптомов и улучшение общего клинического состояния.

На 9 сутки выздоровели 6 телят из опытной группы, что составило 100%, а в контрольной только 2 головы из общего числа.

Дальнейшими наблюдениями установлено, что на 10 сутки эксперимента выздоровел ещё один теленок из контрольной группы, при лечении только пульсоокситетом и общее число их достигло 3-х.

К 11 суткам опытного периода выздоровели все 10 контрольных телят. Клинически отсутствовали истечения из полостей носа, температура тела нормализовалась до уровня интактных животных. Продолжительность лечения составила по опытной группе 8,2, а в контроле 10,5 суток. Выздоровление по группе в среднем при комплексном подходе к лечению произошло на 2,3 суток

раньше, чем у контрольных аналогов при использовании только пульсоокситета.

Для более объективной оценки общего состояния телят при включении в схему лечения комплексного средства Бронхелп изучали гематологические показатели крови в первый день опыта, а затем на 7 и 11 сутки после начала эксперимента. В качестве нормы учитывали значения гематологического статуса клинически здоровых телят (интактная группа).

Анализ морфологического состава крови показал, что в начале опыта у всех больных телят число красных телец крови было достоверно ниже, чем у здоровых сверстниц по контрольной группе на 29,4 %, а в опытной – 28,2 % (таблица 3). Эритропения сопровождалась и низкой концентрацией гемоглобина в контрольной и опытной группах на 12,7 и 14,4 % соответственно ($p \leq 0,05$). Одновременно отмечали выраженный лейкоцитоз с высоким уровнем в крови общего числа белых клеток, превышавший аналогичный показатель интактных телят на 32,8% в контроле и 35,6 в опыте при $p \leq 0,05$. Отношение суммарного объёма всех форменных элементов к общему объёму плазмы было ниже, а СОЭ ускорено в обеих группах, что также характерно для явлений альтерации тканей под влиянием флогогена.

Дальнейший анализ полученных данных показал, что использование фармакологических средств для лечения молодняка с респираторной патологией приводило к изменениям изучаемых показателей. А именно, на 7 сутки опыта содержание эритроцитов повысилось в контрольной группе по отношению к исходным величинам на 17,8 %, однако их число продолжало оставаться несколько ниже, чем у здорового поголовья. В опыте данный показатель так же повысился и был близок в количественном отношении к значениям сравниваемой группы. Уровень гемоглобина несколько повысился в крови животных обеих подопытных групп, однако эти значения в контрольной группе были ниже, чем у интактных аналогов на 7,7 %, не имея достоверных различий. У опытного молодняка данный показатель был близок по значениям к показателям референсной группы. Сдвиги по гематокритному числу были не столь выражены. Несмотря на угасание основных симптомов болезни у большинства животных в подопытных группах, содержание лейкоцитов и показатель скорости оседания эритроцитов свидетельствовали о неполном выздоровлении животных больных бронхопневмонией, что особенно было характерно для телят контрольной группы.

На 11 сутки эксперимента все принятые во внимание показатели молодняка опытной группы были близки по своим величинам к значениям интактных животных. В контрольной группе также у большинства животных произошла их нивелировка с референсной группой, однако количество эритроцитов и концентрация гемоглобина оставались на относительно низком уровне, чем в интактной.

Таблица 3 – Морфологический состав крови телят в динамике ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа
Исходные данные			
Гемоглобин, г/л	118,0 \pm 7,06	103,0 \pm 4,05*	101,0 \pm 3,97*
Эритроциты, 10^{12} /л	7,1 \pm 0,98	5,01 \pm 0,23*	5,1 \pm 0,62*
Лейкоциты, 10^9 /л	7,3 \pm 0,95	9,7 \pm 1,2*	9,9 \pm 0,98*
Гематокрит, %	33,0 \pm 2,41	28,0 \pm 1,45	28,2 \pm 3,31
СОЭ, мм/ч	0,81 \pm 1,8	2,9 \pm 0,7*	2,7 \pm 0,11*
7-е сутки опыта			
Гемоглобин, г/л	119 \pm 6,85	109,8 \pm 7,81	116 \pm 3,81
Эритроциты, 10^{12} /л	6,9 \pm 0,81	5,9 \pm 2,1	6,8 \pm 0,47
Лейкоциты, 10^9 /л	7,3 \pm 2,8	8,6 \pm 4,2	7,6 \pm 3,4
Гематокрит, %	31,0 \pm 2,6	27,2 \pm 6,5	29,9 \pm 4,2
СОЭ, мм/ч	0,71 \pm 0,11	1,01 \pm 0,6	0,79 \pm 0,3
11-е сутки			
Гемоглобин, г/л	120,0 \pm 3,42	114,4 \pm 3,12	118,0 \pm 2,12
Эритроциты, 10^{12} /л	7,7 \pm 1,01	6,58 \pm 1,18	7,52 \pm 1,44
Лейкоциты, 10^9 /л	7,4 \pm 0,22	7,74 \pm 2,12	7,72 \pm 0,28
Гематокрит, %	36,0 \pm 1,11	32,4 \pm 2,18	34,6 \pm 2,24
СОЭ, мм/ч	0,84 \pm 0,12	0,86 \pm 0,11	0,78 \pm 1,23
Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа
11-е сутки			
Гемоглобин, г/л	120,0 \pm 3,42	114,4 \pm 3,12	118,0 \pm 2,12
Эритроциты, 10^{12} /л	7,7 \pm 1,01	6,58 \pm 1,18	7,52 \pm 1,44
Лейкоциты, 10^9 /л	7,4 \pm 0,22	7,74 \pm 2,12	7,72 \pm 0,28
Гематокрит, %	36,0 \pm 1,11	32,4 \pm 2,18	34,6 \pm 2,24
СОЭ, мм/ч	0,84 \pm 0,12	0,86 \pm 0,11	0,78 \pm 1,23

Примечание: - * - $p \leq 0,05$ по отношению к интактным значениям.

В отличие от большинства показателей морфологического состава крови, значения биохимического статуса оказались более информативными.

В контрольной группе животных содержание общего белка было достоверно ниже, чем у здоровых телят на 11,6 %. В опыте эти показатели были также незначительно ниже, чем в сравниваемой группе, однако разница была недостоверной.

Альбуминов было больше в сыворотке крови молодняка опытной группы, значения которого превышали контроль на 12,3 %, однако данный показатель был ниже, чем у физиологически нормального развитого молодняка на 9,4 %. У телят контрольной группы, леченных только пульсоокситетом альбуминов, оказалось достоверно ниже, чем в сравниваемой группе на 19,3% при $p \leq 0,05$.

Снижение уровня белка и альбуминов мы склонны связать с метаболической перестройкой и нарушением функции печени, который

становиться органом мощению при большинстве патологиях различной этиологии (А.В. Ферсунин, О.А. Фомин, М.Н. Соколов, 2015; М.П. Семененко, М.Н. Соколов, Е.В. Кузьмина, 2016; M.N. Sokolov, E.V. Kuzminova, S.G. Kanatbaev, 2017). М.Р. Семененко, N.N. Zabachta, M.N. Sokolov, E.V. Kuzminova, 2018).

При нарушении функции печени в процессе альтерации тканей при острой респираторной патологии, возможно, имеет место функциональные расстройства гепатобилиарной системы. Несмотря на отсутствие клинических признаков бронхопневмонии на 11 сутки опыта нами установлен достоверно высокий уровень общего билирубина как в контроле, так и в опыте с повышением его уровня на 66,1 и 28,8 % соответственно.

Метаболические нарушения печени сопровождалось уменьшением содержания в сыворотке крови конечного продукта обмена белков – мочевины, уровень которой у молодняка контрольной группы был ниже на 13,5 %. А содержание холестерина в этой группе, наоборот, повысилось на 22,2 %, однако разница была не достоверной. В опытной группе эти значения были близки к показателям реферсных животных.

Уровень креатинина был достоверно выше в контроле на 7,8 %, что на наш взгляд связан с изменениями креатин-креатининового обмена ввиду нарушения биохимической динамики мышц в результате нарушения их функций при альтерации тканей. Данный показатель у опытных телят превышал аналогичные значения здоровых сверстниц на 3,8 % ($p \geq 0,05$).

При анализе содержания аминотрансфераз в сыворотке крови установили повышенное содержание АсАт в контроле, уровень которого превосходил аналогичный показатель здоровых телят на 9,5 %, однако разница была не достоверной. У телят опытной и интактной группы данный показатель был близок по своим значениям. В отличие от этого уровень АлАт был достоверно выше аналогичного показателя здорового молодняка на 22,8 % при $p \leq 0,05$. В опыте данный показатель был незначительно выше, чем в интактной группе и составил 10,4 %, между тем разница оказалась не достоверной.

Другой показатель из числа ферментов определенный нами была щелочная фосфатаза. Её содержание оказалось на 12,6 % ниже, чем в сравниваемой группе ($p \geq 0,05$). Опытные телята также уступали своим интактным аналогам по данному показателю, не имея достоверных различий.

Уровень такого фермента как лактатдегидрогеназа был достоверно выше у телят контрольной группы на 7,7 %, а у опытных телят составил $938,7 \pm 6,84$ ($p \geq 0,05$) при $922,8 \pm 4,11$ в интактной.

Содержание кальция в контроле было ниже на 29,4 ($p \leq 0,05$), а фосфора – на 28,4 % ($p \leq 0,05$), чем у интактных аналогов. У телят опытной группы эти показатели имели также низкие значения, между тем разница оказалась недостоверной.

Таким образом, включение в схему лечения дополнительно комплексного средства Бронхелп позволяет повысить эффективность проводимых лечебных

мероприятий за счет сокращения сроков выздоровления телят больных бронхопневмонией.

2.2.4.1 Экономическая эффективность применения комплексного средства Бронхелп при бронхопневмонии телят

В результате экономического анализа применения двух схем лечения бронхопневмонии телят: 1) только 2 инокуляции антибиотика пульсоокситет 20 %; 2) одно введение антибиотика пульсоокситет 20 % совместно с тремя инъекциями Бронхелп; в производственном опыте при затратах на проведение ветеринарных мероприятий по первой опытной группе - в сумме 952,24 руб., по второй - 950,59 руб., ущерб, предотвращенный в результате применения препарата составил 6303,0 руб. и 8428,2 руб. соответственно, экономический эффект – 5350,76 руб. и 7477,61 руб., экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила – 5,62 руб. и 7,87 руб.

Ветеринарные мероприятия с применением второй схемы лечения бронхопневмонии у телят (одна инъекция пульсоокситета 20 % совместно с тремя инокуляциями Бронхелп) эффективнее в 1,28 раза, чем первая схема лечения (только 2 инъекции пульсоокситета 20%).

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест среди прочих патологий молодняка сельскохозяйственных животных и наносит значительный экономический ущерб животноводству. В связи с этим поиск эффективных методов и средств лечения остается одной из актуальных задач современной ветеринарии. В условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ разработано комплексное средство Бронхелп включающее в себя растительные компоненты, дана токсико-фармакологическая оценка, изучена его терапевтическая и экономическая эффективность при включении в схему лечения телят больных бронхопневмонией.

Основные результаты исследований, достигнутые нами при реализации поставленных задач, отражены в следующих выводах:

1. Разработана технология получения комплексного средства Бронхелп из растительного сырья в жидкой лекарственной форме для парентерального применения. Средство представляет собой композицию из пиролизатов коры тополя черного, травы тысячелистника обыкновенного и раствора Бефунгина с последующим их кислотным гидролизом, включает в себя дубильные вещества, алкалоиды, флавоноиды, соединения терпенового ряда, высшие углеводороды, а также 16 макро- и микроэлементов.

2. Бронхелп малотоксичен для теплокровных животных при пероральном и парентеральном применении в дозах 20,0 мл/кг живой массы. 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 токсичностью, местно-раздражающим, алергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действиями.

3. На модели диклофенаковой язвы желудка у крыс установлены противоязвенные и противовоспалительные свойства средства Бронхелп при его трехкратном применении в дозе 2,0 мл/кг массы тела один раз в сутки через каждые 48 часов.

4. Дополнительное трехкратное применение Бронхелпа в дозе 0,08 мл/кг массы тела к основному лечению телят, больных бронхопневмонией, сокращает сроки выздоровления в среднем на 2,3 суток.

5. Ветеринарные мероприятия при использовании комплексного средства Бронхелп совместно с пульсоокситетом 20 % эффективнее в 1,28 раза, чем без его использования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Результаты исследований легли в основу Временных ветеринарных правил по применению комплексного средства Бронхелп при бронхопневмонии телят, утвержденной на научно-техническом совете ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ и КМ Республики Татарстан.

2. Комплексное средство Бронхелп рекомендуется использовать в качестве дополнительного средства к основному лечению при бронхопневмонии телят внутримышечно, трехкратно, один раз в сутки, через каждые 24 часа в дозе 0,08 мл/кг массы тела.

3. Полученные результаты рекомендуются 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. **

2. Яруллина, Э.С. Использование лекарственных растений в качестве фармакологических средств. «Обзорная статья» / Э.С. Яруллина, Д.П. Хадеев, Ф.А. Медетханов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии. – Казань. – 2018. – С. 225-230.

3. Медетханов, Ф.А Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья / Ф.А. Медетханов, Ю.В. Ларина, Э.С. Яруллина // Ученые записки КГАВМ. - 2018. – Т. 236 (IV). – С. 130-134. *

4. Яруллина, Э.С. О возможности применения средства на основе растительного сырья при токсическом поражении печени / Э.С. Яруллина, Ф.А. Медетханов // Сборник материалов Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию доктора сельскохозяйственных наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, почетного работника высшего профессионального образования Российской Федерации Валентины Михайловны Макаровой, 11–14 декабря 2018 г. – Ижевск. – 2019. – Т.2. Зоотехния и ветеринарная медицина. – С. 343-346.

5. Яруллина, Э.С. Изучение острой токсичности средства на основе растительного сырья при внутримышечном введении / Э.С. Яруллина, Ф.А. Медетханов, Д.П. Хадеев, К.В. Муравьева // Сборник материалов Международной научно-практической конференции 12-15 февраля 2019 г. – Ижевск. – 2019. – Т. 2. – С.136-139.

6. Яруллина, Э.С. О возможности применения средства на основе растительного сырья при язвенном поражении желудка / Э.С. Яруллина, Ф.А. Медетханов, Д.П. Хадеев, К.В. Муравьева // Сборник материалов Международной научно-практической конференции 12-15 февраля 2019 г. – Ижевск. – 2019. – Т. 2. – С. 139-141.

7. Медетханов, Ф.А. Оценка токсикологических свойств средств природного происхождения / Ф.А. Медетханов, К.В. Муравьева, 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. (13-14 ноября 2019 г.). Самара – Казань. – 2019. – С. 492 – 498.

8. Яруллина, Э.С. Комплексный подход к лечению респираторных болезней телят / Э.С. Яруллина // Ученые записки КГАВМ. - 2020. – Т. 242 (II). – С. 222-226. *

*– статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ;

**– статьи, опубликованные в международной базе данных Web of Science.