

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной
медицины имени Н.Э. Баумана»

На правах рукописи

ЯРУЛЛИНА ЭЛЬМИРА СЕРГЕЕВНА

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

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

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

Казань – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Этиопатогенез бронхопневмонии телят	12
1.2 Симптоматика и течение бронхопневмонии	17
1.3 Диагностические методы, применяемые при бронхопневмонии	19
1.4 Профилактические мероприятия по недопущению бронхопневмонии у телят	21
1.5 Различные схемы лечения бронхопневмонии телят, применяемые российскими учеными	25
1.6 Природные средства, используемые в ветеринарии	31
2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	36
2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	36
2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
2.2.1 Способ получения и химический состав комплексного средства Бронхелп	39
2.2.2 Определение параметров острой токсичности на лабораторных мышах ..	43
2.2.2.1 Определение острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства при введении внутрь	43
2.2.2.2 Определение острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства Бронхелп при внутримышечном введении белым мышам	47
2.2.2.3 Определение острой токсичности комплексного средства Бронхелп на белых мышах	49
2.2.3 Определение параметров острой токсичности средства Бронхелп на лабораторных крысах.....	52
2.2.4 Изучение субхронической токсичности (кумулятивные свойства) комплексного средства Бронхелп на белых крысах	58
2.2.5 Изучение хронической токсичности комплексного средства Бронхелп....	61

2.2.6 Изучение местно-раздражающих свойств комплексного средства Бронхелп	69
2.2.6.1 Изучение местно-раздражающих свойств на желудках белых крыс.....	69
2.2.6.2 Изучение местно-раздражающих свойств на крысах, методом накожных аппликаций.....	70
2.2.6.3 Изучение местно-раздражающих свойств на кроликах, методом накожных аппликаций	71
2.2.6.4 Изучение местно-раздражающих свойств на кроликах, методом конъюнктивальной пробы	71
2.2.7 Изучение алергизирующего действия комплексного средства Бронхелп на кроликах	72
2.2.8 Изучение эмбриотоксических свойств комплексного средства Бронхелп на белых крысах	73
2.2.3 Изучение противоязвенных и противовоспалительных свойств средства Бронхелп на модели диклофенаковой язвы.....	80
2.2.4 Результаты клинических испытаний комплексного средства Бронхелп ...	90
2.2.4.1 Эффективность применения Бронхелп при бронхопневмонии телят	90
2.2.5 Экономическая эффективность применения средства Бронхелп при бронхопневмонии телят.....	100
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследований. Современный этап развития животноводства, его интенсификация на базе крупных специализированных сельскохозяйственных предприятий с использованием промышленной технологии производства продукции требует иных методов ветеринарной работы, способов лечения и профилактики болезней животных. Профилактическая и лечебная работа, особенно при незаразных болезнях, в основном проводятся непосредственно в животноводческих фермах. В связи с этим на первый план выдвигаются вопросы ранней диагностики заболеваний с использованием системы диспансерных обследований маточного поголовья, производителей и молодняка.

В основе профилактики заболеваемости животных должно быть неукоснительное выполнение требований по кормлению и содержанию поголовья скота, внедрение в технологию прогрессивных приемов. Необходимо, кроме того, строгое соблюдение норм технологического проектирования животноводческих и ветеринарных объектов в промышленных комплексах, где предусматривается строительство профилакториев, родильных отделений, помещений для содержания беременных маток, стационаров, ветеринарных пунктов, лечебно-санитарных и лечебно-профилактических пунктов обслуживания животных. Все это позволяет обеспечить во многих хозяйствах действенную профилактику болезней, а при их появлении проводить результативное лечение. В то же время одним из важных условий дальнейшего подъема животноводства, обеспечения стойкого благополучия хозяйств по заболеваемости, повышения эффективности ветеринарного обслуживания, расширения и укрепления материально-технической базы ветеринарной службы является наиболее полное обеспечение животноводческих предприятий необходимыми в достаточном количестве и ассортименте фармакологическими средствами в удобной для применения форме, и обладающими высокой лечебной эффективностью. 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 [157, 179].

Нарушения технологии кормления, обеспечение животных недоброкачественными кормами, нарушения условий содержания, становятся частой причиной рождения неполноценного, ослабленного молодняка, который подвержен заболеваниям органов пищеварения и дыхательной системы. Наиболее часто указанным болезням подвержен молодняк крупного рогатого скота [110, 130, 131, 189].

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 [15, 63, 76].

Патогенез бронхопневмонии отличается сложностью и многообразием. В связи с этим комплексное лечение животных требует значительного набора современных лекарственных средств. Традиционные методы лечения бронхопневмонии часто мало эффективны, 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 [17].

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

Степень разработанности темы. 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 сводится к использованию антибактериальных средств. Чрезмерное и нерациональное применение антибиотиков сопровождается повышением резистентности микроорганизмов и грибов [2] развиваются токсические реакции [181], подавляются гуморальные и клеточные факторы иммунной защиты организма [109, 160] нарушается витаминный обмен [34].

Выходом из сложившейся ситуации является постоянный синтез новых химиотерапевтических средств с выраженной антибактериальной активностью [182], использование комплексных препаратов [5, 155, 179] или поиск средств природного происхождения, в том числе растительных средств, имеющих высокую терапевтическую эффективность и отсутствие побочных эффектов [24, 43, 103, 185]. Всё вышеизложенное послужило основанием для выбора представленной темы.

Цель и задачи исследования. 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 [46].

Экспериментально, на модели медикаментозной язвы слизистой оболочки желудка у крыс, показана выраженная противоязвенная и противовоспалительная активность разработанного средства. Апробирована лечебная эффективность Бронхелп в условиях производства в опытах на телятах крупного рогатого скота, 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 (Приложение 3)

2. Временными ветеринарными правилами по применению средства из растительного сырья Бронхелп при бронхопневмонии телят (Приложение 1,2).

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» (Приложение 4).

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).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в определении цели и задач диссертационной работы, разработке и изучении состава комплексного средства Бронхелп, постановке и выполнении экспериментов, статистической обработке и анализе полученных данных, подборе и оформлении материалов публикаций, формулировке выводов.

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.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез бронхопневмонии телят

Бронхопневмония – это воспалительный процесс, поражающий бронхи и паренхиму легких [14, 84, 88, 146]. Чаще всего заболевают телята в возрасте от 30-60 дней [13]. Многие авторы считают, что заболеваемость бронхопневмонией у молодняка крупного рогатого скота составляет примерно 30 % от болезней поголовья и занимает второе место после желудочно-кишечных расстройств [113]. А.П. Овсянников и соавторы [119] указывают на то, что бронхопневмония распространена повсеместно, ее регистрируют в холодное и сырое время года во всех регионах России и других странах. Большое количество ученых говорят о том, что данное заболевание наносит большой экономический ущерб хозяйствам, фермам и животноводческим предприятиям нашей страны, вследствие снижения среднесуточного прироста живой массы, молочной и мясной продуктивности, репродуктивных и племенных качеств у заболевших и переболевших животных, а в худшем случае и падежа молодняка [28, 111, 116, 139, 182]. По данным некоторых авторов, телята после переболевания бронхопневмонией отстают в росте и развитии и на фоне снижения сопротивляемости организма могут заболевать другими болезнями [63, 76].

В настоящее время существует большое количество научной литературы по профилактике и лечению бронхопневмонии телят, проведено огромное количество исследований в этом направлении, но у исследователей по сей день остаются вопросы о этиопатогенезе данного заболевания [205]. Бронхопневмония – это полиэтиологичное заболевание, конкретной причины ее развития у телят установить невозможно, так как ей способствует целый комплекс факторов [167].

Многие ученые полагают, что бронхопневмония – это болезнь неинфекционного характера [69, 127, 150, 159]. В этом случае факторами ее развития являются эндогенные и экзогенные причины [31]. К экзогенным

причинам относятся неправильные условия содержания и кормления [150]. В частности: сквозняки, пыль, скученное содержание животных, накопление в воздухе вредных газов (избыточное накопление в помещении аммиака, сероводорода), отсутствие подстилки, плохо вентилируемые, неотапливаемые, грязные помещения с высоким уровнем влажности, перегруппировка и транспортировка, некачественное и несбалансированное кормление со скудным количеством витаминов, макро- и микроэлементов, недостаток в рационе аминокислот и протеина, неправильная дача молозива, резкая смена кормления [129, 174, 176].

С позиции [119] бронхопневмония у телят может возникнуть из-за несбалансированного кормления стельных и сухостойных коров, впоследствии такое кормление может привести к нарушению обмена веществ, рождаемости слабого и гипотрофичного потомства с пониженной резистентностью к различным заболеваниям.

Ряд авторов [112, 165, 197, считают, что одной из причин бронхопневмонии является присутствие большого количества токсикантов в рационах телят, токсины могут вызывать нарушения обмена веществ (в частности, минерального обмена), вследствие чего снижается неспецифическая резистентность организма, в том числе повышается риск возникновения бронхопневмонии.

По данным Д.Д. Бутьянова и др. [30] эндогенными причинами развития бронхопневмонии могут быть: неправильный подбор пар при случке, инбридинг, которые ведут к рождению потомства с ослабленной сопротивляемостью к неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды. К внутренним причинам можно отнести и морфологические особенности строения телят: короткость трахеи и узкие бронхи, легкие новорожденных телят сначала находятся в сплюсненном состоянии, а наличие ателектатных долей может в последующем привести к возникновению бронхопневмонии [18, 31]. Бронхи и альвеолы у новорожденных телят могут быстро закупориваться слизистым экссудатом [85]. Слизистая оболочка бронхов

богата кровеносными и лимфатическими сосудами, и она очень ранима. В виду этих особенностей содержание молодняка крупного рогатого скота в помещениях, загрязненных пылью и газами, может привести к недостаточному газообмену и нарушению работы органов дыхания [106].

Большинство авторов склонны к тому, что бронхопневмонию у телят могут вызвать и другие внутренние заболевания, например, сердечно-сосудистой [20, 198, 230] и пищеварительной системы [200]. В частности, большую роль в возникновении заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных играет печень [148, 171, 228, 229]. Данный паренхиматозный орган участвует в обмене веществ, кроветворении, выполняет барьерную функцию, от его морфофизиологического состояния зависит то, как будет функционировать организм животного в целом [156, 168, 149]. Некоторые российские ученые [115]. доказали, что изменение иммунологических реакций, может привести к бронхопневмонии. Одни авторы считают, что при этом происходит увеличение уровня Т-супрессоров, иммуноглобулинов G и M в сыворотке крови и снижение Т-хелперов и В-лимфоцитов, падает фагоцитарная активность нейтрофилов, уменьшается бактериальная и лизоцимная активность сыворотки крови [186]. Также существует и противоположное мнение по этому поводу, исследователи полагают, что изменение иммунологических механизмов при бронхопневмонии приводит к уменьшению количества иммуноглобулинов G, M и A и росту лизоцимной и гемолитической активности сыворотки крови [115, 162, 163].

Но нельзя не взять во внимание суждения других ученых нашей страны и зарубежья, которые считают, что бронхопневмония может иметь и инфекционную природу [1, 6, 57, 107, 128, 164, 187]. Из-за воздействия неблагоприятных факторов, плохих условий содержания и кормления происходит снижение резистентности, вследствие чего организм телят становится уязвимым для вирусов, бактерий, микоплазм и грибов, а также их сочетаний [61, 139, 190]. А.Г. Шахов [188] в своей статье пишет, что источниками заражения при бронхопневмонии являются больные и

переболевшие телята, которые выделяют возбудителя инфекции во внешнюю среду.

Несмотря на то, что бронхопневмония локализуется в легких, она нарушает работу всех систем и функций организма, а не только органов дыхания [150]. Е.Н. Любченко [98] указывает на то, что состояние внутренних органов и организма в целом во многом определяет патогенез, характер и течение бронхопневмонии. Под действием вредных факторов, например, избыточное накопление в помещении аммиака и сероводорода, в местах, где содержатся телята, приводит к повышенной чувствительности иммунной системы, проявляющейся нарушением нервно-гуморальных факторов, ухудшающих функционирование бронхов и альвеол [184]. В начале происходит спазм бронхов в подслизистом слое, нарушается микроциркуляция, далее наблюдается застой крови, парез капилляров и отек слизистой бронхов и бронхиол [84, 96]. В крови нарастает концентрация глобулиновых крупнодисперсных коллоидов, уменьшается уровень гистамина и лизоцима [173]. В одних случаях в легких могут наблюдаться гиперемия и отек, в других ателектатические очаги и кровоизлияния. Далее происходит экссудация, в просвет бронхов выпотевает несвертывающаяся воспалительная жидкость, которая состоит из лейкоцитов, эритроцитов, муцина, клеток эпителия бронхов [191]. При остром течении сначала поражаются верхние - поверхностно лежащие участки, происходит дольковое воспаление легких. Если болезнь переходит в хроническое течение, то отдельные очажки сливаются в более крупные очаги и происходит лobarная пневмония [132]. Слизистая оболочка замещается соединительной тканью, далее происходит распад бронхов и легочной ткани [68].

И.М. Карпуть и др. [80] пришел к заключению, что ряд изменений, которые произошли в легких, нарушают газообмен, приводят к кислородному голоданию и интоксикации организма. Впоследствии ослабевают окислительно-восстановительные реакции, и происходит нарушение обмена веществ в организме в целом [120, 173]. Все это способствует развитию патогенной и условно-патогенной микрофлоры [97]. Микроорганизмы размножаясь, выделяют

токсины в большом количестве, вызывают отмирание слизистой оболочки, такие процессы сопровождаются повышением температуры тела [203]. Все это может привести к сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [80].

По мнению автора статьи «Лечение бронхопневмонии телят» К.Н. Лебедевой с соавт. [94] сложность механизма действия бронхопневмонии состоит в том, что в патологический процесс вовлекается само бронхиальное дерево, а не только долики легкого, а на состояние органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и в целом на клиническую картину бронхопневмонии, негативно сказывается нарушение крово- и лимфообращения.

При патологоанатомическом вскрытии и осмотре внутренних органов наибольшие изменения обнаруживают в бронхах и легких. При остром течении бронхопневмонии в начальный ее период в краниальных (верхушечных) и средних (сердечных) долях рассеяны единичные или множественные дольковые поражения, представленные пневмотическими фокусами, расположенными в паренхиме легких [72]. Данные очажки представляют собой уплотнения синеватого или красно-коричневого цвета, размером от 1 до 4 сантиметров, которые тонут в воде [97]. Исследователи отмечают, что пораженные долики уплотнены, тестоватой консистенции, полнокровны, безвоздушны, эти участки выступают над поверхностью соседних здоровых границ легких [190]. Если разрезать пораженные долики, то можно увидеть зернистые образования и вытекающий кровянисто-сероватый катарально-гнойный экссудат [97]. Также обнаруживаются спавшиеся клиновидные очажки, увеличенные и отечные бронхиальные и средостенные лимфатические узлы [18]. Если же это хроническая форма бронхопневмонии, то можно найти ателектазированные участки, а с помощью гистологии гнойно-некротический распад легких, карнификацию и петрификацию.

1.2 Симптоматика и течение бронхопневмонии

У данного заболевания есть много вариаций проявления симптомов, которые зависят от реактивности организма, условий среды, вида и возраста животных, вызывающих факторов, тяжести и течения заболевания. Течение бронхопневмонии делят на три формы: острая, подострая и хроническая [97].

Е.Н. Воронина в своей диссертации при остром течении бронхопневмонии выделяет следующие симптомы: с первых дней болезни у больных телят появляется общее угнетение, слабость, гиподинамия, понижен или полностью потерян аппетит, присутствует жажда, повышена температура тела сначала на $0,5-1^{\circ}\text{C}$, затем на $1-2^{\circ}\text{C}$ (далее приобретает волнообразный характер) [36]. При исследовании слизистой оболочки носовой полости можно обнаружить гиперемию, а затем цианотичность, отечность конъюнктивы, возможно увеличение предлопаточных лимфатических узлов [65]. Авторы [76] указывают на то, что появляются двусторонние серозные, серозно-слизистые истечения из носовой полости, отрывистый кашель в начале сухой и болезненный, затем переходит во влажный частый менее болезненный кашель. Дыхание частое усиленное и затрудненное, поверхностного типа. Наблюдается слабая смешанная одышка [74, 170]. При аускультации обнаруживают усиленное везикулярное и жесткое дыхание, в очагах поражения устанавливают сначала сухие, а через несколько дней влажные хрипы [29].

В начале болезни путем перкуссии не выявляют изменений [75]. По мере развития болезни вместе с нормальным ясно-легочным перкуторным звуком в верхушечных и срединных долях устанавливают участки слабого тимпанического звука, который далее переходит в притупленный или тупой [86]. Тоны сердца в первые дни болезни глухие и усиленные, особенно усилен I тон, также происходит и усиление сердечного толчка, отмечается тахикардия, затем I тон по отношению ко II становится более глухим и слабым, акцент переходит на II второй тон [73]. По данным О.П. Данилкиной [62] часто наряду с данными клиническими проявлениями бывают и расстройства со стороны сердечно-

сосудистой, нервной, мочевыделительной и пищеварительной системы (атония желудочно-кишечного тракта, диспепсия, застой и метеоризм кишечника). На рентгеновском снимке можно увидеть усиление бронхиального рисунка, хорошо выраженные границы сердечно-диафрагмального треугольника, затененные участки поражения различной формы, интенсивности и величины, которые в основном наблюдаются в верхушечных и сердечных долях. Изменения происходят и в крови: в большинстве случаев повышается содержание количества лейкоцитов (лейкоцитоз), устанавливают нейтрофилию со сдвигом ядра влево - это характерные показатели воспалительной реакции, происходящей в организме [70, 133]. Некоторые иностранные авторы также отмечают снижение гемоглобина и количества красных кровяных телец, повышение скорости оседания эритроцитов, снижение щелочного резерва крови [199].

Биохимическая картина крови характеризуется следующим: в сыворотке крови уменьшается содержание общего белка, кальция, фосфора, все это свидетельствует о нарушении обменных процессов в организме больного [121]. В моче может появиться белок и в ней устанавливают кислую реакцию [153, 212].

Симптомы подострой и хронической формы бронхопневмонии у телят схожи с вышеперечисленными, но они менее интенсивны и выражены, хроническая форма обусловлена периодами их обострения и затухания. Животные отстают в росте и развитии, мало двигаются, у них наблюдается исхудание, понижен аппетит, снижаются привесы живой массы, все это говорит о гипотрофии у телят. Обнаруживается взъерошенность шерстного покрова, цианоз и бледность слизистых оболочек, сухой длительный кашель (особенно при вставании), дыхание учащенное - брюшного типа, присутствует экспираторная одышка, носовые истечения становятся катарально-гнойными [84, 97] при подострой форме бронхопневмонии указывает на то, что утром отмечают температуру тела в физиологических границах нормы, к вечеру она может подняться на $1,5^{\circ}\text{C}$, при хронической форме температура тела держится в референсных показателях, но в период обострения может подняться до

субфебрильных значений [129]. При аускультации легких устанавливают сухие или влажные хрипы, прослушивают жесткое везикулярное дыхание. При простукивании области легких устанавливают очаги притупления [95]. Хроническое течение сопровождается увеличением числа эритроцитов и гемоглобина, за счет сгущения крови, также наблюдается лимфоцитоз [124].

Если болезнь удастся распознать на начальной стадии и назначить своевременное и рациональное лечение с соблюдением всех правил санитарно-гигиенического содержания животных, прогноз будет благоприятным [147]. При таком раскладе вылечить бронхопневмонию удастся за одну или несколько недель. Если же болезнь запущена и произошли необратимые изменения легочной ткани (гнойно-некротические поражения, абсцесс и индукция легких), то прогноз чаще неблагоприятный [84].

1.3 Диагностические методы, применяемые при бронхопневмонии

Многие авторы считают, что чаще всего бронхопневмонией болеет сразу большое количество телят, то есть она имеет массовый характер, поэтому диагноз ставится комплексно с учетом общих и специальных методов исследования [21, 204]. Принимают во внимание эпизоотическое состояние местности, где содержатся телята, учитывают данные о кормлении и санитарно – зоогигиенических условиях содержания молодняка, прошлых результатов диспансеризации с учетом сезонности и этиологических данных [4].

Диагноз ставят на основании анамнестической информации, общего состояния, поведенческих реакций при содержании в помещении и на прогулках, характерных клинических симптомов: общее угнетение, понижение или отсутствие аппетита, двусторонние катаральные истечения из носовой полости, кашель, смешанная одышка, повышение температуры тела, интермиттирующая лихорадка, при аускультации хрипы и жесткое дыхание, при перкуссии обнаружение очагов притупления [137, 204]. Исходя из приведенных данных, уже нетрудно догадаться о наличии бронхопневмонии. И.П. Кондрахин [90]

отмечает, что для более точной постановки диагноза нужно использовать специальные методы диагностики. Наиболее объективным методом постановки диагноза и степени поражения легких является рентгеноскопия и рентгенография, их проводят при подозрении на данное заболевание – выборочно [89]. На начальных стадиях бронхопневмонии можно рассмотреть завуалированные, затененные очажки с неровными границами в верхушечных и сердечных долях легких, при острой форме болезни можно увидеть хорошо выраженные границы сердечно-диафрагмального треугольника, усиление бронхиального рисунка [105].

При хронической (сливной) форме обнаруживают плотные и большие очаги затенения, при этом контуры ребер и граница сердца в местах пневматических очагов не различаются. Также немаловажны морфологические и биохимические исследования, ими устанавливают: лейкоцитоз, нейтрофилию со сдвигом ядра влево, эозинопению, лимфопению и моноцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, падение резервной щелочности, снижение уровня гемоглобина [118]. Если при выполнении всех вышеперечисленных исследований установить диагноз все еще трудно, то для его уточнения можно осуществить забор тканей из пораженных участков легких, провести рентгенологическое исследование с помощью введения в полость нижних дыхательных путей контрастных веществ, изучить истечения из носовой полости и выделения из дыхательных путей, отходящих во время кашля (мокрота) [144, 151, 206].

Российские ученые С.В. Попов и И.А. Калюжный предложили для диагностики бронхопневмонии использовать программу «Биорепер» [134,135]. Они проводили электродинамическую диагностику данной системой по корпоральным биологически активным точкам (при помощи инструкций по применению аппарата Диа ДЭНС-ПК), с учетом параметров проводимости и тестируемого напряжения в области акупунктурных точек. Телят исследовали по 11 биологически активным точкам, связанным с патологическими процессами, происходящими при бронхопневмонии крупного рогатого скота. В ходе

эксперимента проведенного данными исследователями, в акупунктурных точках, которые являются значимыми при бронхопневмонии, отмечены физические и физико-химические изменения, местная повторяемость которых, может говорить об определенной последовательности их проявления [79, 169].

По данным многих авторов чтобы поставить правильный диагноз нужно также исключить симптоматическую бронхопневмонию, которая проявляется при многих инфекционных (парагрипп, ринотрахеит, туберкулез, пастереллез, паратиф и др.) и инвазионных заболеваниях (эхинококкоз, аспергиллез, аскаридоз, метастронгилез, диктиокаулез) [22, 91]. Отличить бронхопневмонию от указанных болезней можно путем лабораторного анализа с выделением специфического возбудителя, вызывающего данные заболевания, а также путем анализа патологоанатомических данных. Следует исключить и незаразные болезни: бронхит (отсутствие участков затенения при рентгеноскопии и очагов притупления при перкуссии, температура тела чаще в рамках нормы или повышена незначительно), фибринозная (крупозная) пневмония (поражаются целые доли легких, стадийность, резкое повышение температуры тела, лихорадка постоянного типа, истечение из носовых полостей фибринозного экссудата), ателектатическая пневмония (менее выраженные симптомы, воспалительная реакция протекает вяло), также следует исключить и другие виды пневмонии.

1.4 Профилактические мероприятия по недопущению бронхопневмонии у телят

Профилактика бронхопневмонии состоит из организационно-хозяйственных и зооветеринарных мероприятий. Многие авторы считают, что комплекс данных мер должен быть направлен на недопущение нарушения зоогигиенических норм кормления и содержания, на укрепление естественной резистентности и иммунологической реактивности [137].

Для более рациональной организации профилактических мер ветеринарными врачами и зооинженерами хозяйств составляется план, который неукоснительно должен выполняться, и он состоит из следующих пунктов [66].

1. Поддержание оптимального климата для содержания телят в профилакторный период (первые 10-15 дней жизни), при этом температура помещения должна быть 16-20°C, относительная влажность от 65 до 70 %, концентрация пыли не должна превышать 2 мг/м³, количество микроорганизмов в 1 м³ воздуха должно быть не более 20 тыс. микробных тел, уровень углекислого газа не более 0,15%, аммиака не более 10 мг/м³, сероводорода не более 5 мг/м³ [117]. Профилактории должны состоять из индивидуальных клеток (не более 20), собственной системы вентиляции и навозоудаления, подстилка на которой содержатся телята, должна быть толщиной не менее 20 см. Телят нужно содержать отдельно для того, чтобы они не лизали друг друга. С 5-го дня жизни телят приучают к коротким прогулкам по 20 мин [92]. С 15 дневного возраста телят содержат группами в клетках по 5-7 голов, при этом площадь помещения на одного теленка должна составлять не менее 1,2 м², с 3-месячного возраста содержат по 10-20 голов в клетке (от 1,5 м² на одну голову) [170, 207]. Также немаловажным является предотвращение переохлаждения и перегревания телят [139].

2. Повышение естественной резистентности за счет сбалансированного полнорационного кормления телят и маток в период беременности [27, 220]. В их рацион включают премиксы, витаминно-минеральные добавки [152, 172]. Для исключения механического загрязнения легких у молодняка концентрированные корма сначала запаривают, только потом скармливают, травяную муку дают в гранулированном или увлажненном виде [63, 125, 172].

3. Для предотвращения ателектазов проводят обязательные прогулки телят на свежем воздухе (закаливание организма) и массаж грудной клетки. Моцион телят можно осуществлять в специальных выгульных двориках или площадках, с 15-дневного возраста, начиная с 20 минут и постепенно увеличивая время выгула [190, 201].

4. В теплое время года летние лагеря должны иметь теневые навесы, укрывающие животных от дождя и постоянного воздействия солнечных лучей, а также настилы для создания ложа и размещения индивидуальных клеток [140, 172].

5. В зимние месяцы необходимо проводить текущую дезинфекцию, а летом проводить очистку мест содержания телят от лекарственно- устойчивых микроорганизмов [78, 172].

6. Для предотвращения бронхопневмонии необходимо применение таких факторов физической энергии, как аэроионизация и ультрафиолетовое облучение.

7. Регулярный осмотр телят для выявления заболеваний на ранней стадии и назначения своевременного лечения, проведение рентгенологических исследований молодняка крупного рогатого скота с помощью переносных рентгеновских аппаратов [139, 172,].

8. При заполнении телятников молодняком из разных ферм и хозяйств, нужно соблюдать следующее: осматривать телят на наличие клинических признаков заболеваний и брать только здоровых телят массой не менее 35 кг, возрастом не менее 20 дней [84]. Кормление телят при транспортировке нужно прекратить минимум за 3 часа, перед транспортировкой можно задать 125 г глюкозы, растворенной в 2 литрах воды, температура раствора должна быть 37-38°C, за 12 часов до погрузки и перед ней также можно парентерально ввести раствор аминазина в дозе 1 мг/кг [77].

По мнению некоторых авторов: [80] для медикаментозной профилактики бронхопневмонии молодняка крупного рогатого скота применяют витаминные препараты, В-активин и тимозин. Также по их мнению можно использовать внутрь биофузол в течение недели (7 мг/кг), сделать подкожную инъекцию 7 % раствора левамизола 1 раз в три дня (2,5-3 мг/кг), применить йодтриэтиленгликоль при помощи аэрозоля с экспозицией в течение 40 мин (0,15-0,3 г йода на 1м³) [80].

Некоторые ученые [11] предлагают использовать иммуномодулирующее средство с противовирусными свойствами - фоспренил для профилактики бронхопневмонии крупного рогатого скота. В соответствии с этой задачей, подопытным телятам необходимо внутримышечно вводить фоспренил (0,05 мл/кг) трехкратно: первое введение, на 7 сутки (вторая инъекция), на 14 сутки (третья инъекция). Автор другой статьи [89] также предложил использовать фоспренил для стимуляции неспецифической резистентности у телят, но его схема лечения отличалась от предыдущего исследователя. В.В. Мельник предложил использовать его в течение 5 дней, через каждые 24 часа, в дозе 2,5 мл. Применение данного иммуномодулятора повышает естественную резистентность, увеличивает количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови телят, но при этом количество клеток при подсчете лейкограммы остается неизменным, также данное средство способствует повышению привесов массы тела [11, 89].

Такие ученые [125] считают эффективным применять средства для нормализации работы иммунной системы «Провест» (одна внутримышечная инъекция, 0,3 мг/кг) и «Ветом-2» (перорально, через каждые 48 часов, в течение 10 дней, 50 мг/кг), их использование в профилактических целях позволило предотвратить развитие бронхопневмонии у 86,3 % опытных телят.

Искусственная аэроионизация воздуха вместе с эфирными маслами облепихи, пихты и эвкалипта улучшает показатели микроклимата в телятниках, особенно в профилакториях [7, 9, 10]. Согласно статье [8] использование аэроионификации с ароматическим маслом лаванды снижает показатели относительной влажности воздуха до нормальных значений (до 70 %), предотвращая тем самым повышенную сырость в помещениях. Наряду с этим при их применении уменьшилась концентрация вредных газов (аммиака, сероводорода и диоксида углерода), бактериальная обсемененность воздуха и количество пыли в телятнике. Применяя аэроионы кислорода в совокупности с ароматическим маслом лаванды, можно улучшить комплекс физических

факторов в помещении, где содержатся телята, что в свою очередь является одной из мер профилактики бронхопневмонии крупного рогатого скота [8].

По мнению [48, 77] одним из пунктов профилактики заболеваний сельскохозяйственных животных является рождение здорового молодняка с хорошим иммунитетом. Ввиду этого особое место должно отводиться последним двум месяцам беременности коров. Для этого необходимо создать оптимальные санитарно-гигиенические и физиологические условия содержания и сбалансированное кормление с добавлением антиоксидантов.

1.5 Различные схемы лечения бронхопневмонии телят, применяемые российскими учеными

Одним из методов лечения бронхопневмонии, по мнению авторов [158] является патогенетическая терапия, с применением новокаиновой блокады в сочетании с антибиотиками. Новокаиновая блокада улучшает микроциркуляцию крови, усиливает защитные силы организма и восстановительные процессы, приводит в норму гематологические показатели крови, уменьшает проницаемость капилляров в зоне патологического очага [183]. По данным [12] при внутривенном введении 0,5 % новокаина с бензинпенициллином (10 мг/кг) и витамином В12 (1000 мкг) происходит снижение воспалительной реакции (уровень лейкоцитов приходит в референсные значения), увеличивается содержание эритроцитов и гемоглобина, общее состояние телят улучшается на 4-9 сутки от начала лечения, происходит увеличение прироста живой массы. Опираясь на эти данные можно сделать вывод, что применение данного комплекса препаратов при воспалительных процессах в легких оказывает активное воздействие на патогенную микрофлору и выздоровление телят происходит быстрее.

Схожее с предыдущими авторами представление о лечении бронхопневмонии, имеют и другие исследователи [119] которые использовали две тактики лечения. Первая: 5 инъекций тилозина 50 (0,2 мл/кг), 1 раз в сутки,

тривит (2 мл на животное) с периодичностью 1 раз в 7 дней, в течение месяца. Вторая: к первой схеме лечения добавляют новокаиновую блокаду грудных и висцеральных нервов, и пограничных симпатических стволов [183], теплый 0,5 % раствор новокаина вводят по 15 мл с каждой стороны. После применяемого лечения по второй схеме у телят улучшился аппетит и общее состояние, наблюдали глубокое и свободное дыхание, произошло снижение пульса и температуры тела, животные стали активными. При такой терапии полное выздоровление наступает на 6 день от начала лечения, а при применении первой тактики - на 8, клинические признаки болезни при второй схеме лечения начали проходить на 3 день, а при первой - на 5. Исходя из этого установлено, что применение новокаиновой блокады вместе с тилозином и тривитом имеет большую терапевтическую эффективность, стимулируются иммунные реакции, повышается устойчивость организма к условиям окружающей среды и улучшается питание миокарда.

К.Н. Лебедева и соавт. [94] в практических условиях показали, что среди таких антибактериальных средств, как окситетрамаг 200, пенициллин и нитокс, наилучшим лечебным эффектом обладает окситетрамаг 200 (внутримышечно - 0,8 мл на 10 кг массы тела).

Г.М. Якупова и др. [193,194] предложили для эффективного лечения бронхопневмонии использовать в комплексе с иммуностимулятором «Димефосфон» и адреналином гидрохлоридом - перекись водорода. Использованная схема лечения сократила сроки проявления клинической картины заболевания на 4-6 суток, улучшила гематологические и биохимические показатели крови, а также оказала положительное влияние на рост и развитие телят [42, 126, 192, 193].

Ряд ученых полагают, что применение вермикулита в комплексе с 10 % раствором байтрила (0,1 г/кг) в течение двух недель, 1 раз в сутки, показывает терапевтическую эффективность, клинические признаки болезни проходят быстрее, за счет сорбционных свойств данного препарата уменьшается содержание тяжелых металлов (свинца, кадмия и никеля) в крови телят [40, 112].

За счет снижения количества токсикантов у телят повышается содержание общего кальция, происходит понижение уровня неорганического фосфора (до нормального соотношения кальция к фосфору - 2:1), резервная щелочность при этом приходит в норму [41, 143].

Е.Н. Воронина [35] для лечения бронхопневмонии предлагает внутримышечное введение трех инъекций тилозина (10 мг/кг): 1 раз в сутки, с интервалом 72-96 часов в комплексе с двумя подкожными инокуляциями тривита (2,5 мл на животное): 1 раз в неделю и внутривенным применением 30 % раствора натрия тиосульфата (5-8 мл на животное): 1 раз в день, всего 5-6 инъекций. При таком лечении происходили изменения в морфо-биохимическом составе крови: произошло увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина, выраженное уменьшение количества лейкоцитов, по сравнению с анализами крови до лечения, также происходил рост уровня общего белка до референсных значений. Изменения коснулись и минерального обмена: вырос уровень содержания кальция, кобальта, магния и хлора, при этом кальциево-фосфорное отношение составило 1,2:1 (было 0,9:1). Клиническое выздоровление телят при таком лечении наступало на 11 день, а при лечении тилозином и тривитом, без применения тиосульфата натрия клинические симптомы отступали только к 17 дню. Прирост живой массы к 31 дню увеличился на 29 % и составил 580 г, тогда как при лечении без тиосульфата натрия (только тилозин и тривит) был 450 г. Данный способ лечения показал положительный эффект, применение тиосульфата натрия в комплексе с тилозином и тривитом снизило воспалительные процессы, происходящие в легких, усилило влияние антибиотического препарата на патогенную микрофлору, помогло активировать восстановительные реакции организма телят [37].

Исследователи [76] в своих экспериментах по лечению бронхопневмонии в опытных группах телят применяли такие схемы: в первой опытной группе – внутримышечно 1 раз в сутки 2,5 % раствор кобатана (2 мл на 50 кг) совместно с тремя внутримышечными инъекциями тривита (2 мл на животное), с интервалом три дня, во второй опытной группе – лечение было аналогичным, но тривит

заменили на три инокуляции асидивита (5 мл на животное), через каждые три дня, телятам контрольной группы применяли бициллин-3 и сульфадимизин и при необходимости симптоматическое лечение (общепринятая схема лечения в том хозяйстве, где проводили опыт). В ходе проведенных ими исследований, во второй опытной группе после применяемого лечения, количество эритроцитов повысилось на 34,9 %, уровень гемоглобина на 14,2 %, в первой опытной группе на 16,3 % и на 5 % соответственно, по отношению к контрольной группе. Из-за развития в легких воспалительного процесса у всех групп животных в начале исследования наблюдали повышенное содержание лейкоцитов. Изменения коснулись и биохимического состава крови, так в первой опытной группе в ходе лечения общий белок повысился на 13,3 %, во второй на 20,6 %, а в контроле на 6,3 % по отношению к значениям до лечения, а уровень глюкозы снизился на 17,6%, 23,9% и 0,5 % соответственно. Кашель, температура тела, частота дыхания, число сокращений сердечной мышцы у телят второй опытной группы уменьшились быстрее, чем у остальных групп. В виду этого авторы установили, что наибольшую эффективность при лечении бронхопневмонии телят показала схема лечения, применяемая во второй опытной группе.

Российские ученые [58] для терапии бронхопневмонии предложили использовать антибиотик дитрим совместно с муколитическим препаратом амброксол. Результаты применяемой схемы лечения, сравнивали с результатами терапии только с применением антибиотика широкого спектра - дитрим. Телятам обеих групп дитрим (1 мл/10 кг) вводили внутримышечно в течение 8 дней, одной из групп животных дополнительно на протяжении 5 дней внутрь задавали амброксол, в течение двух дней 3 раза в день по 1 таблетке, далее по 1 таблетке 2 раза в день. Действенность применяемых методов лечения, оценивали путем постоянного контроля над состоянием больных животных, методом определения гематологических показателей крови [59]. Уменьшение воспалительного процесса у телят, которым применяли только дитрим, начиналось с 6 суток, а с добавлением аброксола к антибиотику со 2 суток кашель переходил из сухого во влажный, на третий день от начала лечения

наступало его ослабление, на 4 день телята переставали кашлять, все клинические признаки проходили на 6 день. Через неделю у животных, которым применяли дитрим с амброксолом, нормализовалось и содержание эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, данные изменения в группе телят, которым применяли только дитрим, наступили через две недели, но у нескольких телят оставался тусклым шерстный покров и наблюдались расстройства пищеварительной системы.

А.В. Адьяков и его соавторы [12] отмечают, что острые и подострые формы респираторных болезней в начальной их стадии хорошо поддаются лечению антибиотическими препаратами. Они сравнивают эффективность лечения трех антибиотиков: бициллина 3, тетрациклина и тилозина 50. Каждой из групп телят был применен один из этих препаратов, а также для предотвращения обезвоживания телятам вводили 0,9% натрия хлорид. После применения антибиотика тилозин клинические проявления болезни полностью проходили на 11 день, после тетрациклина и бициллина на 12 день. Гематологические и биохимические показатели крови на 30 сутки эксперимента были примерно на одном уровне, разница между группами была незначительной, это говорит о том, что для лечения бронхопневмонии можно применять все три препарата.

Сазанова В.В. и ее соавторы [145] предложили новый опыт лечения бронхопневмонии с добавлением к общим методам применение озонированной аутокрови или озонированного физиологического раствора. Первой группе телят вводили только фармазин 50 (антибиотик широкого спектра действия), второй – фармазин с тривитамином, третьей – фармазин, тривитамин и озонированный 0,9 % раствор натрия хлорида, четвертой – аналогично третьей, но заменили озонированный физиологический раствор, озонированной аутокровью. Согласно исследованиям данных авторов, наилучшей и самой эффективной стала схема лечения, применяемая в четвертой группе, клинические симптомы болезни отступили быстрее, чем в других группах, основные морфо-биохимические показатели крови пришли в норму в кратчайшие сроки, это можно связать с тем,

что озон стимулирует иммунные реакции (было отмечено повышение уровня глобулиновой фракции), восстанавливает белковый состав крови.

Ученые нашей страны [134] для лечения бронхопневмонии рассматривают использование динамической электронейростимуляции (ДЭНС) с применением аппаратов типа ДЭНАС и патогенетической терапии. Они проводили электродинамическую стимуляцию аппаратной установкой ДиаДЭНС-ПК, воздействуя на 11 биологически активных точек, определенных посредством метода «Биорефер» (продолжительность такого воздействия вычислялась из расчета 1 мин на 1 кг массы) совместно с внутримышечной антибиотикотерапией - гентамицином (5 мл на животное) в течение 5 дней 1 раз в сутки, также в мышцу вводили тривит, 1 раз в день (5 мл на животное) через каждые 24 часа – неделю, внутривенно инъецировали раствор из 20 % кофеина бензоата натрия (1 мл), 5 % глюкозы (20 мл), 10 % кальция хлорида (2 мл). Результаты данной схемы лечения сравнивали с результатами аналогичной схемы лечения, но без применения электродинамической стимуляции (контроль). Интоксикацию при комплексном лечении совместно с электронейростимуляцией у телят сняли на 4 день лечения, в контроле лишь на 8 день. Респираторные признаки проходили в 1,5 раза быстрее при применении установки ДиаДЭНС-ПК. На 12 сутки лечения было проведено рентгенологическое исследование, в ходе которого в опытной группе установили отсутствие патологических процессов в легких у 70% телят, в группе сравнения всего лишь у 30%. Данные ученые доказали эффективность применения совместно с патогенетической терапией динамической электростимуляции, ведь она ускоряет сроки элиминации клинических признаков, уменьшает длительность медикаментозного лечения и соответственно экономит затраты на предотвращение бронхопневмонии телят.

По данным Н.С. Симонян [150] наиболее эффективные пути использования 10 % энрофлоксацина – это внутрилегочной способ его введения, внутривенный и интратрахеальный, при данных методах введения результативность лечения у телят составила 100%. При внутрилегочном введении энрофлоксацина (доза 1 мл) совместно с ним вводили 0,9% раствор натрия хлорида (доза 1 мл), сделали 3

инъекции в непораженную часть легкого, через каждые 24 часа. При внутривенной инъекции энрофлоксацин (2 мл) сочетали с 5% глюкозой (доза 8 мл), всего было сделано 3 инокуляции, 1 раз в сутки. Внутритрахеальный способ введения: подкожная инъекция 2,4 % эуфиллина (доза 2 мл), инокуляция 5 % раствора новокаина (доза 5 мл) с энрофлоксацином (доза 2 мл) в верхнюю часть трахеи в область между ее кольцами, такую манипуляцию повторяли 1 раз в сутки в течение 3 дней. При всех вышеперечисленных способах, в течение 6 дней также применяли подкожные инъекции тривитамина (доза 3 мл), через каждые 72 часа и подкожные введения цитрированной крови, первая инъекция в дозе 4 мл, вторая через 2 суток в дозе 6 мл.

О.Н. Полозюк [133] считает эффективным следующую схему лечения бронхопневмонии: иммуностимулятор имунофан, 9-ти валентная сыворотка, сыворотка иммуносерум, энрофлокс, драксин, дексаметазон, данный метод лечения позволил сократить сроки терапии и нормализовать морфологические показатели крови.

1.6 Природные средства, используемые в ветеринарии

Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест среди заболеваний молодняка сельскохозяйственных и домашних животных. Поэтому проблема поиска способов и методов лечения животных с респираторной патологией остается в центре внимания ветеринарных специалистов.

В настоящее время чаще всего при лечении бронхопневмонии используются антибиотики, которые вызывают быстрое привыкание и устойчивость организма животного и человека к действующему началу. Если часто использовать такие препараты при лечении бронхопневмонии сельскохозяйственных животных, то они могут нанести вред не только организму животного, но и человека, так как они могут сохраниться в мясе, которое попадает на прилавки магазинов, а затем его употребляет в пищу человек [26]. Человек употребляя такое мясо, становится резистентен к

лекарственным антибактериальным веществам, которые применяли для лечения животного.

В настоящее время при лечении различных патологических процессов респираторных органов и желудочно-кишечного тракта сельскохозяйственных животных во внимания принимаются природные растительные препараты. Средства, состоящие из растительного и органического сырья даже при длительном их применении, не вызывают привыкания и устойчивости, действие таких препаратов очень мягкое и безопасное [221]. Соответственно продукты убоя, полученные от животных, которых лечили средствами растительного происхождения можно употреблять без ограничения. Также можно пить и молоко, полученное от таких коров [214].

При применении синтетических антибактериальных веществ, уничтожаются полезные микроорганизмы, которые защищают животное от патогенных микробов (бактерий, грибов) и прочих инфекций. Природные препараты не влияют на микрофлору желудочно-кишечного тракта, а наоборот улучшает функциональное состояние органов [3, 67, 208].

Антибиотики нужно применять определенными курсами, чаще всего короткими [100]. Растительные препараты можно применять длительно (например, при хронической форме бронхопневмонии).

Наряду с антибиотиками при лечении бронхопневмонии используются и другие синтетические средства, которые нарушают работу многих органов. Они ухудшают состояние печени и почек у животных [171, 200, 202, 208, 209, 210, 225, 229]. Разрушают печеночные клетки [138, 171, 200, 217, 218, 219]., выводя продукты распада химических медикаментов, также сильно страдают. Долгий прием таких препаратов изменяет запах и цвет мочи, повышает кислотность желудочного сока [138, 213]. По мнению исследователей, растительные препараты при правильном их использовании, не нарушают работы органов и систем организма, а даже в целом положительно влияют на обменные процессы, происходящие в организме животного [215, 227].

Синтетические препараты стоят дороже, более доступными являются растительные лекарственные средства, в виду того что сырье, применяемое для их изготовления стоит дешевле сырья, применяемого для заготовки фармакологических препаратов [60]. Средства природного происхождения можно приобрести без рецепта, на многие синтетические препараты нужен рецепт от ветеринарного врача.

Природные препараты максимально усваиваются организмом, не нагружая его балластными или токсическими соединениями и практически не вызывают аллергических реакций, являются экологически безопасными [141, 149].

На кафедре терапии и клинической диагностики с рентгенологией ФГБОУ ВО КГАВМ Грачевой О.А. [50, 51, 52, 56] было разработано органическое средство «Янтовет», данная композиция не токсична, не вызывает аллергические реакции и тератогенное воздействие, что свойственно природным средствам, также оно улучшает обменные процессы, гематологические показатели крови, повышает яйценоскость кур, увеличивает темпы роста, оказывает эффективность при кетозе у коров и заболеваниях печени [49, 50, 52, 53, 54, 55, 56].

Ученые [226] в качестве эффективного метода дезинтоксикации использовали природные алюмосиликатные минералы и средства, созданные из них. Эти препараты обладают антиоксидантными, сорбционными свойствами, защищают гепатоциты от повреждений, при их применении происходит нормализация обменных процессов в печени.

Авторы [25] предлагают использовать для лечения больных бронхопневмонией телят комплексное растительное средство, состоящее из зверобоя, чабреца, мать-и-мачехи, солодки и красного корня совместно с традиционными средствами (гентамицин), такой метод лечения сократил сроки выздоровления на 3 дня, по сравнению с использованием только антибиотика (гентамицин).

И.Р. Кильметова, И.А. Родин и соавторы [83, 142] считают, что в кормление животных обязательно нужно включать различные биологически активные добавки, в частности органический селен, который содержится в

кормовой добавке ДАФС-25 [81, 142]. По их мнению, данная добавка, является безвредным источником селена, которая может применяться при дефицитах селена, она способствует повышению приростов живой массы, предотвращает повреждающее действие свободных радикалов, улучшает обмен веществ и состав крови, после ее применения продукцию, полученную от животных можно использовать без каких-либо ограничений [16, 82, 161].

Для лечения больных бронхопневмонией и диспепсией телят авторы представляют возможным применять природный препарат альгасол, состоящий из экстрактов морских водорослей и сиропа солодки совместно со стандартной схемой лечения, применяемой в хозяйствах [154]. В ходе использования такой схемы терапии (в сравнении с базовым лечением, применяемым в хозяйствах) сократились сроки лечения, быстрее нормализовались нейтрофильные реакции крови, уровень бактерицидной активности сыворотки крови и иммуноглобулинов J и M, гуморальные и лимфоцитарные звенья иммунной системы, происходило уменьшение циркулирующих иммунных комплексов. Другие исследователи также считают эффективным применение этого растительного препарата, особенно при гастроэнтеритах ягнят, а также при гастроэнтеритах, осложненных бронхопневмонией и безоарной болезнью [99, 211]. Применение альгосола при данных патологиях сократило сроки клинического выздоровления на 3-8 дней, повысило сохранность и нормализовало обменные процессы [99, 216].

Ученые ФГБОУ КГАВМ создали органический препарат «Ферсел» для профилактики различных видов анемии и обмена веществ. Данное средство не обладает токсическими свойствами, положительно влияет на гемопоэз, гематологические показатели крови, увеличивает рост и развитие, а также продуктивные качества животного организма [38, 39].

По данным [87, 123] одним из способов лечения бронхопневмонии незаразной этиологии является назначение биологически активной добавки «Бронходиол», состоящей из комплекса босвелиевых кислот (ладанное дерево), масла зародышей пшеницы, которые содержат огромное количество

токоферолов, микроэлементов: селена и цинка. Преимущество данного средство – это его растительный состав, ему присущи противовоспалительные, антиокислительные, антигипоксические, иммуномодулирующие свойства, также оно обладает способностью выводить мокроту из дыхательных путей [122].

Авторы [71, 166] для более комплексного подхода к лечению бронхопневмонии у телят предложили использовать совместно с традиционной схемой лечения, рекомендованной ветеринарными специалистами в хозяйстве, фитопрепарат, состоящий из следующих растений: листьев подорожника, корня солодки, травы душицы обыкновенной, травы мать-и-мачехи и травы хвоща полевого. По результатам такой методики лечения наблюдали положительное влияние сбора лекарственных растений на скорость исчезновения клинических признаков заболевания и улучшение состава крови по сравнению со стандартной схемой, где не применяли комплексное растительное средство.

В связи с вышесказанным актуальным является создание и использование растительных лекарственных средств для лечения бронхопневмонии.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Методы исследований. Работа выполнена в условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, в период с 2017 по 2020 годы.

Доклинические исследования проведены в виварии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Производственные испытания осуществились в 4-х хозяйствах Республики Татарстан, в соответствии с тематическим планом научно-исследовательской работы кафедры.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов [175].

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.

Все токсикологические исследования проведены с соблюдением правил гуманного отношения к лабораторным животным, изложенных в директивах 2010/63/EU Европейского общества [64].

Доклинические испытания безопасности и фармакологической активности комплексного средства Бронхелп выполнены на клинически здоровых аутбредных белых мышах, белых крысах, беспородных кроликах белой масти.

Производственные испытания изучаемого средства проведены на молодняке крупного рогатого скота черно-пестрой породы.

Подбор и формирование опытных и контрольных групп животных производили по принципу пар-аналогов в соответствии с целью и задачами исследований. У каждого вида животных учитывали возраст, гендерную принадлежность и массу тела.

Животных содержали в стандартных условиях вивария и получали одни и те же корма в соответствии с ГОСТ 33215-2014 [44], ГОСТ 33216-2014 [45].

Для достижения цели использованы физико-химические, токсикологические, фармакологические, гематологические, биохимические, математические и другие методы исследований.

Из токсикологических методов использованы общетоксические методы, такие как: острая, субхроническая и хроническая токсичность и специфические виды токсичности (аллергизирующие свойства, эмбриотоксическое и тератогенное действие).

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

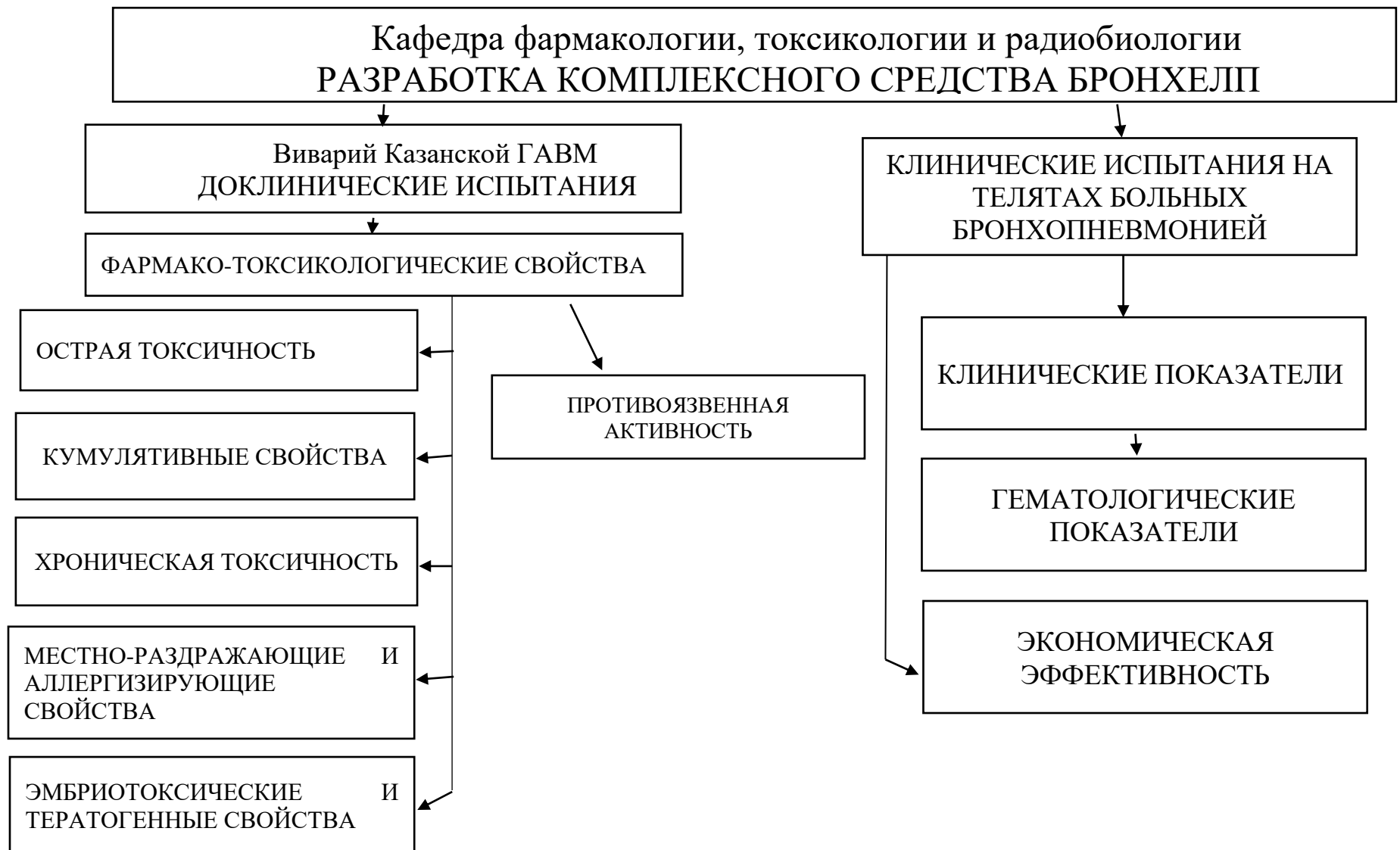
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рисунок 1 – Алгоритм исследований

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 – 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, доводили 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.

Тысячелистник обыкновенный (*Achillaea millefolium*) – многолетнее травянистое растение семейства сложноцветных. Содержит горькое вещество гликоалакалоид ахиллеин, эфирные масла, дубильные вещества, витамины С и К, минеральные соли, органические кислоты, каротин и флавоноиды. Из растения качественными реакциями выделены углеводород азулен, терпены – цинеол и борнеол, пинен, лимонен и изомер камфоры туйон.



Рисунок 2 – Тысячелистник обыкновенный (*Achillaea millefolium*)

Чёрный тополь или Осокорь (*P. nigra*) - дерево первой величины, достигающее 30 – 35 м высоты и 1 – 2 м в диаметре ствола. семейства Ивовых (*Salicaceae*). Кора тополя содержит дубильные вещества – 3-9%, желтое красящее вещество хризин, гликозиды популин, салицин, присутствуют алкалоиды, флавоноиды, дубильные вещества, высшие углеводороды. В листьях растения найдены терпены, алкалоиды, каротиноиды, фенолкарбоновые кислоты.



Рисунок 3 - Чёрный тополь или Осокорь (*P. nigra*)

Состав препарата Бефунгин. В состав раствора Бефунгин входят следующие компоненты: чага (березовый гриб) этанол и кобальт хлорид в качестве вспомогательного вещества.

Содержит стерины, полифенолы и полисахариды, меланин, супероксиддисмутаза, а также тритерпены (бетулин, инотодиол, люцеол).



Рисунок 4 – Бефунгин

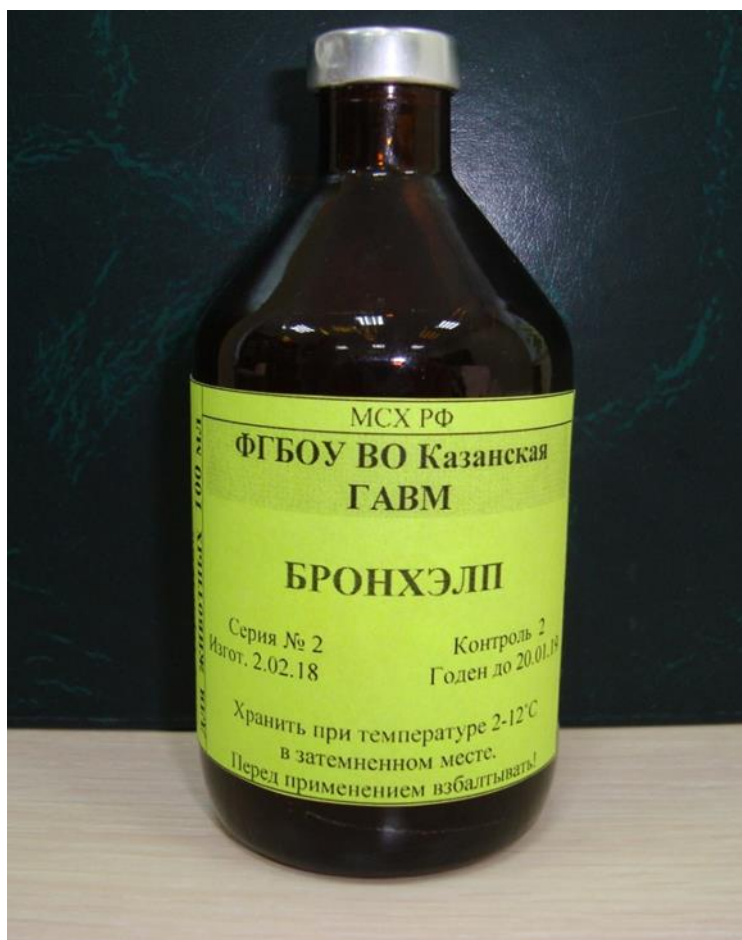


Рисунок 5 – Средство Бронхелл

При изучении элементного состава комплексного средства Бронхелл (таблица 1) было установлено наличие в его составе около 16 макро- и микроэлементов, для определения которых использованы атомно-абсорбционный спектрометр и атомно-абсорбционный спектрофотометр (Приложение 5).

Таблица 1 – Элементный состав комплексного средства Бронхелл

Показатель (элемент)	Единица измерения	Количество
1	2	3
Макроэлементы		
Калий	мг/100 мл	70.1
Кальций	мг/100 мл	20.0
Магний	мг/100 мл	1.2
Натрий	мг/100 мл	76.0

1	2	3
Микроэлементы		
Алюминий	мг/100 мл	0.23
Железо	мг/100 мл	0.5
Кадмий	мг/100 мл	0.0002
Марганец	мг/100 мл	0.091
Медь	мг/100 мл	0.59
Молибден	мг/100 мл	менее 0,001
Свинец	мг/100 мл	0,075
Стронций	мг/100 мл	0,06
Цинк	мг/100 мл	0,19
Ультрамикроэлементы		
Кобальт	мг/100 мл	0,5
Никель	мг/100 мл	0,148
Хром	мг/100 мл	0,26
Сухое вещество	грамм	3,1353

2.2.2 Определение параметров острой токсичности на лабораторных мышах

2.2.2.1 Определение острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства при введении внутрь

Для безопасной работы с новыми фармакологическими средствами, прежде всего, необходимо иметь информацию об их токсичности, возможных путях отравления и других свойствах. Основным критерием новых препаратов является их токсическое влияние на организм теплокровных животных.

В настоящее время о токсичности лекарственных средств принято судить в основном по величине средней смертельной дозы, определяемой экспериментальным введением исследуемого вещества лабораторным животным. Величина ЛД₅₀ необходима для определения коэффициента токсичности препарата – отношение дозы, соответствующей ЛД₅₀ к терапевтической. Средняя смертельная доза нивелирует односторонние

отклонения индивидуальной восприимчивости особо чувствительных и резистентных животных [154].

Учитывая, что рассматриваемое средство является комбинацией продуктов кислотного гидролиза травы тысячелистника обыкновенного, коры тополя черного и раствора Бефунгин, нами на первом этапе доклинических исследований были изучены параметры острой токсичности каждого компонента в отдельности. В первой серии опытов была определена острая токсичность компонентов средства при их интрагастральном введении. Для этой цели были использованы нелинейные интактные самки и самцы беспородных белых мышей с исходной массой тела 18-22 г., предварительно прошедшие двухнедельный карантин в условиях вивария Казанской ГАВМ. Всего использовано 30 мышей, распределенных в 3 группы по 10 животных в каждой. Животные были включены в группы с учетом их равного распределения в соответствии с гендерной принадлежностью. Первая опытная группа получала экстракт коры тополя черного, вторая – экстракт травы тысячелистника, третья – Бефунгин, четвертая служила контролем и ей внутрь задавали дистиллированную воду (таблица 2). Для введения компонентов средства внутрь использовали шприц инъекционный многоразового применения 1-1-10:100 А, к которому присоединяли специальную иглу с оливой на конце.

Оценку биологического действия компонентов средства Бронхелп на организм лабораторных мышей проводили с учетом их клинического состояния и ответных реакций после однократной затравки. Продолжительность опыта составила 14 суток, после чего под эфирным наркозом проводили их эвтаназию для оценки состояния внутренних органов.

Таблица 2 – Схема опыта по определению острой токсичности отдельных компонентов средства Бронхелп при введении per os беспородным белым мышам (n=10)

Группа	Испытуемый компонент	Пол животного	Количество животных	Путь введения	Доза, мл
1 - опытная	Гидролизат тополя черного	Самец	5	Per os	0,5
		Самка	5	Per os	0,5
2 - опытная	Гидролизат тысячелистника обыкновенного	Самец	5	Per os	0,5
		Самка	5	Per os	0,5
3 - опытная	Бефунгин	Самец	5	Per os	0,5
		Самка	5	Per os	0,5
Контроль	Вода дистиллированная	Самец	5	Per os	0,5
		Самка	5	Per os	0,5

Исследования показали, что ни один из использованных компонентов средства не приводил к гибели подопытных животных при их введении внутрь (таблица 3). Однако следует отметить, что реакция мышей на введенные компоненты была неодинаковой в зависимости от происхождения исходного сырья и способа приготовления. У животных, получавших гидролизаты тополя черного и тысячелистника обыкновенного ответные реакции возникали сразу после введения испытуемого средства и проявлялись в виде корчей. Мыши, вначале выгибали спину, затем прижимали брюхо к основанию клетки, отмечали волнообразное движение туловища в кранио-каудальном направлении, с парезом задних конечностей. Мыши медленно перемещались в угол, сбиваясь в кучу. Одновременно отмечали прекращение дыхания длительностью 3-5 секунд. Отмеченные клинические признаки интоксикации продолжались в течение 20 – 25 минут. Затем корчи прекращались, дыхание становилось непрерывным, но замедленным и поверхностным, однако перемещения животных по клетке были ограниченными. Описанные нарушения со стороны органов дыхания мы склонны связать с чрезмерным возбуждением n. Vagus.

Таблица 3 – Определение острой токсичности отдельных компонентов средства Бронхелп на белых мышах при внутрижелудочном введении (n=10)

Группа	Использованное средство	Пол и количество животных		Пало	Клиника интоксикации
		Самец	Самка		
1 - опытная	Гидролизат тополя черного	5	5	0	Корчи, нарушение дыхания, парез задних конечностей, снижение двигательной активности
2 - опытная	Гидролизат тысячелистника обыкновенного	5	5	0	Корчи, нарушение дыхания, парез задних конечностей, снижение двигательной активности
3 - опытная	Бефунгин	5	5	0	Реакция на введение
Контроль	Вода дистиллированная	5	5	0	Реакция на введение

Восстановление функции органов дыхания и двигательной активности после однократного использования гидролизатом тополя черного и тысячелистника обыкновенного происходило постепенно в течение последующих 3-х – 5-ти часов экспериментального периода. Мыши начинали проводить уход за собой, обнюхивание друг друга, подходили к кормушкам. Отмечали усиление потребления воды.

Учет общего клинического состояния животных на следующие сутки, а также за весь период опыта (14 суток) никаких отклонений в поведении и отношении их к корму и воде не показал.

Во третьей опытной группе, где использовали Бефунгин, картина острой интоксикации была выражена слабо. В отличие от животных предыдущих групп реакций в виде корчей не отмечали, однако, наблюдали некоторое урежение дыхания в течение 10 – 15 минут, что мы связываем с большим объемом введенной жидкости, ограничивающим движение грудной клетки и диафрагмы. Двигательная активность также была снижена. Аналогичные изменения

наблюдали и в контрольной группе при использовании дистиллированной воды. Явления дискомфорта в указанных группах проходили на второй-третий час после их затравки. Отмечали улучшение общего физиологического состояния мышей. Животные становились активными, осуществляли груминг, восстанавливались пищевые рефлексy.

При плановом осмотре и оценке клинического состояния мышей в последующие сроки видимых отклонений между группами не установили. Животные были активны, не отличались между собой в поведенческих реакциях, имели положительное отношение к корму и воде.

При патологоанатомическом вскрытии животных с целью изучения возможных последствий метатоксического действия компонентов препарата, никаких патологических отклонений между группами во внутренних органах не установлено.

Так как разработанное нами средство предназначено для парентерального применения, в следующей серии опытов нами была изучена острая токсичность компонентов препарата для белых мышей при внутримышечном его введении.

2.2.2.2 Определение острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства Бронхелп при внутримышечном введении белым мышам

Исследования проведены на 30 мышax обоего пола с исходной массой 18 – 22 г. Всего, по принципу аналогов сформированы 3 группы животных по 5 самок и 5 самцов в каждой. Перед началом эксперимента животных выдерживали на карантине в течение 12 дней. Мыши были клинически здоровы, находились в одинаковых условиях кормления и содержания. Схема использования испытуемых компонентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Схема опыта по определению острой токсичности отдельных компонентов при внутримышечном введении средства Бронхелл белым мышам (n=10)

Группа	Испытуемый компонент	Пол животного	Количество животных	Способ введения	Доза, мл
1 - опытная	Гидролизат тополя черного	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5
2 - опытная	Гидролизат тысячелистника обыкновенного	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5
3 - опытная	Бефунгин	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5
Контроль	Вода для инъекций	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5

Наблюдения за животными осуществляли аналогично предыдущему эксперименту.

При оценке клинического состояния животных, после внутримышечной инокуляции гидролизата тополя черного и тысячелистника обыкновенного особых отклонений характерных для острой интоксикации не отмечали. В момент инъекции мыши сильно беспокоились, пищали, происходило учащение дыхания, что мы связываем с болезненностью при уколе иглой и введении большого объема жидкости. В последующие минуты животные успокаивались, хотя присутствовали явления хромоты тех конечностей, куда вводили средство. Все отмеченные функциональные нарушения длились полтора-два часа. Затем состояние животных нормализовалось с восстановлением всех учитываемых функций. Гибели мышей не происходило.

При внутримышечном использовании в третьей группе Бефунгина и в контроле – воды для инъекций, наблюдали аналогичную предыдущим исследованиям клиническую картину.

Результаты проведенных в данной серии опытов исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Определение острой токсичности отдельных компонентов средства Бронхелп для белых мышей при внутримышечном введении (n=10)

Группа	Использованное средство	Пол и количество животных		Пало	Клиника интоксикации
		Самец	Самка		
1 - опытная	Гидролизат тополя черного	5	5	0	Снижение двигательной активности
2 - опытная	Гидролизат тысячелистника обыкновенного	5	5	0	Снижение двигательной активности
3 - опытная	Бефунгин	5	5	0	Реакция на введение
Контроль	Вода для инъекций	5	5	0	Реакция на введение

Патологоанатомическая картина умерщвлённых мышей была однотипной во всех подопытных группах и не сопровождалась изменениями характерными для острого токсического действия, использованных компонентов.

В заключительной серии опытов на мышах нами изучено влияние готового к практическому применению средство Бронхелп.

2.2.2.3 Определение острой токсичности комплексного средства Бронхелп на белых мышах

Заключительная серия опытов по определению общетоксического действия средства Бронхелп на белых мышах проведена в соответствии методическими указаниями [108, 175], которая предусматривает в том числе и использование рекомендуемых путей введения фармакологических средств для вновь разработанных препаратов, с учетом практического применения.

Опыты проведены на 40 белых мышах обоего пола, разделенных по принципу аналогов на 4 подопытные группы. Первая и вторая группа были подопытными, а третья – контрольными. Схема использования средства Бронхелп приведена в таблице 6.

Таблица 6 – Схема опыта по определению острой токсичности комплексного средства Бронхелп на белых мышах (n=10)

Группа	Испытуемое средство	Пол животного	Количество животных	Путь введения	Доза, мл
1 - опытная	Бронхелп	Самец	5	per os	0,5
		Самка	5	per os	0,5
2 -опытная	Бронхелп	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5
3 -контроль	Вода дистиллированная	Самец	5	per os	0,5
		Самка	5	per os	0,5
4- контроль	Вода для инъекций	Самец	5	в/м	0,5
		Самка	5	в/м	0,5

До включения в опыт мыши выдержаны на карантине в течение 12 суток.

Длительность опыта составила 14 суток, на протяжении которой регистрировали общепринятые для такого рода исследований показатели.

В конце исследований мышей подвергали эвтаназии под глубоким эфирным наркозом для изучения патологоанатомической картины. При умерщвлении животных проводили перерезку яремной вены для получения цельной крови. Кровь брали в пробирки с антикоагулянтом. Полученный объем крови от каждой мыши составлял 0,4-0,6 мл, что было достаточным для исследования общепринятых показателей. Поэтому нами изучен морфологический состав крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Исследование крови дает дополнительные и объективные сведения о состоянии организма при использовании фармакологических средств.

Оценивая общетоксическое действие средства при внутрижелудочном и внутримышечном его введении мышам, мы наблюдали такую же клиническую картину интоксикации, которую регистрировали в опытах при соответствующем способе введения отдельных его компонентов (таблица 7).

Таблица 7 – Определение острой токсичности комплексного средства Бронхелп на белых мышах при различных способах его введения (n=10)

Группа	Использованное средство	Пол и количество животных		Пало	Клиника интоксикации
		Самец	Самка		
1 опытная	Бронхелп	5	5	0	Корчи, нарушение дыхания, парез задних конечностей, снижение двигательной активности
2 опытная	Бронхелп	5	5	0	Реакция на введение
3 контроль	Вода дистиллированная	5	5	0	Реакция на введение
4 контроль	Вода для инъекций	5	5	0	Реакция на введение

Патологоанатомическая картина в сравниваемых группах была однотипна и не имела отличительных особенностей. Положение органов, размеры, цвет, консистенция были одинаковы у всех вскрытых животных.

При анализе морфологического состава крови различий между группами не установлено. Содержание эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина во всех группах было одинаковым (таблица 8). Изменений со стороны СОЭ также не установлено. Все показатели были близки по значениям и не выходили за пределы физиологической нормы.

Таблица 8 – Морфологический состав крови белых мышей при использовании средства Бронхелп ($M \pm m$; $n=6$)

Группа	Показатель			
	Эритроциты, х $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, х $10^9/л$	СОЭ, мм/час
1 опытная	$8,88 \pm 0,56$	$144,2 \pm 9,8 \pm 0,56$	$9,24 \pm 0,63$	$1,08 \pm 0,14$
2 опытная	$8,64 \pm 0,49$	$142,4 \pm 7,4 \pm 0,48$	$9,17 \pm 0,34$	$1,2 \pm 0,16$
3 контроль	$8,76 \pm 0,68$	$142,6 \pm 8,6 \pm 0,64$	$8,92 \pm 0,65$	$1,1 \pm 0,21$
4 контроль	$8,84 \pm 0,42$	$139,3 \pm 5,4 \pm 0,69$	$9,31 \pm 0,57$	$1,12 \pm 0,12$

Таким образом, согласно гигиенической классификации по основным параметрам вредности средство Бронхелп относится к малотоксичным соединениям, а по степени опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007. - 76 – к 4 классу [46].

После определения класса токсичности средства Бронхелп для белых мышей, эксперименты были продолжены на белых крысах.

2.2.3 Определение параметров острой токсичности средства Бронхелп на лабораторных крысах

Согласно методическим рекомендациям, объективность оценки фармако-токсикологических свойств вновь разработанных средств в доклинических исследованиях возможна при поступлении их в организм различными путями и в нескольких дозах [175]. С учетом указанных рекомендаций в данной серии опытов нами изучено общетоксическое действие средства на 50 белых крысах при однократном интрагастральном и внутримышечном введении в максимально допустимых дозах. Для этого из общего числа животных было сформировано 5 групп подопытных животных, придерживаясь принципа аналогов. В опытах использованы беспородные, клинически здоровые интактные белые крысы самцы и самки с массой тела 230 – 270 грамм, которых содержали отдельно в

соответствии с гендерной принадлежностью. До включения в опыт крыс содержали в карантинных условиях межкафедрального вивария академии.

Условия опыта отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Схема использования средства Бронхелп белым крысам, при определении острой токсичности

Группа	Используемое средство	Количество животных в группе и гендерная принадлежность		Путь введения	Доза, (мл)	Кратность введения
		самец	самка			
1 – опытная (n=10)	Бронхелп	5	5	Per os	6,0	1
2 – опытная (n=10)	Бронхелп	5	5	в/м	5,0	1
3 – контрольная (n=12)	Физраствор	6	6	Per os	5,0	1
4 – контрольная (n=12)	Физраствор	6	6	в/м	5,0	1
Интактная (n=6)	-	3	3	-	-	-

Приведенные в таблице дозы являются максимально допустимыми для крыс при данной массе тела [19].

При введении жидкостей per os, использовали иглу с оливой на конце. Для этого брали шприц ветеринарный с бегунком вместимостью 10,0 мл, к которому присоединяли иглу, после чего в него набирали исследуемую жидкость. Для внутримышечных введений средств использовали шприц стерильный одноразовый с иглой (0,7 мм*40) емкостью 5,0 мл. Фармакологические вещества вводили в утреннее время суток с целью предупреждения ошибок, связанных с суточными ритмами. Животных за 12 – 15 часов до опыта лишали корма, но они имели свободный доступ к воде. Очередное кормление производили спустя 5 часов после использования им испытуемых средств.

Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности составила 14 суток, причем в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением.

У крыс фиксировали общее состояние, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координации движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, потребление корма и воды, изменение массы тела и другие показатели, характеризующие токсическое действие. Регистрировали возможные сроки развития интоксикации и гибели животных. Взвешивание подопытных животных проводили непосредственно перед началом опыта и после его завершения.

Для оценки токсичности разработанного нами средства в конце эксперимента часть животных подвергали эвтаназии, используя эфир диэтиловый, производили вскрытие и зрительный осмотр внутренних органов. Одновременно, при эвтаназии крыс производили взятие крови, путем перерезания яремной вены, набирая кровь в пробирки с антикоагулянтом.

Установлено, что, как при внутримышечном, так и интрагастральном способах введения средства на основе растительного сырья гибели подопытных крыс не происходило.

Оценивая общее клиническое состояние крыс первой опытной группы, получавших средство внутрь, были отмечены некоторые отклонения со стороны органов дыхания и двигательной активности в течение первого часа после начала опыта [195, 222]. А именно, сразу после поступления большого количества средства в полость желудка у крыс возникали висцеральные боли, они меняли позу, забивались в угол клетки, прижимали брюшину к основанию клетки, происходило волнообразное, кранио-каудальное движение туловища, отмечали диспноэ с признаками нехватки воздуха, вплоть до апноэ на протяжении 5 – 8

секунд с последующим удлинением акта вдоха. Приведенные отклонения органов дыхания продолжались в течение 15 – 20 минут. В течение следующих трех часов отмечали постепенное улучшение общего клинического состояния, приступы болей исчезали, но число дыхательных движений продолжало оставаться на достоверно низком уровне по отношению к аналогичным показателям интактных крыс (таблица 10).

Как видно из таблицы, число дыхательных движений к третьему часу исследований оставалось на достоверно низком уровне, по отношению к показателям интактной группы на 41,7 %.

На 6 час опытного периода данные значения были ниже, чем в сравниваемой группе на 18,1 % при $p \leq 0,05$. Пищевое поведение также оставалось подавленным. Описанные патологические изменения на наш взгляд связаны с нарушениями со стороны экстра- и интрамуральной нервной системы с иррадиацией боли в область спины и поясницы под действием фармакологически-активных веществ растительного средства.

В течение последующих 12 – 24 часов происходило восстановление числа дыхательных движений до референсных значений. В эти же сроки отмечали и улучшение их общего клинического состояния, Крысы становились более подвижными, принимали корм, употребляли воду и осуществляли груминг. Дальнейшими наблюдениями изменений токсического характера не отмечали. Гибели животных не происходило, что согласуется данными [104].

В контрольной группе животных при пероральном введении в эквивалентном количестве изотонического раствора хлорида натрия отмечали чувство тревоги, они также собирались в кучу в углу клетки, дыхание было несколько замедленным, но в целом физиологическое состояние было удовлетворительным и явлений апноэ не отмечали.

Внутримышечное введение средства к значимым изменениям в отношении физиологического состояния подопытных крыс не приводило. Однако у них также отмечали в течение первых трех часов незначительное урежение дыхательных движений, по сравнению с интактными аналогами. Урежение

дыхания по данной группе составило в течение первых-трех часов на 23,1 % при $p \leq 0,05$. Затем регистрировали постепенное восстановление функции органов дыхания до исходных величин, что соответствовало физиологическим нормам.

Таблица 10 – Динамика дыхательных движений белых крыс после однократного введения средства Бронхелп

Группа	Число дыхательных движений				
	Фон	После введения, час			
		3	6	12	24
1 - опытная	131,2±4,7	74,2±4,2*	108,6±4,5*	133,3±3,2	129,4±3,2
2 - опытная	137,1±3,5	98,1±3,3*	121,0±5,7	134,3±4,3	129,5±3,7
1 - контрольная	133,3±3,4	130,4±2,6	129,0±3,6	130,8±3,7	132,3±3,5
2 - контрольная	131,2±2,8	129,3±4,6	133,2±5,2	129,0±5,3	128,6±4,3
Интактная	130,2±4,6	127,6±3,7	132,6±4,7	132,2±2,3	130,0±2,5

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

При изучении физиологического состояния контрольных крыс после введения раствора хлорида натрия видимых отклонений в поведенческих реакциях, а также функционального состояния органов дыхания не выявлено. Они оставались подвижными, пищевая возбудимость, акт дефекации, акт мочеиспускания, рефлекс были сохранены.

Анализ показателей массы тела в динамике показал, что животные во всех группах прибавляли в массе равномерно, значительных расхождений в наборе веса отмечено не было (таблица 11).

При оценке состояния внутренних органов после патологоанатомического вскрытия отмечали правильное расположение органов брюшной и грудной полостей. Изменения в структуре органов также не выявлено.

Таблица 11 – Динамика массы тела белых крыс в остром опыте

Группа	Масса тела		Разница от исходной массы	
	Исходная	В конце опыта	(г)	(%)
1 - опытная	245,2±1,42	266,5±0,49	21,3	8,7
2 - опытная	247,3±2,4	270,1±0,37	22,8	9,2
1 - контрольная	247,1±2,54	268,1±1,79	21,0	8,5
2 - контрольная	246,3±3,21	264,8±2,44	18,5	7,5
Интактная	248,4±4,12	266,2±1,12	17,8	7,2

При оценке состояния крови крыс после однократного введения средства Бронхелп в максимально допустимой дозе, разницы между группами по содержанию эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, как при использовании его внутрь, так и внутримышечно, не установлено. Скорость оседания эритроцитов также имел одинаковые величины во всех сравниваемых группах (таблица 12)

Таблица 12 – Гематологические показатели крови белых крыс при однократном введении Бронхелп (n=5)

Группа	Показатель			
	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Гемоглобин, г/л	СОЭ, мм/час
1 - опытная	6,46±0,32	9,22±1,12	126,6±3,21	2,18±0,22
2 - опытная	6,28±0,44	9,61±0,88	132,2±2,16	2,13±0,12
1 - контрольная	6,47±1,02	10,2±1,08	128,4±4,22	2,24±0,18
2 - контрольная	6,32±0,66	9,17±1,25	124,8±2,53	2,09±0,11
Интактная	6,36±0,54	9,66±1,29	131,3±2,48	2,11±0,27

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют об отсутствии токсических свойств в разработанном нами средстве. Отмеченные функциональные нарушения со стороны органов дыхания и отклонения в поведенческих реакциях с ограничением двигательных функций крыс при использовании максимально допустимой дозы средства не сопровождаются гибелью животных, что позволяет отнести его согласно ГОСТ 12.1.007-76 к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

2.2.4 Изучение субхронической токсичности (кумулятивные свойства) комплексного средства Бронхелп на белых крысах

Неотъемлемой частью токсикологических исследований вновь разработанных лекарственных средств является определение их кумулятивных свойств. Первичная токсикологическая оценка вновь разработанных фармакологических средств, установленная -в острых опытах, не раскрывает в полном объеме все возможные побочные их эффекты, и они могут оказать отрицательное влияние на организм при использовании их ветеринарными специалистами. Если скорость поступления вещества превышает скорость его выведения организмом после повторного его поступления, то вещество накапливается в организме и приводит к интоксикации в результате материальной кумуляции. В других случаях возможна функциональная кумуляция, когда токсикант быстро выводится из организма, но функция органов не приходит в норму и при повторном его поступлении происходит суммация измененной функции и усугубление отравления.

С учетом изложенного выше нами изучены кумулятивные свойства средства с целью объективной оценки метатоксического его действия.

Исследования проведены на беспородных белых крысах с исходной массой 180 – 220 грамм. Всего в данной серии опытов использовано 18 крыс (8 самок и 10 самцов) распределенных в 2 группы по принципу аналогов. Первая группа 4 самок и 5 самца были опытными и им внутримышечно вводили средство в объеме 2,0 мл/кг массы тела. Данная доза является условно-терапевтической и определена она как 1/10 от максимально использованной в остром опыте при внутримышечном введении. Вторая группа, из такого же количества животных получала стерильный изотонический раствор хлорида натрия, и они служили контролем. Дозу испытуемых средств увеличивали в 1,5 раза через каждые 4 суток. Перед включением в опыт крысы находились на двухнедельном карантине, после чего их взвешивали и определяли в группы. У животных

учитывали общеклиническое состояние, возможные отклонения в поведенческих реакциях, общее физиологическое состояние, отношение к корму и воде, исключение из опыта ввиду гибели. На следующие сутки после последней инъекции испытуемых средств, проводили повторное взвешивание животных, затем по 3 самки и 3 самца из каждой группы подвергали эвтаназии под эфирным наркозом для патологоанатомического изучения. Проводили математический расчеты для определения индекса кумуляции.

Исследованиями установлено, что внутримышечные инъекции средства в возрастающих дозах не приводили к гибели подопытных животных (таблица 13).

Таблица 13 – Кумулятивные свойства растительного средства Бронхелп (n=9)

Дни введения	Ежедневно вводимая доза мл/кг	Суммарная доза за 4 сут. введения, мл/кг	Суммарная доза по периодам введения, мл/кг	Количество павших животных
1-4	2,0	8,0	8,0	0
5-8	3,0	12,0	20,0	0
9-12	4,5	18,0	38,0	0
13-16	6,75	27,0	65,0	0
17-20	10,1	40,4	105,4	0
21-24	15,2	60,8	166,2	0
24-28	22,8	91,2	257,4	0

Как видно из таблицы, продолжительность опыта составила 28 суток. В течение всего эксперимента каждое животное получило суммарно 257,4 мл испытуемых средств на килограмм массы тела.

Изучая общие ответные реакции на внутримышечные инъекции средства и стерильного физиологического раствора отмечали выраженное беспокойство подопытных крыс в течение первых нескольких минут сразу после инъекций переходящее в агрессию по отношению к своим сородичам. Вслед за тем наступало снижение двигательной активности, отрицательное отношение к

корму и воде. Указанные реакции наблюдали преимущественно в первые 8 -10 суток опыта. В последующие сроки (11 – 20 сутки) животные реагировали относительно спокойно на вводимые средства, что на наш связано с привыканием на ежедневные внутримышечные инъекции.

Начиная с 21-х суток, при увеличении объема вводимой жидкости до 3,04 мл на животное, крысы опытной группы становились более угнетенными, чем контрольные аналоги. Пищевой рефлекс у них был выражен слабее, объем потребляемого корма был меньше, чем в контроле, животные становились менее подвижными, слабо осуществляли груминг.

На 24 – 28 сутки опыта на местах введения средства отмечали безволосые участки. Кожный покров в области бедер был гиперемирован. Все указанные изменения мы связываем с постепенным нарушением целостности тканей на местах инъекций и наличием фармакологически активных веществ в средстве, которые, возможно, регулярно поступая в одни и те же участки тканей вызывает их деструкцию.

Взвешивание крыс в конце опыта показало, что крысы опытной группы не только не прибавили в массе тела, а наоборот уменьшили данный показатель, по отношению к контролю на 12,1 % при $p \leq 0,05$ (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели массы тела белых крыс в эксперименте ($M \pm m$; $n=9$)

Группа	Препарат	Масса тела, г		Прирост массы тела за 28 дней, %
		В начале	В конце	
Контрольная	Физраствор	198,2 \pm 4,99	218,8 \pm 2,05	9,9
Опытная	Бронхелп	201,6 \pm 6,35	192,4 \pm 3,92*	- 4,6

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

При патологоанатомическом вскрытии подвергнутых эвтаназии животных различий между группами в топографии органов не установлено. В тоже время, у

крыс опытной группы в 2-х случаях селезенка была увеличена, имела округлые края и дряблую консистенцию. По остальным органам визуально прослеживаемых изменений в их строении и макроструктуре не выявлено.

Для определения коэффициента кумуляции проведен математический расчет по методу Lim'a, используя формулу [175].

$$K_{\text{кум}} = \frac{LD_{50}^n}{LD_{50}^1} = \frac{257,4}{20,0} = 12,9$$

Как видно из проведенных расчетов, цифровые значения коэффициента кумуляции больше 5, что позволяет отнести средство к 4 группе, т.е. к веществам со слабовыраженной степенью кумуляции [101].

2.2.5 Изучение хронической токсичности комплексного средства Бронхелп

Важной составляющей доклинических исследований является выявление степени повреждающего действия фармакологических веществ при длительном их введении, что позволяет установить, как наиболее чувствительные органы и системы организма, так и характер повреждений, и степень изменений в них.

Опыты по изучению хронической токсичности проводили на беспородных белых крысах с исходной массой 170,0 – 190,0 г. Данная серия экспериментов проведена с использованием 46 интактных крыс, разделенных на 5 групп, интактная (6 крыс), контрольная и 3 опытные по 10 животных в каждой.

При определении доз, используемых в данном опыте, мы руководствовались методическими рекомендациями [108], согласно которой объем вводимого средства устанавливали исходя из максимальной дозы, примененной в остром опыте. Ввиду отсутствия гибели подопытных крыс в остром опыте, для определения хронической токсичности средства Бронхелп были использованы следующие дозы: первая опытная – 4 мл/кг массы тела, что

составила 1/5 от максимально использованной в остром опыте, 2-я опытная – 2,0 мл/кг, что соответствовала 1/10 части от максимально использованной в остром опыте и в 3-й опытной – 1,0 мл/кг, что составляла 1/20 часть от максимально введенной. Средство Бронхелп использовали внутримышечно, в бедренную группу мышц, так как данный путь введения является рекомендованной для практического применения. Препарат вводили пять дней в неделю, в течение 30 суток. Крысам контрольной группы аналогично инокулировали стерильный изотонический раствор хлорида натрия в дозе 1,0 мл/кг массы тела, а интактным животным ничего не использовали.

В процессе опыта вели наблюдения за животными, учитывали их общеклиническое состояние, аппетит, отправление физиологических функций. Крыс взвешивали в начале и конце опыта, после чего часть крыс декапитировали под глубоким эфирным наркозом, с одновременным отнятием у них крови для морфологических и биохимических исследований.

Все животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления в течение 12 суток до опыта и на протяжении всего экспериментального периода.

Наши наблюдения показали, что у животных всех подопытных групп инъекции сопровождались болезненной реакцией в зоне инокуляции испытуемых средств. Животные начинали беспокоиться, учащалось дыхание и сердцебиение, приподнимали поврежденную лапу и сбивались в кучу. Отмеченные реакции были непродолжительными. В последующие сроки животные адаптировались к проводимым манипуляциям и указанные реакции были менее выражены. При изучении общеклинического состояния отмечали угнетение животных всех групп, в первые 20-30 минут после инъекций. Пищевые рефлексы также были подавлены. В конце первой недели, по мере адаптации животных к проводимым манипуляциям происходило восстановление пищевых рефлексов. В то же время необходимо отметить, что длительная затравка животных средством Бронхелп не приводила к их гибели.

При изучении роста-весовых показателей отмечали дозозависимые изменения массы тела в динамике (таблица 15)

Таблица 15 – Масса тела белых крыс в хроническом опыте ($M \pm m$)

Группа	Масса тела, г		Среднесуточный прирост за 30 суток, г	Абсолютный прирост за 30 суток, %
	На начало опыта	В конце опыта		
1 опытная	182,2 \pm 3,21	174,6 \pm 2,68*	-0,25	- 4,17
2 опытная	179,6 \pm 4,66	186,8 \pm 3,12	+0,24	+4,0
3 опытная	181,4 \pm 3,09	194,2 \pm 2,76	+0,43	+7,1
Контрольная	183,8 \pm 2,98	202,6 \pm 3,31	+0,63	+10,2
Интактная	181,6 \pm 3,31	224,2 \pm 3,18	+1,42	+23,5

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

Анализ данных, приведенных в таблице, показал, что многократные инъекции средства в высоких дозах приводит к снижению массы тела затравленных животных. Особенно низким оказался данный показатель у грызунов первой опытной группы, которым вводили средство в дозе 1/5 от максимально использованной в остром опыте. Так, в конце экспериментального периода абсолютный прирост массы тела подопытных крыс оказался ниже фоновых значений на 4,17 %, а по сравнению с аналогичным показателем контрольных сверстников отмечали достоверное его уменьшение на 13,8 %. Среднесуточный прирост также оказался ниже, чем в контроле на 0,88 г.

Во второй опытной группе при длительном использовании средства в объеме 0,4 мл на особь, метатоксическое действие сопровождалось незначительным увеличением абсолютного прироста, значения которого на 4,0 % были выше, чем в исходном, однако по отношению к контролю показатель был также ниже на 6,2 %. Животные в целом по группе за 30 суток опыта прибавляли в живой массе на 4,0 %, что соответствовало ежесуточному увеличению массы тела в среднем 0,24 грамма.

Из всех животных, получавших средство, наибольший абсолютный прирост был установлен в 3 группе, которым в течение 20 суток ежедневно вводили внутримышечно наименьшую из указанных нами доз. Данный

показатель был близок к цифровым значениям контрольных аналогов. Среднесуточный прирост составил 0,43 г, при 0,63 г в контроле.

В интактной группе, где крысам ничего не использовали абсолютный прирост составил 23,5 %, по отношению к фоновым значениям, а среднесуточный 1,42 г. Но, необходимо отметить, что данная группа была сформирована для изучения, наравне с приростом массы тела и состава крови применительно к нашим условиям содержания и кормления, что приведено далее по ходу изложения материала (таблица 16).

Таблица 16 – Морфологический состав крови белых крыс при многократном введении средства Бронхелп (n=5)

Показатель	Группа				
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контроль	Интактная
Эритроциты, 10^{12} /л	5,20±0,19*	6,62±0,16*	7,5±0,37	7,31±0,31	8,05±0,47
Лейкоциты, 10^9 /л	14,8±0,28*	13,2±0,34*	9,72±0,45	9,65±0,46	9,37±0,22
Гемоглобин, г/л	101,3±1,67*	108,3±3,07*	116,7±3,07	115,7±3,7	124,8±2,01
СОЭ, мм/час	3,88±0,36*	3,17±0,34*	2,2±0,28	2,4±0,30	2,0±0,28
Лейкоцитарная формула, %					
Базофилы	0	0	0	0	0
Эозинофилы	2,5±0,47	2,67±0,23	2,17±0,44	2,17±0,34	1,57±0,54
Нейтрофилы юные	5,17±0,52*	4,17±0,34*	0,5±0,27*	0,33±0,13*	0
Нейтрофилы п/я	8,5±1,25*	2,83±0,27*	2,83±0,66	2,62±0,52	0,12±0,03
Нейтрофилы с/я	16,67±0,73*	20,0±1,36	21,33±1,32	21,83±1,2	23,83±1,34
Лимфоциты	63,83±1,21*	68,0±1,30	71±1,36	70,83±2,7	72,15±2,09
Моноциты	3,33±0,97	2,33±0,78	2,17±0,87	2,17±0,72	2,33±0,78

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

Как видно из таблицы количественное содержание форменных элементов крови зависело от использованной дозы. Из всех групп наименьшее количество эритроцитов было установлено в первой опытной группе, где Бронхелп вводили

внутримышечно из расчета 4 мл/кг массы тела. Число красных клеток крови у них было достоверно ниже, чем у интактных аналогов на 35,4 %.

Во второй опытной группе содержание красных кровяных телец было также достоверно ниже, чем в интактной, но их цифровые значения по данному показателю были выше, чем в первой опытной группе на 27,3 %.

В третьей группе животных, которым использовали средство в дозе 1,0 мл/кг массы тела, также, как и у контрольных крыс, получавших стерильный физиологический раствор в эквивалентном количестве, число эритроцитов было выше, чем в предыдущих опытных группах, но они незначительно уступали интактным аналогам по данному показателю, не имея при этом достоверной разницы.

Понижение числа эритроцитов, вызванное длительной затравкой крыс высокими дозами средства, приводили и к снижению в содержании дыхательного пигмента гемоглобина. Установлена самая низкая концентрация данного соединения в первой и второй опытных группах животных, уровень которого был ниже, чем у референтных крыс на 18,8 и 13,2 % соответственно.

В третьей опытной и контрольной группах концентрация гемоглобина имела одинаковые цифровые значения, но его уровень был не статистически значимо ниже, чем у интактных.

Многократная затравка крыс в первых-двух опытных группах средством Бронхелп сопровождалась увеличением общего числа лейкоцитов. Анализ данного компонента цельной крови показал достоверное их увеличение в указанных группах, по сравнению с аналогичным показателем интактных аналогов на 57,9 – 40,9 % соответственно. В остальных группах число лейкоцитов были равны в количественном отношении и их цифровые показатели были сопоставимы с таковыми в интактной.

При оценке скорости оседания эритроцитов (СОЭ) наблюдали ускорение её величины в первой и второй подопытной группах от 1,9 до 1,6 раза по сравнению с интактными сверстниками при $p \leq 0,05$. В третьей опытной группе,

равно, как и в контроле данные значения были также выше, но различия по отношению к интактным показателям оказались не достоверными.

Неоднозначные результаты были получены и при анализе лейкоцитарной формулы. В целом для гемограммы было характерно наличие незрелых форм нейтрофилов. Особенно, отмеченные изменения наблюдали в первой и второй опытных группах, получавших средство Бронхелп в дозах 4,0 и 2,0 мл/кг живой массы. Установлена активация миелоидного ростка кроветворения с появлением в крови юных нейтрофилов, при отсутствии их у интактных крыс. Одновременно с увеличением метамиелоцитов происходило статистически значимое повышение и палочкоядерных нейтрофилов. Нейтрофилия с увеличением содержания палочкоядерных форм и появления юных нейтрофилов, на фоне увеличения общего числа лейкоцитов в крови, является верным признаком, свидетельствующим о регенеративном ядерном сдвиге влево. Отмеченные функциональные изменения со стороны органов кроветворения, на наш взгляд вызваны длительным травмированием мышц иглой при инокуляции испытуемого средства и его фармакологически активными компонентами. Отмечали также умеренное, не имеющее достоверной разницы между группами повышение таких гранулоцитов, как эозинофилы. Данные клетки гранулоцитарного ряда во всех подопытных группах были повышены за исключением интактной группы. Но при статистической обработке достоверных различий по отношению к значениям интактных крыс не выявлено.

По содержанию лимфоцитов, самое минимальное их содержание наблюдали в первой опытной группе, количество которых было ниже, чем у интактных сверстников на 11,5 % при $p \leq 0,05$.

При оценке состояния моноцитарно-макрофагальной системы отмечали увеличение основного представителя данной группы также при использовании испытуемого средства в максимальной дозе, однако установленная разница была не достоверной.

Немаловажное значение для объективной оценки влияния экзогенных факторов, включая фармакологический прессинг является изучение

биохимического состава крови, поэтому для более глубокого анализа возможных сдвигов в системе крови при длительном использовании средства Бронхелп в различных дозах, наравне с морфологическим составом были изучены и ряд биохимических показателей (таблица 17).

Как видно из таблицы длительное назначение Бронхелп в завышенных дозах (4 мл/кг) приводило к достоверному увеличению уровня аланинаминотрансферазы, значение которой было выше, чем у интактных аналогов на 26,6 %. По сравнению с интактной группой этот показатель также повышался и в контроле, однако разница была не достоверной. Существенных изменений по её уровню в остальных группах не установлено.

Другой фермент из группы трансаминаз (АСТ) имел самые высокие цифровые значения также у животных при длительном использовании испытуемого средства в завышенных дозах. Его уровень достоверно превышал референсные значения в 1,9 раза. Несколько уступали им животные контрольной и второй опытной групп, у которых содержание аспартатаминотрансферазы было также достоверно выше интактных значений в 1,8 и 1,7 раза ($p \leq 0,05$) соответственно. Самая низкая активность данного фермента была установлена в сыворотке крови крыс 3 опытной группы, которым инокуляцию средства Бронхелп осуществляли в дозе 1,0 мл/кг, однако данная величина была достоверно выше, чем у интактных сверстниц в 1,3 раза.

По содержанию билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины и общего белка существенных различий между группами не установлено. Между тем содержание общего белка в сыворотке крови животных контрольной, первой и второй опытных групп было незначительно ниже, чем в интактной не имея при этом достоверной разницы.

Таблица 17 – Биохимический состав сыворотки крови белых крыс при многократном введении средства Бронхелп

Показатель	Группа				
	Интактная	Контрольная	1 опытная	2 опытная	3 опытная
АЛТ, Ед/л	50,0±2,74	57,3±3,49	63,3±3,05*	49,0±4,4	54,6±1,63
АСТ, Ед/л	101,7±8,44	179,7±2,68*	194,3±10,9*	172,0±20,1*	132,0±6,48*
Билирубин общий, г/л	2,2±0,28	2,53±0,22	3,4±0,94	2,3±0,48	2,27±0,23
Глюкоза, ммоль/л	5,68±0,62	6,1±0,51	6,58±0,27	5,9±1,62	5,83±0,63
Креатинин, ммоль/л	47,7±1,48	49,0±1,41	48,7±0,82	48,7±0,82	49,3±2,16
Мочевина, ммоль/л	4,3±0,73	4,3±1,22	5,4±0,71	3,3±0,57	4,8±0,88
Общий белок, г/л	69,3±4,32	64,0±3,74	64±2,45	62,0±1,87	68,7±2,16

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

Заключая, надо отметить, что длительная затравка животных комплексным средством Бронхелп сопровождается уменьшением массы тела при использовании высоких доз средства, а также изменениями в морфологическом и биохимическом составе крови. Однако указанные изменения не носят критический характер.

2.2.6 Изучение местно-раздражающих свойств комплексного средства Бронхелп

2.2.6.1 Изучение местно-раздражающих свойств на желудках белых крыс

Местно-раздражающее действие определяли, используя несколько методик.

В первой серии опытов для оценки местно-раздражающего действия средства Бронхелп опыты проводили на 16 белых беспородных крысах обоего пола, разделанных на две группы, с одинаковым числом самок и самцов в каждой подопытной группе.

Первая группа животных – опытная, которым вводили средство из растительного сырья внутрижелудочно, а вторая – контрольная аналогично получала дистиллированную воду. Испытуемое средство вводили утром натощак, после 24 часовой пищевой депривации. 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.

Для выявления раздражающих свойств оценивали состояние слизистой желудка. Животное вскрывали по белой линии живота, извлекали желудок, после чего его вскрывали по малой кривизне. Затем извлекали содержимое желудка, промывали слизистую оболочку в чашки Петри раствором Рингера и визуально

оценивали возможные изменения в виде покраснения, отечности, а также наличие эрозий и язв.

Как видно на рисунке, ни через пять часов после интрагастрального введения растительного средства, ни спустя 24 часа после его затравки животным, гиперемии, отека или язв в слизистой оболочке желудка не возникало. (РИС. Через 5 часов (контроль, опыт и через 24 часа – контроль, опыт)

Далее изучение местно-раздражающих свойств испытуемого средства были продолжены на крысах методом накожных аппликаций.

2.2.6.2 Изучение местно-раздражающих свойств на крысах, методом накожных аппликаций

Опыты проведены на 16 самках и самцах лабораторных белых крыс, разделенных на контрольную и опытную группы по 8 животных в каждой. Крысам, после двухнедельного карантинного срока выстригали и выбривали волос в области спины размером 3х3 см. Спустя сутки после депиляции, на безволосый участок кожи осуществляли аппликации с помощью ватно-марлевого тампона, предварительно смоченного, в опыте – испытуемым средством, а в контроле деминерализованной водой. Тампоны удаляли у крыс через пять часов после аппликации.

О раздражающих свойствах судили 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. При наличии выраженной гиперемии, потере эластичности, структурных изменений в виде отека и утолщения кожной складки средство рассматривали как обладающее местно-раздражающими свойствами.

Проведенными исследованиями раздражающие свойства предлагаемого нами средства не установлены. Поверхность кожи на месте аппликации была

сухой, покраснений, изъязвлений, отека и уплотнений, как на месте использования тампона, так и в перифокальных участках не отмечены.

2.2.6.3 Изучение местно-раздражающих свойств на кроликах, методом накожных аппликаций

Третья серия опытов была продолжена на 4-х белых беспородных кроликах-самцах светлой масти. За сутки до опыта у кроликов выстригали и выбривали волос по обе стороны позвоночника размером 5х5 см. На одну из выбритых участков наносили раствор испытуемого средства, а на противоположную сторону – дистиллированную воду. Как в опыте, так и в контроле использовали смоченные в соответствующих растворах тампоны, которые фиксировали на безволосом участке кожи на протяжении 5 часов, затем тампоны удаляли и оценивали состояние кожного покрова. Критерием оценки служили те же показатели, что и в опыте на крысах.

Исследованиями установлено, что на месте аппликации, как сразу после удаления тампона, так и в последующие сроки наблюдений никаких изменений принятых во внимание показателей не происходило. Кожа в момент осмотра была сухой, гиперемии, отека и изъязвления не отмечены.

2.2.6.4 Изучение местно-раздражающих свойств на кроликах, методом конъюнктивальной пробы

В опытах использованы 4 интактных кролика, белой масти с исходной массой тела 2,5 – 3 кг, у которых в конъюнктивальный мешок одного из глаз вносили одну каплю разработанного нами средства, а в противоположный глаз такое количество воды для инъекций. Вслед за этим слегка надавливая пальцем прижимали веко к главному 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 дней.

Подводя итоги исследований, нами ни в одном случае не отмечены изменения со стороны слизистых оболочек глаз характерных для раздражающего действия. Результаты по раздражающему действию отражены на рисунке 6.

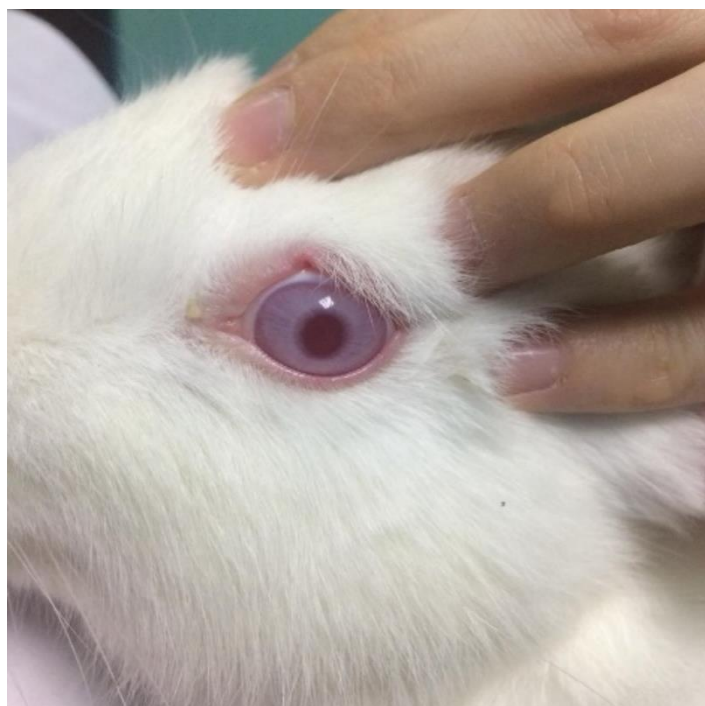


Рисунок 6 – Изучение раздражающих свойств средства Бронхелп методом конъюнктивальной пробы

2.2.7 Изучение аллергизирующего действия комплексного средства Бронхелп на кроликах

Аллергизирующие свойства средства Бронхелп изучали на 8 беспородных белых кроликах с исходной массой тела 2,5 – 3,0 кг. Кролики были распределены в 2 группы (контрольная и опытная), по 4 животных в каждой.

За сутки до опыта у животных в области спины выстригали волос общей площадью 25 см². Животных опытной группы сенсibilизировали путем нанесения средства Бронхелп в дозе 0,1 мл. Средство наносили ежедневно, один

раз в сутки, в течение 15 дней на безволосый участок кожи в кранио-каудальном направлении. Контрольным животным аналогично наносили дистиллированную воду. На пике иммунных реакций (15 сутки) наносили разрешающую дозу испытуемого средства, что составила 1,5 мл.

Читку реакций для установления аллергий немедленного типов проводили в течение первых 2-х часов, но не позже 6 часов, а замедленного типа спустя 24-48 часов после нанесения средства в разрешающей дозе. Во внимание принимали все возможные общие реакции организма, вплоть до асфиксии, а также реактивные изменения со стороны кожи, включая отёк и некроз.

Результатами исследований 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 24-48 часов после последнего нанесения средства тоже ничего не показал.

Из вышесказанного следует, что средство Бронхелп не обладает аллергизирующими свойствами.

2.2.8 Изучение эмбриотоксических свойств комплексного средства

Бронхелп на белых крысах

Для изучения эмбриотоксического действия комплексного средства Бронхелп были сформированы две группы (контрольная и опытная) аутбредных половозрелых самок белых крыс по 12 животных в каждой. В опыте использованы интактные крысы, предварительно находившиеся в условиях карантина на протяжении 14 суток. Животных содержали в стандартных клетках, по шесть самок в каждой. На следующий после карантина день, самок

подсаживали к самцам из расчета по три крысы на одного самца и оставляли на протяжении двух эстральных циклов, после чего самцов отсаживали. Первым днём беременности считали день обнаружения сперматозоидов в содержимом влагалища. Крыс содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Животных кормили два раза в сутки, в утреннее и вечернее время. Для кормления животных использовали кормосмесь из овса, пшеницы, ячменя, проса и семян подсолнечника. Наравне с этим они получали пищевые дрожжи, кусковой мел и 3 раза в неделю морковь и рыбий жир с хлебом.

Бронхелл инъецировали самкам опытной группы внутримышечно в области бедра в дозе 2,5 мл/кг массы тела, на протяжении 19 суток один раз в день. Контрольные крысы аналогично получали стерильный физиологический раствор. Инъекции осуществляли в первой половине дня. На двадцатые сутки беременности часть самок подвергали эвтаназии под эфирным наркозом. После умерщвления им вскрывали брюшину по белой линии живота, для удобного доступа в брюшную полость, делали дополнительно поперечный разрез брюшной стенки. На рога матки у основания накладывали лигатуру, аккуратно с помощью хирургических изогнутых ножниц отделяли их от влагалища, извлекали из полости живота вместе плодами, помещали в чашки Петри и промывали теплым раствором Рингера.

Оценку эмбриотоксического действия проводили 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.

Другую часть самок, которые не были использованы для оценки негативного влияния разработанного средства на плод в процессе антенатального развития, оставляли до естественных родов. У самок в динамике 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.

Исследованиями установлено, что самки хорошо переносили испытуемое средство, беременность протекала без видимых особенностей. Результаты исследований приведены в таблице 18, из которой следует, что все самки в обеих группах были беременны.

Таблица 18 – Репродуктивные показатели самок белых крыс на 20 сутки беременности при использовании средства Бронхелп ($M \pm m$)

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	12,0±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
мертвых	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

При учете числа крыс с живыми и мертвыми плодами в группах установлено, что как самки в опыте, так и в контроле имели в рогах матки только живые плоды. Самок с мертвыми плодами не выявлено. Также в группах не оказалось крыс с полной резорбцией плодов. Наличие желтых тел в группах было равнозначным и составило в опыте 12,0±0,80 при 11,83±0,52 в контроле. По числу мест имплантации, количеству плодов из расчета на одну самку, также

различий между группами не установлено. Предимплантационная гибель у контрольных самок составила $14,25 \pm 5,1$ %, а в опыте $13,25 \pm 3,96$ %, т.е. 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 9,4 % выше, чем у опытных сверстниц, также не имея достоверной разницы.

Половую принадлежность плодов определяли по аногенитальной дистанции, которая у женских особей была меньше, чем у мужских. (рисунок 7).

При определении параметров плацент и зародышей беременных самок на 20 сутки беременности установлено (таблица 19), что диаметр плаценты и её масса у плодов в обеих группах имели одинаковые величины.

Таблица 19 – Параметры плацент и зародышей самок белых крыс при использовании средства Бронхелп ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Диаметр плаценты, мм		
- самец	$14,5 \pm 0,33$	$14,5 \pm 0,24$
- самка	$13,88 \pm 0,21$	$13,84 \pm 0,21$
Масса плаценты, г		
- самец	$0,52 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,01$
- самка	$0,50 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$
Масса плода, г		
- самец	$2,93 \pm 0,03$	$2,86 \pm 0,06$
- самка	$2,70 \pm 0,03$	$2,73 \pm 0,05$
Краниокаудальный размер, мм		
- самец	$31,4 \pm 0,05$	$30,3 \pm 0,06$
- самка	$28,9 \pm 0,04$	$29,3 \pm 0,05$

Масса извлеченных плодов и их краниокаудальные размеры, также не отличались. Между тем, необходимо отметить, что в обеих группах все изучаемые показатели имели у плодов-самок несколько низкие значения, чем у плодов-самцов.



Рисунок 7 – Определение краниокаудального размера плода

Любое лекарственное средство, попадая в системный кровоток, распределяется по различным тканям организма, что зависит от растворимости его в липидах, степени связывания с белками плазмы крови, интенсивности регионарного кровотока и ряда других факторов. Основная часть лекарственного вещества попадает в первую очередь в те органы и ткани, которые имеют интенсивное кровоснабжение – печень, почки, сердце. Поэтому указанные органы реагируют на используемые лекарственные вещества в первую очередь. При использовании лекарственных средств самкам в период беременности мишенью становятся формирующиеся плоды. Поэтому в целом движение лекарственных препаратов в системе «мать-плацента-плод» требует особого внимания. С учетом изложенного нами были изучены число и характер аномалий плодов белых крыс при использовании средства Бронхелп (таблица 20).

Таблица 20 – Число и характер аномалий плодов белых крыс при использовании средства Бронхелп

Параметры	Группа	
	Контрольная	Опытная
Общее количество плодов	28	30
Число плодов с внешними аномалиями, %	0	0
Кровоизлияния в:		
- области шеи	0	0
- головной мозг	0	0
- брюшную полость	2	2
Полнокровие:		
- сосудов тела	2	2
- предсердий	3	4
- желудочков сердца	0	0
- сосудов легких	0	0
Гидроцефалия	0	0
Гидронефроз	1	0
Дефект диафрагмы	0	0
Гипоплазия внутренних органов	0	1
Дефект твердого нёба	0	0

Из таблицы видно, что общее количество плодов в обеих группах имели одинаковые значения и достоверно не отличались. Такие аномалии как кровоизлияния были выявлены лишь в двух случаях из каждой группы, данные нарушения установлены в брюшной полости. В области шеи и головного мозга данная патология не зарегистрирована ни в одной из сравниваемых групп. К другим аномалиям, установленным в ходе исследования плодов, нужно отнести полнокровие сосудов тела по 2 случая в каждой группе и предсердий – 3 в контроле и 4 в опыте. Патологическое увеличение внутреннего размера чашечно-лоханочной области почек выявлено в контроле у одного плода. Явления нанизма были характерны также для одного плода из опытной группы, по остальным показателям аномалии не установлены.

Исследования направленные на развитие потомства в период новорожденности являются необходимым этапом тератологического исследования [177]. Многие средства, не влияющие на смертность эмбрионов, рост и развитие плода, между тем могут вызвать нарушения поведенческих реакций. Исходя из этого нами изучены показатели постнатального развития потомства белых крыс, полученных от самок с использованием средства Бронхелп (таблица 21).

Таблица 21 – Показатели постнатального развития потомства белых крыс, полученных от самок с использованием средства Бронхелп ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Продолжительность беременности, сутки	22,67 \pm 0,23	22,67 \pm 0,37
Количество новорожденных крысят в помете	9,17 \pm 0,52	9,33 \pm 0,67
Краниокаудальный размер плода при рождении, см	5,22 \pm 0,05	5,11 \pm 0,05
Масса тела, г		
- новорожденные	5,38 \pm 0,07	5,17 \pm 0,06
- 7 сутки	10,28 \pm 0,34	9,87 \pm 0,29
- 14 сутки	16,03 \pm 0,31	16,2 \pm 0,31
- 21 сутки	26,0 \pm 0,46	26,31 \pm 0,39
- 28 сутки	39,3 \pm 0,59	39,8 \pm 0,69
Срок отлипания ушной раковины, сутки	3,18 \pm 0,15	3,93 \pm 0,13
Срок опущения, сутки	5,07 \pm 0,16	5,20 \pm 0,18
Срок созревания резцов, сутки	8,48 \pm 0,31	8,53 \pm 0,25
Срок открывания глаз, сутки	15,03 \pm 0,27	14,86 \pm 0,19
Постнатальная смертность за период наблюдений, %	0,27 \pm 0,19	0,36 \pm 0,20

Как видно из таблицы, продолжительность беременности у оставшейся части крыс составила 22,7 суток как в контроле, так и в опыте. По количеству новорожденных крысят между группами разница не установлена, общее число их составило в каждой группе около 9 животных. Длина туловища молодняка обеих групп незначительно превышала 5,0 см.

Оценку роста и развития полученного потомства проводили в динамике на протяжении 28 суток.

Установлено, что все крысята имели одинаковую массу тела сразу после рождения. Внешних отличий по группам не установлено. В целом за весь период наблюдений животные развивались одинаково не зависимо от групповой принадлежности. На 3 сутки после рождения отмечали, что ушная раковина приняла естественную форму. К 5 суткам поверхность тела начала обрастать несформировавшимся волосом. На 7 сутки опыта крысята привали в массе тела и была выше фоновых значений в 2 раза. На 8-9 сутки путем отмечали появление резцов. К 14 суткам масса тела крысят достигла 16 граммов. В этот же день у некоторых особей наблюдали открывание глаз, а у остальной части в последующие дни. К концу исследований крысята в обеих группах прибавили в массе тела в 8 раз.

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

После изучения общих токсико-фармакологических свойств комплексного средства Бронхелп нами была дана оценка возможных фармакологических его эффектов.

Одним из патологий желудочно-кишечного тракта, получившим широкое распространение в различных отраслях животноводства при переводе их на комплексное содержание является язвенная болезнь. Оно сопровождается поражением преимущественно желудка в виде острых, но чаще хронических язв, но так как в патологический процесс вовлекаются и другие органы, то по

мнению [136, 178] правильнее говорить не о язве желудка, а о заболевании всего организма – язвенной болезни.

Данная серия опытов проведена на 30 аутбредных клинически здоровых белых крысах обоего пола, разделенные на интактную, контрольную и опытную группы по 5 самцов и 5 самок в каждой.

До включения животных в опыт они были выдержаны на карантине в условиях вивария академии. За сутки до начала опыта крыс лишали корма, а воды за 5 часов до интрагастрального введения ульцерогена.

В день опыта крыс визуально осматривали, взвешивали на электронных весах, брали кровь из боковой вены хвоста для гематологических исследований.

Язву желудка у животных опытной и контрольной групп вызывали путём введения 2,5 % раствора диклофенака натрия в желудок с помощью металлического зонда, из расчёта 62,5 мг/кг массы тела. Через 5 часов после затравки диклофенаком натрия, животным опытной группы вводили внутримышечно Бронхелп в дозе 2,0 мл/кг живой массы, после чего их допускали к приему воды и пищи. Введение средства на основе растительного сырья осуществляли ещё два раза, через каждые 48 часов 1 раз в сутки в той же дозе. Животным контрольной группы аналогичным образом вводили изотонический раствор хлорида натрия. Интактным крысам ничего не вводили и их показатели были приняты в качестве референсных значений на протяжении всего опытного периода.

Оценку терапевтической активности Бронхелп при экспериментальной язве желудка проводили по результатам клинического состояния, показателям массы тела, гематологического статуса, результатов патологоанатомического вскрытия подопытных крыс в динамике. Вскрытие животных осуществляли поэтапно, одну часть на 5 сутки, а оставшихся 5 особей из каждой группы на 10 сутки эксперимента с одновременным взятием крови. У вынужденно убитых под эфирным наркозом животных извлекали желудки, вскрывали по малой кривизне, удаляли содержимое, промывали в теплом растворе Рингера-Локка и оценивали состояние слизистой с подсчетом количества язв и их размеров, используя при

необходимости инструментальные методы исследований (лупа, линейка, штангенциркуль).

Исследования показали, что затравка крыс диклофенаком натрия сопровождалась изменением поведенческих реакций. В течение первых суток, животные забивались в угол, не проявляли интерес к корму, но реакции на внешние раздражители были сохранены. При оценке клинического статуса 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.

В соответствии со схемой опыта на 5 сутки было проведено взвешивание грызунов всех групп, где была установлена существенная разница между группами по показателям массы тела. В частности, крысы интактной группы привали в живой массе по отношению к исходным значениям на 1,6 %. В отличие от этого в контроле и опыте было отмечено понижение данного показателя в контроле на 6,3 %, а в опыте на 3,3 % соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика массы тела белых крыс при экспериментально-моделированной язве желудка под действием Бронхелп ($M \pm m$)

Группа	Масса тела, г			
	В начале опыта	На 5 сутки	На 10 сутки	Абсолютный прирост, г
Интактная	253,0 \pm 5,40	257,0 \pm 3,27	268,8 \pm 2,07	+ 15,8
Контрольная	255,4 \pm 4,55	239,3 \pm 4,43*	244,0 \pm 4,18*	- 11,4
Опытная	256,6 \pm 4,79	248,0 \pm 6,44	264,0 \pm 3,54	+ 7,4

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

При вскрытии животных были обнаружены множественные полосовидные и точечные язвы и эрозии слизистой оболочки желудка (СОЖ) [102]. Явления альтерации сопровождались набуханием слизистой желудка, отеком и утолщением складок [32, 33, 223, 224]. У крыс контрольной группы язвы

слизистых были более наглядны и в среднем на один желудок было подсчитано до семи полосовидных и точечных язв, площадь которых составила $9,12 \pm 2,13$ мм² (таблица 23). 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 6,2 раза, а площадь составила 1,18 мм².

Таблица 23 – Влияние средства Бронхелп на процессы язвообразования у белых крыс в динамике ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группа		
	Интактная	Контрольная	Опытная
5 сутки			
Масса желудка без содержимого, г	$1,82 \pm 0,11$	$2,34 \pm 0,12^*$	$2,16 \pm 0,15$
Количество язв на 1 желудок, шт	-	$7,0 \pm 0,3^*$	$1,12 \pm 0,1^*$
Площадь язв на 1 желудок, мм ²	-	$9,12 \pm 2,13^*$	$1,18^*$
10 сутки			
Масса желудка без содержимого, г	$1,92 \pm 0,12$	$2,28 \pm 0,16^*$	$2,02 \pm 0,11^*$
Количество язв на 1 желудок, шт	-	$4,0 \pm 0,28^*$	-
Площадь язв на 1 желудок, мм ²	-	$2,84 \pm 0,66^*$	-

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

При исследовании крови животных до затравки их диклофенаком натрия разница между группами в морфологическом составе крови не установлена. Однако, в последующие сроки образование язв в СОЖ сопровождалось изменением гематологических показателей.

Через 5 суток после введения диклофенака натрия в крови отмечали эритропению с достоверным снижением красных телец в контроле на 38,0 % (рисунок 8). У крыс, получавших Бронхелп количество эритроцитов также уменьшилось по сравнению с значениями здоровых животных на 28,9 % при $p \leq 0,05$, однако данные изменения были менее выражены, чем у контрольных аналогов.

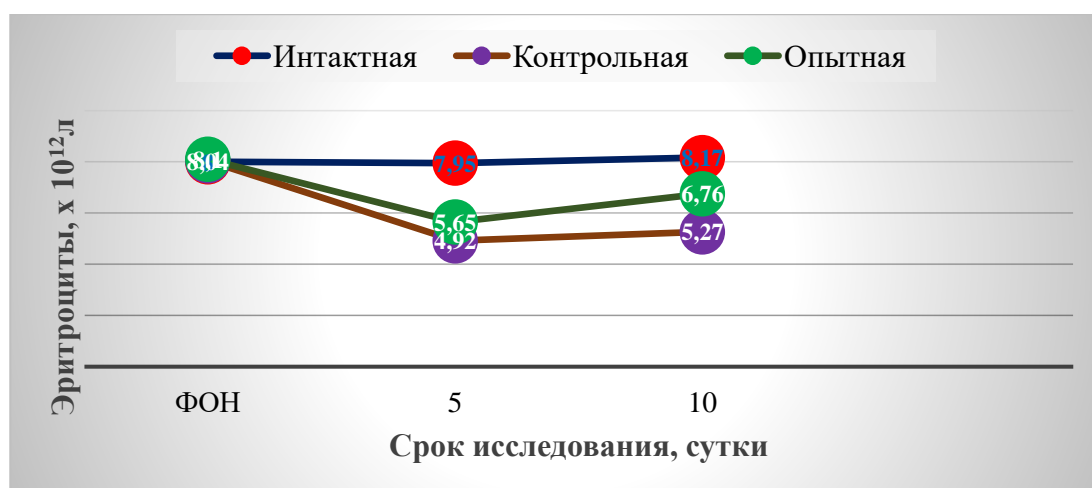


Рисунок 8 – Динамика уровня эритроцитов крови подопытных крыс, (x 10¹²/л)

Альтерация тканей СОЖ приводила и к достоверному снижению уровня гемоглобина по отношению к аналогичному показателю интактных крыс, концентрация которого снизилась в контроле на 22,9 % и у животных с терапевтическим вмешательством на 19,1 % (рисунок 9).

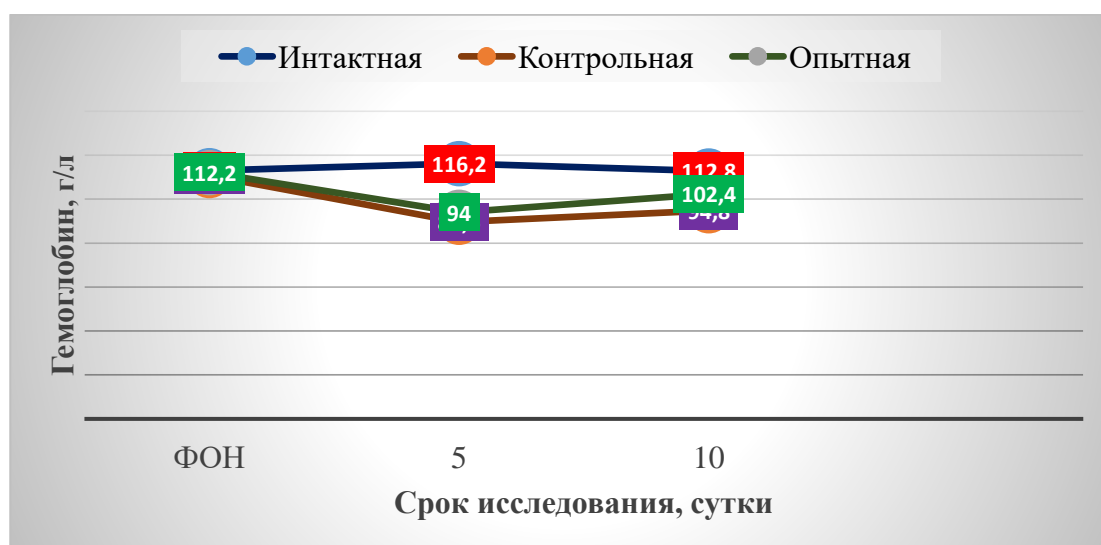


Рисунок 9 – Динамика концентрации гемоглобина в крови подопытных крыс, (г/л)

Содержание лейкоцитов в крови наоборот увеличилось. Их количество было достоверно выше, чем у здоровых сверстниц в контроле в 1,7 раза, а в опыте в 1,2 раза соответственно (рисунок 10).

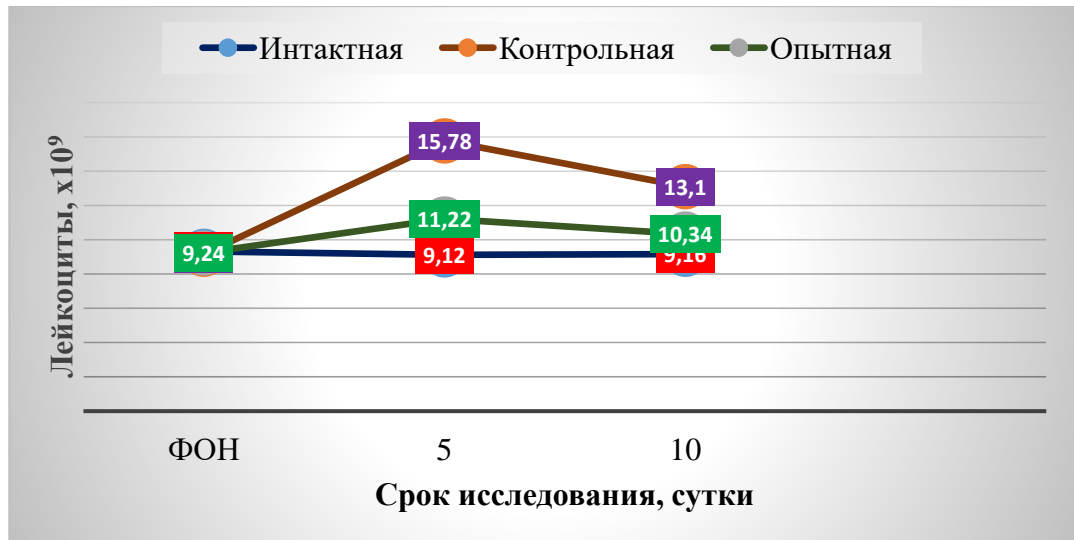


Рисунок 10 – Динамика уровня лейкоцитов крови подопытных крыс, ($\times 10^9$)

СОЭ ускорилась, причем данный показатель был выше, чем у крыс интактной группы в 2,3 раза ($p \leq 0,05$). У опытных животных её значения были также увеличены, но разница не имела достоверных различий (рисунок 11).

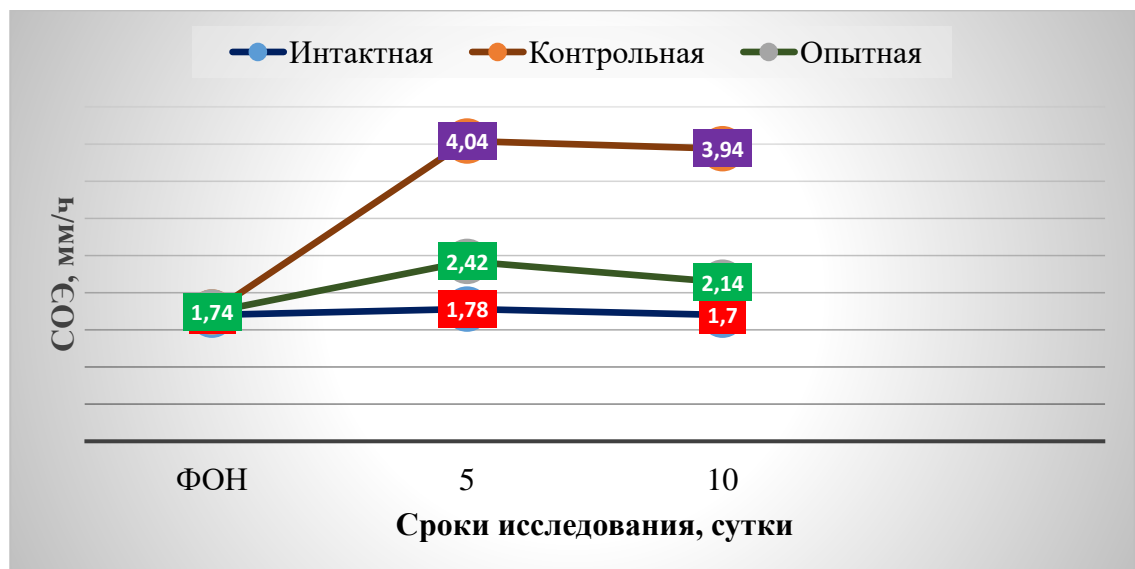


Рисунок 11 – Динамика СОЭ крови подопытных крыс, мм/ч

В лейкоцитарной формуле отмечали выраженный сдвиг ядра лейкоцитов влево (рисунок 12). В периферической крови контрольных и опытных животных превалировали незрелые нейтрофилы, появились юные формы и увеличилось

общее число палочкоядерных, при одновременном снижении количества сегментоядерных клеток, что при повышенном количестве общего числа лейкоцитов свидетельствовало о наличии воспалительной реакции. Согласно данным [180] в первую очередь при повреждении тканей в очаг воспаления устремляются нейтрофилы.

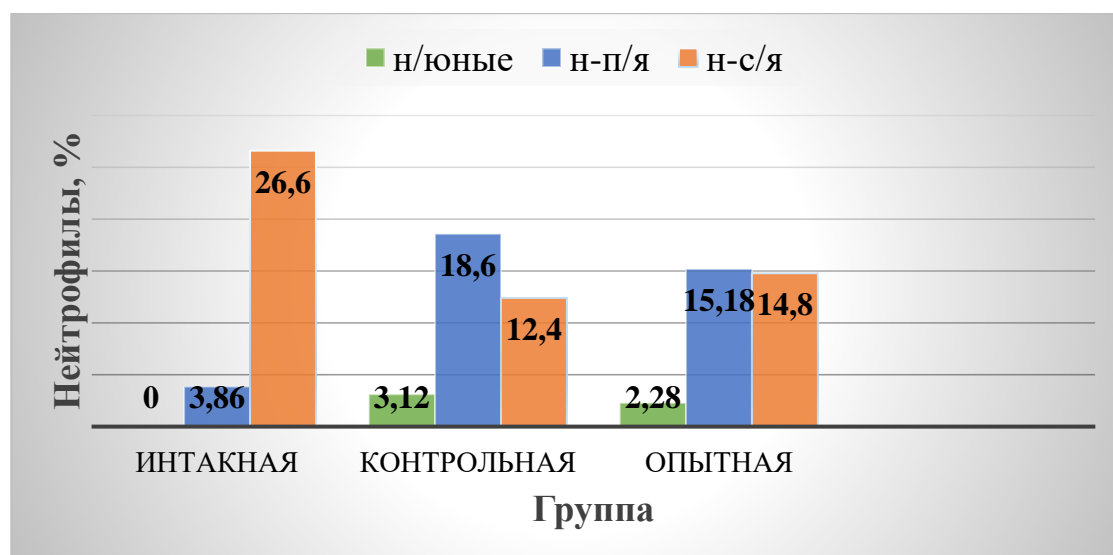


Рисунок 12 – Реакция нейтрофилов на 5 сутки опыта

Содержание эозинофилов и моноцитов увеличилось несущественно, а лимфоцитов несколько понизилось, но разница между группами была недостоверной.

На заключительном этапе исследований (10 сутки) различий в поведении животных между группами не установлено. В то же время, при взвешивании, крысы контрольной группы имели самые низкие значения по показателям живой массы. Несмотря на прибавление в массе тела у животных в контрольной группе по отношению к предыдущему сроку, за весь период наблюдений абсолютный прирост был ниже исходных величин на 11, 4 г. По сравнению с цифровыми показателями здоровых крыс их значения оказались достоверно ниже на 24,8 г. Между тем, животные опытной группы, получавшие средство Бронхелп немного уступали по массе тела интактным аналогам, не имея достоверной разницы.

Для патологоанатомической картины крыс контрольной группы было характерно наличие в среднем около 4 язв на желудок, с общей площадью 2,84 мм². У грызунов опытной группы язвы обнаружены не были и слизистые были представлены единичными рубцами.

Анализ гематологических показателей на 10 сутки опыта установил низкое содержание эритроцитов в крови у контрольных животных, хотя их число незначительно повысилось по отношению к предыдущему сроку (таблица 24). Количество эритроцитов находилось на уровне $5,27 \pm 0,27$, что достоверно ниже референтных значений на 35,5 %. В опыте число красных клеток крови также повысилось, чем в предыдущие сроки, но продолжало оставаться на 17,3 % ниже, чем у интактных крыс. Однако разница была не достоверной.

Концентрация гемоглобина у контрольных животных продолжала оставаться на достоверно низком уровне, хотя по сравнению с предыдущим сроком его значения повысились на 5,8 %. У крыс опытной группы данный показатель повысился на 8,9 %, но его уровень был ниже, чем у интактных сверстниц на 9,2 при $p \geq 0,05$. Несмотря на уменьшение количества язв СОЖ в контроле, число лейкоцитов продолжало оставаться на достоверно высоком уровне, по отношению к референтным значениям. В опыте лейкоцитоз был менее выражен и число белых клеток крови находилось на уровне $10,34 \pm 0,52$ при $9,16 \pm 0,24$ ($p \geq 0,05$). СОЭ было ускорено в контроле в 2,3 раза ($p \leq 0,05$), а у животных с использованием средства Бронхелп в 1,3 раза не имея достоверной разницы по отношению к аналогичным показателям здоровых крыс.

Анализ лейкограммы показал незначительное увеличение числа эозинофилов в контроле и моноцитов в обеих подопытных группах, но эти показатели не имели достоверных различий с интактными значениями. Нейтрофилия со сдвигом ядра влево продолжала оставаться более значимой у контрольных крыс (рисунок 13). 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. Число лимфоцитов в обеих подопытных группах продолжало оставаться на прежнем уровне.

Таблица 24 – Морфологический состав крови белых крыс при экспериментальной язве желудка в динамике ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группа		
	Интактная	Контрольная	Опытная
1	2	3	4
Исходные данные			
Эритроциты, $\times 10^{12}$	8,0 \pm 0,20	8,04 \pm 0,26	8,1 \pm 0,32
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,32 \pm 0,33	9,16 \pm 0,38	9,24 \pm 0,37
Гемоглобин, г/л	113,0 \pm 3,59	110,8 \pm 3,36	112,2 \pm 2,66
СОЭ, мм/час	1,7 \pm 0,21	1,74 \pm 0,24	1,74 \pm 0,26
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	2,1 \pm 0,42	1,89 \pm 0,22	1,96 \pm 0,28
Нейтрофилы юные	-	-	-
Нейтрофилы палочкоядерные	4,0 \pm 0,12	3,31 \pm 0,24	3,58 \pm 0,27
Нейтрофилы сегментоядерные	28,3 \pm 2,18	26,4 \pm 2,26	29,2 \pm 1,88
Лимфоциты	62,2 \pm 2,24	64,6 \pm 2,22	61,8 \pm 3,12
Моноциты	3,4 \pm 0,88	3,8 \pm 0,62	3,46 \pm 0,66
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

1	2	3	4
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: - * - $p \leq 0,05$ по отношению к интактным значениям

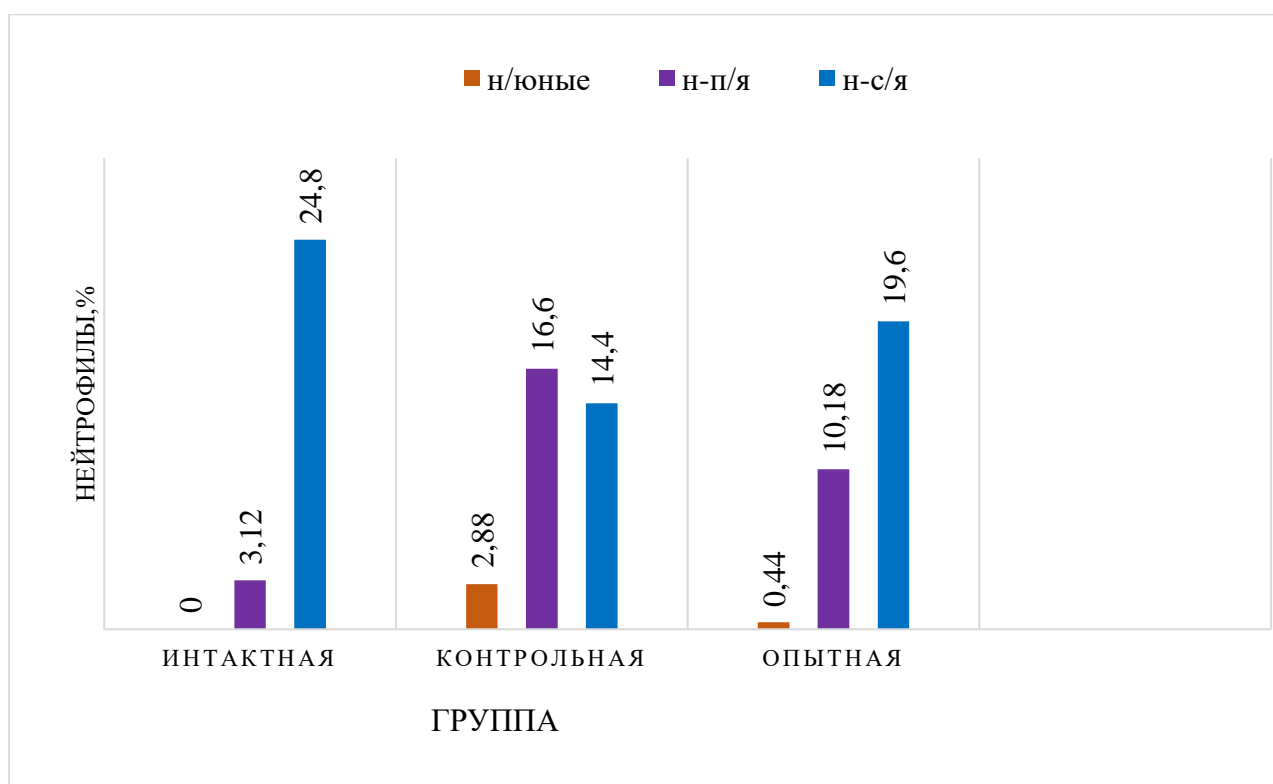


Рисунок 13 – Реакция нейтрофилов на 10 сутки опыта

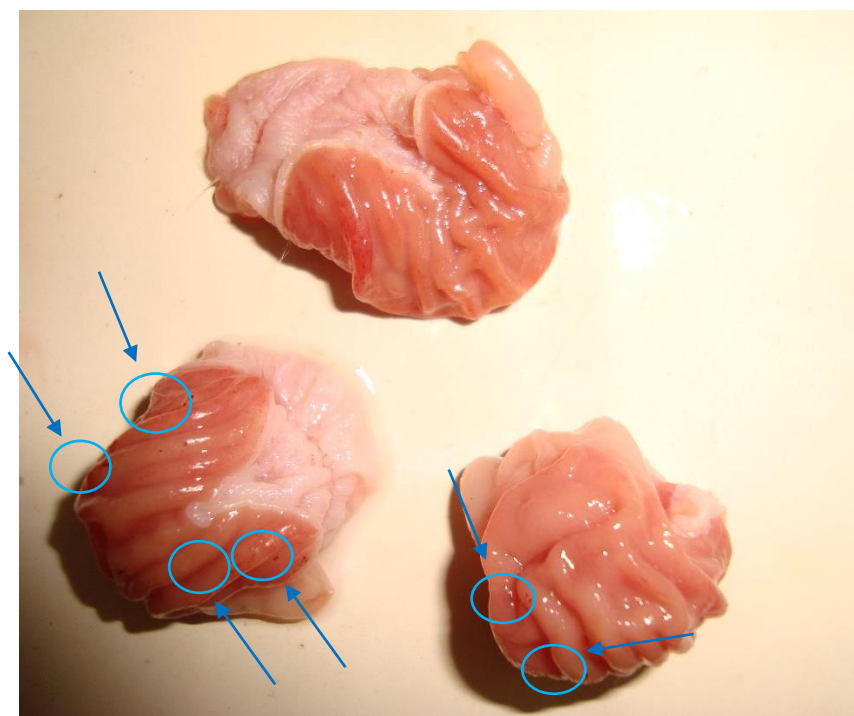


Рисунок 14 – Желудки крыс подопытных групп на 10 сутки опыта

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

2.2.4 Результаты клинических испытаний комплексного средства Бронхелп

2.2.4.1 Эффективность применения Бронхелп при бронхопневмонии телят

Бронхопневмония является одним из самых распространенных заболеваний молодняка крупного рогатого скота и наносит большой экономический ущерб хозяйствам Республики Татарстан и Российской Федерации в целом. Способствующими факторами возникновения и развития

заболевания является нарушение правил ухода и содержания телят. В этих условиях возрастает роль ветеринарных специалистов в достижении конечных результатов производства.

Возможность использования комплексного средства Бронхелп при бронхопневмонии телят изучена в 4-х сериях опытов в различных хозяйствах Республики Татарстан. Научно-производственные опыты проведены на телятах черно-пестрой породы в возрасте до 60 суток. Данные опыты проведены на молодняке крупного рогатого скота с исходной массой тела $48,5 \pm 2,1$ кг. В этом опыте использованы 30 телят, разделенные на 3 группы по 10 животных в каждой. Условия содержания и кормления у телят всех групп были однотипными.

Для проведения эксперимента было сформировано 3 группы телят, в возрасте до 60 дней, живой массой в среднем $48,5 \pm 2,1$ кг, по 10 животных в каждой [196]. Условия содержания и кормления для телят всех х групп были однотипными. Для адаптации животных эксперимент начали спустя 2-е суток с момента формирования групп животных.

Телятам первой контрольной внутримышечно однократно вводили пульсоокситет 20% в дозе 1 мл на 10 кг массы животного (20 мг окситетрациклина дигидрата на 1 кг массы животного), 1 раз в день. Повторная инъекция была осуществлена через 72 часа. Животным опытной группы инъецировали тот же антибиотик из тетрациклиновой группы по аналогичной схеме и спустя 48 часов после инокуляции пульсоокситета 20% им внутримышечно вводили Бронхелп в дозе 4 мл на животное, 1 раз в сутки, на протяжении трех дней.

Эффективность применения средства на основе растительного сырья оценивали по скорости исчезновения клинических признаков бронхопневмонии у телят, а также по результатам гематологических исследований.

Все манипуляции с животными проводились с соблюдением правил гуманного отношение к ним.

По нашим наблюдениям и согласно данным ветеринарных специалистов респираторной патологии в различных районах Республики Татарстан подвержены преимущественно телята в возрасте до 2-х месяцев. Пик заболевания приходится на осенне-весенний период.

К бронхопневмонии предрасполагает пониженная резистентность животных, переход на кормление грубыми кормами, отсутствие вентиляции, постоянные сквозняки, сырость, холод, в сухое время года пыль в помещениях.

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 телят с расстройствами функций органов дыхания в обеих группах до лечения была выше физиологической нормы и находилась на уровне в среднем по контрольной группе – $40,6 \pm 0,14$, а в опытной – $40,4 \pm 0,36$ °С (рисунок 15). У клинически здоровых телят температура тела составила $39,2 \pm 0,11$ °С. О повышении температуры тела свидетельствуют и данные некоторых учёных [36, 129, 133], которые указывает на увеличение данного показателя при острой подострой форме бронхопневмонии телят.

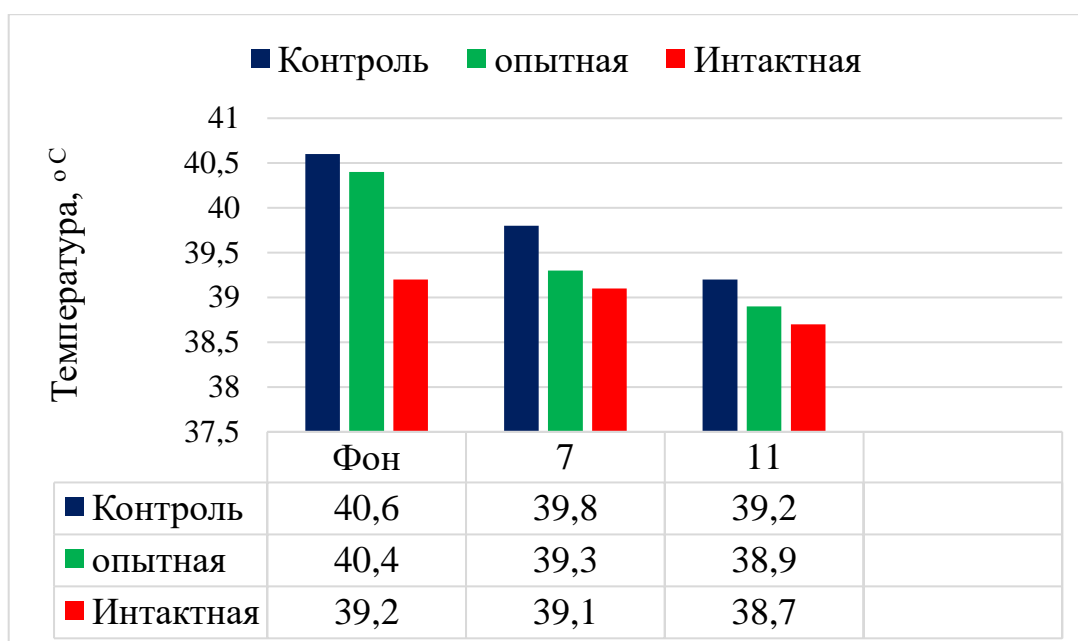


Рисунок 15 – Температура тела телят в динамике

Показатели пульса у телят обеих групп были равнозначными, составили около $116,4 \pm 3,11$ ударов в минуту по контрольной группе при $112,6 \pm 2,48$ в опытной и были достоверно выше, чем у здорового молодняка ($82,4 \pm 2,18$) (рисунок 16). По данным [62, 73] одним из частых симптомов бронхопневмонии является и расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы.

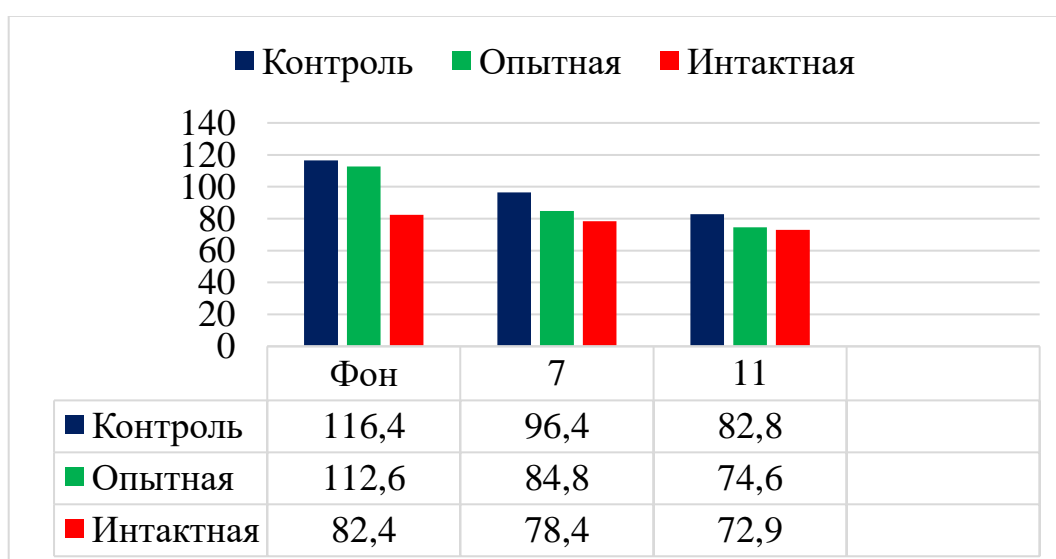


Рисунок 16 – Показатели пульса телят в динамике

Дыхание было учащенным как в контроле, так и в опыте, и превышало значения интактных телят на 17,1 и 21,0 %% соответственно при $p \leq 0,05$ (рисунок 17). Данные изменения на наш взгляд, связаны с компенсаторными реакциями организма направленных на удовлетворение нужд организма в кислороде, в связи с возникшей гипоксией ввиду обтурации носовых ходов слизью.

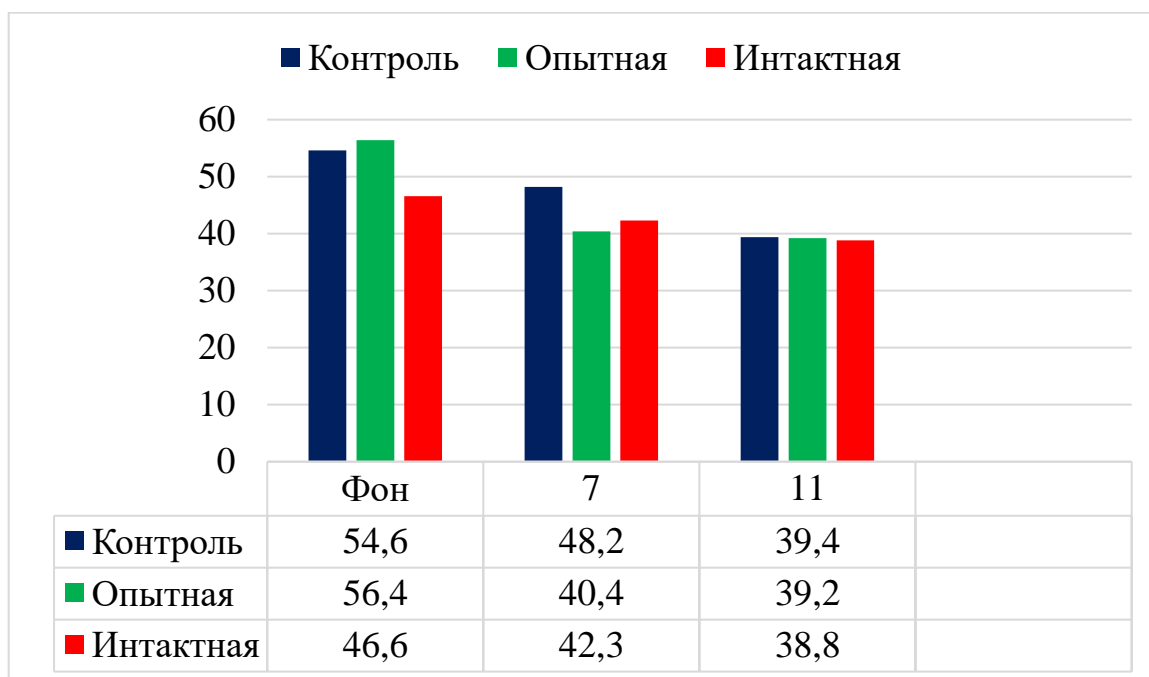


Рисунок 17 – Показатели дыхания телят в динамике

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 %. 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 флоггена. (таблица 25).

Таблица 25 – 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

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

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.

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

Результаты показателей сыворотки крови животных всех групп, исследованных на заключительном этапе опыта представлены в таблице 26.

Как видно из таблицы, 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.

Таблица 26 – Биохимические показатели сыворотки крови телят на 11 сутки опыта ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группа		
	Интактная	Контрольная	Опытная
Общий белок, г/л	67,2 \pm 1,18	59,4 \pm 1,12*	64,5 \pm 2,02
Альбумины, г/л	42,4 \pm 1,22	34,2 \pm 0,88*	38,4 \pm 1,42
Билирубин общий, мкМ/л	4,88 \pm 0,42	8,12 \pm 1,71*	6,28 \pm 0,12*
Глюкоза мМ/л	3,8 \pm 0,22	3,2 \pm 1,12	3,6 \pm 0,88
Холестерин, мМ/л	5,4 \pm 1,18	6,6 \pm 0,32	5,8 \pm 0,15
Мочевина, мМ/л	3,7 \pm 0,26	3,2 \pm 0,29	3,92 \pm 0,30
Креатинин, мМ/л	94,8 \pm 3,22	102,2 \pm 1,22*	98,4 \pm 2,12
АсАт, Ед/л	86,0 \pm 3,62	94,2 \pm 4,18	88,4 \pm 3,76
АлАт, Ед/л	34,6 \pm 1,28	42,5 \pm 1,22*	38,2 \pm 1,64
Щелочная фосфатаза, Ед/л	178,8 \pm 5,18	156,2 \pm 6,12	164,6 \pm 5,23
ЛДГ, Ед/л	922,8 \pm 4,11	994,4 \pm 6,22*	938,7 \pm 6,84
Са, мМ/л	3,2 \pm 0,28	2,26 \pm 0,46*	2,94 \pm 0,62
Р, мМ/л	1,62 \pm 0,18	1,16 \pm 0,13*	1,42 \pm 0,22

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

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 становится органом мощью при большинстве патологиях различной этиологии [148, 171, 228, 229].

При нарушении функции печени в процессе альтерации тканей при острой респираторной патологии, возможно, имеет место функциональные расстройства гепатобилиарной системы [93]. 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 показателя, 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.

2.2.5 Экономическая эффективность применения средства Бронхелп при бронхопневмонии телят

Экономический эффект, получаемый в результате применения средства Бронхелп при бронхопневмонии телят ($\mathcal{E}_в$) определяли по формулам предложенным И.Н. Никитиным [114].

$$\mathcal{E}_в = \Pi_y - \mathcal{Z}_в, \text{ где}$$

Π_y – ущерб, предотвращенный в результате применения препарата;

$\mathcal{Z}_в$ – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

Предотвращенный ущерб в результате применения средства Бронхелп определяли по формуле:

$$\Pi_y = M_{л} * K_{л} * Ж * Ц - У, \text{ где}$$

$M_{л}$ – число животных в опытных группах, гол

$K_{л}$ – коэффициент летальности

$Ж$ – средняя живая масса телят, кг

$Ц$ – цена реализации 1 кг живой массы, руб.

У –экономический ущерб от снижения продуктивности животных, определяли по формуле:

$$У = М * (В_з - В_б) * Т * Ц, \text{ где}$$

$В_з$ – среднесуточная продуктивность здоровых животных, кг

$В_б$ – среднесуточная продуктивность больных животных, кг

$М_л$ – число больных животных в группе, гол

$Т$ – период наблюдения, сут.

$Ц$ – цена реализации 1 кг живой массы, руб.

Для лечения телят было использовано 2 схемы:

1. Две инъекции пульсоокситета 20 % (первая опытная группа)
2. Одна инъекция пульсоокситета 20 % и три инъекции средства Бронхелп (вторая опытная группа)

В соответствии с этим все расчеты экономической эффективности проводились по двум группам.

$$1. У = 10 * (0,76 - 0,34) * 10,5 * 220 = 9702,0 \text{ руб.}$$

$$2. У = 10 * (0,76 - 0,34) * 8,2 * 220 = 7576,8 \text{ руб.}$$

$$1. П_y = 10 * 0,15 * 48,5 * 220 - 9702,0 = 6303,0 \text{ руб.}$$

$$2. П_y = 10 * 0,15 * 48,5 * 220 - 7576,8 = 8428,2 \text{ руб.}$$

Затраты на проведение ветеринарных мероприятий устанавливали путем суммирования стоимости препаратов в каждой схеме лечения, расходных материалов, затрат на оплату труда специалистов, осуществляющих введение препарата и отчислений в государственные внебюджетные фонды по формуле:

$$З_в = М_з + О_т + Н_{от}$$

$М_з$ – материальные затраты, руб.

$О_т$ – затраты на оплату труда, руб.

$Н_{от}$ – налоговые отчисления, руб.

Материальные затраты складываются из суммы стоимости использованных препаратов и стоимости примененных шприцов в процессе инъекций препаратов на одно животное.

Стоимость 1 шприца (5 мл) – 6 руб.

1. $6 * 2$ шприца = 12 руб. (первая опытная группа)

2. $6 * 4$ шприца = 24 руб. (вторая опытная группа)

1. Стоимость препарата пульсоокситет 20 % за 100 мл - 820 руб. Доза на одного теленка – 5 мл, из чего следует 5 мл препарата стоит 41 руб. Так как за период эксперимента у животных первой опытной группы одному теленку было использовано 2 инъекции, их стоимость составила:

$$41 * 2 = 82 \text{ руб.}$$

2. Стоимость препарата пульсоокситет 20 % за 100 мл - 820 руб. Доза на одного теленка – 5 мл, из чего следует 5 мл препарата стоит 41 руб за 1 инъекцию. Так как за период эксперимента у животных второй опытной группы одному теленку была использована одна инъекция пульсоокситета, ее стоимость составила:

$$41 * 1 = 41,0 \text{ руб.}$$

Дополнительно к одной инокуляции пульсоокситета животным второй опытной группы были добавлены 3 инъекции Бронхелп. Стоимость Бронхелп за 100 мл составила 220 руб. Доза на одного теленка составила 4 мл, соответственно 4 мл препарата стоят 8,8 руб. А так как таких инъекций одному теленку было сделано 3 штуки, стоимость составила:

$$8,8 * 3 = 26,4 \text{ руб.}$$

Соответственно:

1. $M_3 = 82 + 12 = 94$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 940 руб (первая опытная группа)

2. $M_3 = 41 + 26,4 + 24 = 91,4$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 914 руб (вторая опытная группа)

Оплату труда определяли, исходя из среднемесячной заработной платы ветеринарного врача в размере 25000 рублей и затрат оперативного рабочего времени на инъекцию препарата (1,95 мин):

1. Первая опытная группа:

$$O_T = 25000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 2) = 0,94 \text{ руб.} * 10 \text{ гол} = 9,4 \text{ руб.}$$

$$H_{OT} = 9,4 * 30,2 : 100 = 2,84 \text{ руб.}$$

$$ЗВ = 940 + 9,4 + 2,84 = 952,24 \text{ руб.}$$

2. Вторая опытная группа:

$$O_T = 25000 : 1737.4 : 60 * (1,95 * 6) = 2,81 \text{ руб.} * 10 \text{ гол} = 28,1 \text{ руб.}$$

$$H_{от} = 28,1 * 30,2 : 100 = 8,49 \text{ руб.}$$

$$Зв = 914 + 28,1 + 8,49 = 950,59 \text{ руб.}$$

Экономический эффект составил:

1. Первая опытная группа:

$$\mathcal{E}_в = 6303,0 - 952,24 = 5350,76 \text{ руб.}$$

2. Вторая опытная группа:

$$\mathcal{E}_в = 8428,2 - 950,59 = 7477,61 \text{ руб.}$$

Экономическую эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат ($\mathcal{E}_р$) определяли путем деления экономического эффекта на затраты по осуществлению ветеринарных мероприятий по формуле:

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в : З_в, \text{ где}$$

$\mathcal{E}_в$ – экономический эффект, руб.,

$З_в$ – затраты на проведение ветеринарных мероприятий.

1. Первая опытная группа:

$$\mathcal{E}_р = 5350,76 : 952,24 = 5,62 \text{ руб.}$$

2. Вторая опытная группа:

$$\mathcal{E}_р = 7477,61 : 950,59 = 7,87 \text{ руб.}$$

В результате экономического анализа применения двух схем лечения бронхопневмонии телят:

1) только 2 инокуляции антибиотика пульсоокситет 20 % и

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.

Суммарный индекс эффективности ветеринарных мероприятий (I_1, I_2) определяется следующим образом: экономический ущерб и затраты на проведение мероприятий в расчете на одно животное при определенной болезни в разных хозяйствах перемножаются и минимальное произведение принимается за единицу, остальные показатели делятся на минимальное произведение. Методику расчета суммарного индекса можно выразить формулами:

$$I_1 = (Y_1 * Z_{B1}) : (Y_1 * Z_{B1})$$

$$I_2 = (Y_2 * Z_{B2}) : (Y_1 * Z_{B1}), \text{ где}$$

$Y_1 * Z_{B1}$ - минимальное произведение экономического ущерба и затрат на ветеринарные мероприятия в расчете на одно животное;

Y_1, Y_2 – экономический ущерб, причиненной той или иной болезнью в разных хозяйствах в расчете на одно животное;

Z_{B1}, Z_{B2} – затраты на осуществление ветеринарных мероприятий в разных хозяйствах в расчете на одно животное;

$$I_1 = (757,68 * 95,06) : (757,68 * 95,06) = 1$$

$$I_2 = (970,2 * 95,22) : (757,68 * 95,06) = 1,28$$

Исходя из полученных данных установлено, что ветеринарные мероприятия с использованием второй схемы лечения бронхопневмонии у телят с использованием Бронхелп совместно с пульсоокситетом 20 % эффективнее в 1,28 раза, чем схема без использования Бронхелп.

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, аллергизирующим, 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 СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ

АлАт – аланинаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПК – агропромышленный комплекс

АсАт – аспартатаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАВ – биологически активные вещества

в/м – внутримышечная инъекция

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

г – грамм

г/кг – грамм на килограмм

г/л – грамм на литр

ГАУ – Государственный аграрный университет

др. – другие

ЗАО – закрытое акционерное общество

ИП – индекс Паулса

$K_{\text{кум}}$ – коэффициент кумуляции

кг – килограмм

КГАВМ – Казанская государственная академия ветеринарной медицины

КМ РТ – кабинет министров Республики Татарстан

ЛД₅₀ – среднесмертельная доза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

м² – квадратный метр

м³ – кубический метр

мг – миллиграмм

мг/кг – миллиграмм на килограмм

мг/м³ – миллиграмм на кубический метр

мл – миллилитр

мм² – квадратный миллиметр

п/я – палочкоядерный

руб. – рубль

с/я – сегментоядерный

см – сантиметр

соавт. – соавторы

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

сут. – сутки

с.-х. – сельскохозяйственный

ФГБОУ ВО - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

n – число животных в группе

pH – водородный показатель

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзалипова, А.М. Распространение и этиологическая структура респираторных заболеваний крупного рогатого скота на территории Челябинской области / А.М. Абзалипова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2009. – № 12. – С.118-121.
2. Абрамов, В.Е. Азитронит – новый макролид при респираторных заболеваниях у свиней /В.Е. Абрамов, А.В. Балтышев, М.И. Сафарова// Ветеринария. - 2017.- №2.- С.11-14.
3. Адекенов, С.М. Оригинальные фитопрепараты в клинике / С.М. Адекенов // Практическая фитотерапия. Специальный выпуск. Москва, – 2009. – С.25-29.
4. Аксенова, В.М. Клинико-лабораторная диагностика бронхопневмонии телят / В.М. Аксенова, Н.Б. Никулина // Актуальные проблемы патологии животных: материалы Международного съезда терапевтов, диагностов: Алтайский государственный аграрный университет, Барнаул. – 2005. – С.4-5.
5. Аксенова, В.М. Применение лимфотропного введения бициллина-3 при лечении телят больных бронхопневмонией различной степени тяжести /В.М. Аксенова, Н.Б.Никулина, С.В.Гурова // Естествознание и гуманизм: Сб. науч. работ СГМУ. - Томск, 2006. -№ 2.- Т.3.- С.74-75.
6. Алексеев, А.Д. Респираторно-синцитиальная инфекция и ее роль в патогенезе острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота / А.Д. Алексеев, О.Г. Петрова, Л.И. Дроздова // Medicus. – 2016. – №3(9). – С.31-33.
7. Алексеев, И.А. Научное и практическое обоснование применение аэронизации в сочетании с эфирными маслами в ветеринарной медицине: автореф. дис. ...доктора ветеринарных наук: 16.00.06 / Алексеев Иван Алексеевич. – Чебоксары, 2006. – 40 с.
8. Алексеев, И.А. Оптимизация микроклимата помещений и повышения прироста живой массы телят с применением аэроионов и ароматического масла

лаванды / И.А. Алексеев, В.Г. Софронов Р.А. Егоров // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.233. – С.11-15.

9. Алексеев, И. А. Влияние аэроионизации на рост и развитие телят / И.А. Алексеев, А.Н. Анин // Труды Чувашской государственной сельскохозяйственной академии: ЧГСХА, Чебоксары, 2004. – Т. XIX(I) – С.198-199.

10. Алексеев, И.А. Ароматерапия и перспектива ее применения в ветеринарной медицине / И.А. Алексеев, Н.К. Кириллов // Материалы науч. конференции ЧГСХА, Чебоксары, 2005. – Т. XX. – С.386-387.

11. Альдяков А.В. Профилактика бронхопневмонии телят / А.В. Альдяков, С.Д. Назаров // Рациональное природопользование и социально-экономическое развитие сельских территорий как основа эффективного функционирования АПК региона: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 80-летию со дня рождения засл. работника сельского хозяйства Российской Федерации, почетного гражданина Чувашской Республики Айдака Аркадия Павловича (г. Чебоксары, 2 июня 2017 г.). – Чебоксары, 2017. – С.212-216.

12. Альдяков, А.В. Внутривенное введение новокаина при бронхопневмонии телят / А.В. Альдяков, И.О. Ефимова // Ученые записки КГАВМ. – 2019. – Т.237(I) – С.10-13.

13. Альдяков, А.В. Клиническое изучение эффективности препарата миксоферон при бронхопневмонии телят / А.В. Альдяков, С.Д. Назаров // Ученые записки КГАВМ. – 2015. – №224. – С.7-9.

14. Альдяков, А.В. Применение новокаиновой блокады грудных внутренностных нервов по М.Ш. Шакурову при бронхопневмонии телят / А.В. Альдяков, С.Д. Назаров, Т.Ю. Андреева // Агроэкологические и организационно-экономические аспекты создания эффективного функционирования экологически стабильных территорий: материалы Всероссийской научно-практической конференции; ЧГСХА. – Чебоксары. – 2017. – С.185-188.

15. Альдяков, А.В. Эффективность применения антибиотиков при бронхопневмонии телят / А.В. Альдяков, С.Д. Назаров // Ученые записки КГАВМ. – 2017. – Т.232(IV) – С.9-12.
16. Антипов, В.А. Болезни селеновой недостаточности у птиц и животных / В.А. Антипов, А.Н. Турченко, В.Ф. Васильев // Методические рекомендации. – Краснодар, 2010. – 32 с.
17. Аржанова Е.Н., Антипов В.А., Басова Н.Ю. Применение политрила и иммунофана при бронхопневмонии телят // Политематический сетевой электронный научный журнал КубГАУ. 2011. № 70. С. 824-831.
18. Ахмерова, Н.М. Неспецифическая бронхопневмония / Н.М. Ахмерова // Животноводство России. – 2007. – №2. – С.51.
19. Батрак, Г.Е. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным / Г.Е. Батрак, А.Н. Кудрин. – М, 1979. – 140 с.
20. Бездырев, Е.Д. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.Д. Бездырев, Ю.В. Байракова, Я.В. Казачек и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т.112. – №5. – С.46-50.
21. Белевский, А.С. Глобальная стратегия диагностики, болезней легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
22. Белкин, Б.Л. Болезни молодняка крупного рогатого скота и свиней, протекающие с диарейным и респираторным синдромом (диагностика, лечение и приемы общей профилактики): монография / Б.Л. Белкин, В.С. Прудников, Н.А. Малахова, Д.Н. Уразаев; изд-во Орел ГАУ. – Орел, 2012. – 224 с.
23. Берестов, Д. С. Гематология [Электронный ресурс] / Д. С. Берестов, Ю. Г. Васильев. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36491004>
24. Бирюков, И.В. Влияние препаратов из лекарственных растений на микрофлору и резистентность организма животных и их эффективность при лечении и профилактике бронхопневмонии у телят: дис. ... канд. вет. наук:

16.00.03., 16.00.02 / Бирюков Иван Владимирович. – Горно-Алтайск, 2005. – 135 с.

25. Бирюков, И.В. Лечение телят больных бронхопневмонией с использованием препарата из лекарственных растений / И.В. Бирюков, Ю.В. Лаптев // Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий: материалы V-й Междунар. науч.-практ. конф. Горно-Алтайск, – 2015. – С.77-79.

26. Бирюков, И.В. Эффективность применения некоторых лекарственных растений при профилактике болезней органов дыхания у телят / И.В. Бирюков // Аграрная наука-сельскому хозяйству: материалы Международной научно-практической конференции., Барнаул, – 2017. – С.245-246.

27. Блохин, А.А. Метод коррекции иммунодефицитных состояний телят / А.А. Блохин, В.В. Исаев, О.А. Бурова // Ветеринария и кормление. – 2016. – №2. – С.54-57.

28. Болезни молодняка крупного рогатого скота: учебное пособие практические рекомендации / Д.Н. Пудовкин, С.В. Щепеткина, Л.Ю. Карпенко, О.А. Ришко. –2-е изд. – СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 2019. – 204 с.

29. Болезни молодняка: учеб.-методич. пособие / Ю.Н. Бобёр, Д.В. Воронов, А.А. Долгий, А.П. Харитонов – Гродно: ГГАУ, 2013. – 89 с.

30. Бутьянов, Д.Д. Справочник по болезням с.- х. животных / Д.Д. Бутьянов, И.М. Карпуть, М.В. Якубовский [и др.]. – Мн.: Урожай, Минск, 1990. – 352 с.

31. Витковский, М.И. Анализ распространения, этиологии и патогенеза бронхопневмонии телят / М.И. Витковский, Е.Г. Турицына // Материалы научного семинара «Вопросы прикладной морфологии и патологии животных». – Красноярск: Изд-во Красноярского ГАУ, 2017.–40 с.

32. Волынец, Г.В. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом в зависимости от этиологических факторов заболевания / Г.В. Волынец, А.И. Клембовский, А.В. Новикова // Рос. пед. журн. – 2006. – № 4. – С. 32-44.

33. Волынец, Г.В. Эндоскопические проявления различных типов хронического гастрита у детей / Г.В. Волынец, А.И. Хавкин, В.Ю. Мурашкин и др. // Рос. пед. журнал. – 2006. – № 5. – С. 40-46
34. Воронин, Е.С. Иммунология /Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Дервишов.- М.: Колос-Пресс, 2002.- 408 с.
35. Воронина, Е.Н. Особенности лечения бронхопневмонии у телят в техногенной зоне Южного Урала / Т.А. Шепелева, Г.И. Петухова, Е.Н. Воронина // Молодые ученые в XXI веке: Материалы всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов / Ижевск. ГСХА. – 2005. –Т II. – С.169-170.
36. Воронина, Е.Н. Особенности лечения и профилактики бронхопневмонии у телят в биогеохимической провинции Южного Урала: автореф. дис. ...канд. ветеринарных наук: 16.00.01 / Воронина Елена Николаевна. – Екатеринбург, 2006. – 22 с.
37. Воронина, Е.Н. Особенности лечения больных бронхопневмонией телят; информационный листок / Е.Н. Воронина; Челябинский центр научно-технической информации. 2005. № 8302505
38. Гасанов, А.С. Влияние сукцината железа на гематологические, биохимические, иммунологические показатели крови кроликов / А.С. Гасанов / Ученые записки КГАВМ. – Казань. –2003. – Т.135. – С.239-242.
39. Гатаулина, Л.Р. Эффективность применения препарата «Ферсел» при острой постгеморрагической анемии кроликов: дис. ...кандидата ветеринарных наук: 06.02.03 / Гатаулина Ляйсан Раисовна. – Казань, 2017. – 137 с.
40. Гертман, А.М. Коррекция показателей обмена белковых соединений у больных бронхопневмонией телят в условиях природно-техногенной провинции Южного Урала / А.М. Гертман, З.М. Зухрабова // Ветеринарный врач. – 2018. – №3. – С.3-6.
41. Гертман, А.М. Фармакокоррекция обменных процессов в организме высокопродуктивных коров в условиях Челябинской области / А.М. Гертман, Т.С. Самсонова // Аграрный вестник Урала. – 2012. –№5(97). – С.29–31.

42. Гимадеева, Г.М. Применение перекиси водорода в комплексной терапии бронхопневмонии телят / Г.М. Гимадеева // Мат. Международного симпозиума: Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний. Казань, – 2005. – С.13-16.
43. Гончарова, Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. В 2 т. / Т.А.Гончарова. - М.: Издательский Дом МСП, 1997.- 560 с.
44. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – Введ. 2016-07-01. – М. : Стандартиформ, 2016. – 23 с.
45. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. – Введ. 2016-07-01. – М. : Стандартиформ, 2016. – 24 с.
46. ГОСТ 12.1.007 -76. Система стандартов безопасности труда. Вредные средства. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 01.01.77. – М.: Стандартиформ, 2007. – 7 с.
47. Гофман, В. Р. Экологические и социальные аспекты безопасности продовольственного сырья и продуктов питания / В.Р. Гофман. – Челябинск, 2004. – 551 с.
48. Грачева, О.А. Влияние «Янтовета» на клиникофизиологический статус сухостойных коров / О.А. Грачева, А.Р. Шагеева / Ученые записки КГАВМ. – 2019. – Т.237. – С.51-56.
49. Грачева, О.А. Влияние новой композиции на основе янтарной кислоты на гематологические показатели при кетозе коров / О.А. Грачева, Д.М. Мухутдинова // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2016. – Т.228. – С. 11-16.
50. Грачева, О.А. Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата «Янтовет» / О.А. Грачева, М.Г. Зухрабов // Вопросы 122 нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 281-284.

51. Грачева, О.А. Иммунологические показатели крови кроликов при введении «Янтовета» /О.А. Грачева, Д.М. Мухутдинова // Учёные записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2016. – № 2. – С. 45-48.
52. Грачева, О.А. Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Янтовет» при кетозе коров / О.А. Грачева, Д.М. Мухутдинова // Учёные записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2017. – № 1. – С. 13-17.
53. Грачева, О.А. Коррекция гепатоксического синдрома при кетозе коров / О.А. Грачева // Ветеринарная патология – 2017. – № 1 (59) – С. 48
54. Грачева, О.А. Острая токсичность и кумулятивные свойства нового метаболического препарата / О.А. Грачева, Д.М. Мухутдинова.// Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 284-286.
55. Грачева, О.А. Применение субстратов энергетического обмена при кетозе коров для коррекции метаболических нарушений / О.А. Грачева // Ветеринарная патология. – 2016. – № 4 (58). – С.35-40.
56. Грачева, О.А. Продуктивность, качество мяса и яиц кур-несушек при скормливании «Янтовета» / О.А. Грачева, Л.Ф. Якупова // Учёные записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2016. – № 2. – С. 48-51.
57. Грачкова, О.Ю. Эпизоотология острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота в сельскохозяйственных предприятиях Челябинской области / О.Ю. Грачкова, О.Г. Петрова // Агропродовольственная политика России. – 2012. – №6. – С.66-68.
58. Гурова, С.В. Перспективы использования дитрима в сочетании с амброксолом в терапии бронхопневмонии телят / С.В. Гурова, В.М. Аксенова // Пермский аграрный вестник. – 2016. -№4(16). – С.93-97.
59. Гурова, С.В. Эффективность лечения телят, больных бронхопневмонией различной степени тяжести, амброксолом / С.В. Гурова, В.М. Аксенова // Материалы Всеросс. науч.-практич. конф. с международ. участием, посвящ. 85-летию образования Пермской ГСХА и 150-летию со дня рожд. акад. Д.Н. Прянишникова (11-13 ноября 2015) Пермь: ФГБОУ ВО Пермская ГСХА. – 2015. – С.27-31.

60. Гуськов, В. Состояние и прогноз развития фармацевтического рынка Казахстана / В. Гуськов, О. Марзилович // Алматы: БТА Аналитика. – 2008. – С.23-25.
61. Данилевская, Н.В. Справочник ветеринарного терапевта / Н.В. Данилевская [и др.].- СПб.: Издательство «Лань», 2000. – 384 с.
62. Данилкина, О.П. Основы внутренних незаразных болезней: метод. указания / О.П. Данилкина; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2013. – 75 с.
63. Денисенко, В.Н. Естественная резистентность больных бронхопневмонией телят / В.Н. Денисенко // Ветеринария. -№3. – 2015. – С.43-45.
64. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012. - 48с.
65. Дорош, М.В. Болезни крупного рогатого скота: Домашний ветеринар / М.В. Дорош. – Вече. 2007. – 160 с.
66. Евглевский, Д.А. Профилактика и терапия бактериальных болезней телят и птиц / Д.А. Евглевский, Д.А. Швыткина, С.Н. Кристова // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии: издательство Курская ГСХА, Курск, –№9. – 2013. – С.69-70.
67. Елфимова, И. А. Интестивит и биокорм «Пионер» для повышения сохранности молодняка / И.А. Елфимова, С.В. Ясников, А.Н. Перов // Ветеринария. – 2006. - № 7. – С. 16-17.
68. Жаров, А.В. Патологическая анатомия животных: учебник / А.В. Жаров. – СПб: Издательство «Лань», 2013. – 603 с.
69. Жуков В.М. Органопатология легких продуктивных животных: уч. пособие / В.М. Жуков, О.С. Мишина, Н.М. Семенихина, 2-е изд., испр. и доп. Сиб.: Изд-во «Лань», 2017. – 92 с.
70. Жуков, А.П. Информативность лейкоцитарных индексов в лабораторном скрининге легочной патологии у телят / А.П. Жуков, Е.Б. Шарафутдинова, А.П. Датский // Известия Оренбургского государственного

университета: издательство Оренбургский государственный университет, Оренбург, – 2016. – С.101-104.

71. Жыльгелдиев // Новые вопросы в современной науке: материалы Международной научно-практической конференции 30 ноября 2019 года, г. София, – 2019. – С. 78-84.

72. Зими́на, А.П. Анализ причин высокой заболеваемости бронхопневмонией телят в возрасте до 1 месяца в ООО «Агрофирма Черданская» / А.П. Зими́на, О.В. Бадова // Молодежь и наука: издательство Уральский государственный университет, Екатеринбург. – 2016. – №14. – С.6-9.

73. Зими́на, А.П. Усовершенствование схемы лечения бронхопневмонии телят при беспривязном групповом содержании / А.П. Зими́на, О.В. Бадова // Молодежь и наука: издательство Уральский государственный университет, Екатеринбург. – 2017. – №3. – С.20-25.

74. Золотарев, А.И. Диагностика дыхательной недостаточности у телят / А.И. Золотарев, А.Е. Черницкий, А.М. Самотин, М.И. Рецкий // Ветеринария. – 2014. – №6. – С.46-50.

75. Золотарев, А.И. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови у телят при бронхите / А.И. Золотарев, А.Е. Черницкий, М.И. Рецкий // Ветеринария. – 2013. – №7. – С.47-52.

76. Зухрабов, М.Г Опыт лечения неспецифической бронхопневмонии телят / М.Г. Зухрабов, С.К. Хайбулаева, С.В. Абдулхамидова, С.С. Чубуркова, И.Х. Бекмурзаева, З.М. Зухрабова // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.233(1) – С.60-64.

77. Зухрабов, М.Г. Острые расстройства пищеварения у новорожденных телят (учебно-методическое пособие) / М.Г. Зухрабов, А.И. Чернышев, О.А. Грачева и др. // Казань, 2015. – 80 с.

78. Калюжный, И.И. Внутренние незаразные болезни: краткий курс лекций для студентов очной формы обучения направления специальности 36.05.01 Ветеринария / И.И. Калюжный, Н.Д. Баринов, А.А. Волков // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2016. - 109 с.

79. Калюжный, И.И. Лабораторно-клинические аспекты терапевтического применения технологии электродинамической стимуляции на телятах неонатального периода развития / И.И. Калюжный, Ю.В. Калинкина // Аграрный научный журнал. – 2016. – №01. – С.10-13.

80. Карпуть, И.М. Внутренние незаразные болезни животных: учебник / И.М. Карпуть [и др.]; под ред. проф. И.М. Карпуть. – Мн.: Беларусь, 2006. – 679 с.

81. Кильметова, И.Р. Влияние композиции ДАФС-25 + Полизон на биохимические показатели крови бычков при откорме / И.Р. Кильметова, Ф.М. Шагалиев, Н.И. Хайруллина, Н.Г. Фенченко // Материалы международной научнопрактической конференции «Фундаментальные, прикладные, инновационные технологии повышения продуктивных и технологических качеств сельскохозяйственных животных и производство экологической, конкурентоспособной продукции животноводства», 27-28 июня 2019 г. – Уфа, – 2019. – С.132-136.

82. Кильметова, И.Р. Влияние композиции ДАФС-25 + Полизон на функциональное состояние печени / И.Р. Кильметова, П.В. Толмачёв, Б.П. Струнин, С.Ф. Габдрахманова, Н.С. Макара // Вестник ветеринарии. – 2012. – №60(1/2012). – С.70-72.

83. Кильметова, И.Р. Морфологические показатели крови у бычков чернопестрой породы при введении в рацион композиции ДАФС-25 + Полизон / И.Р. Кильметова, Ф.М. Шагалиев, Н.И. Хайруллина, Н.Г. Фенченко // Материалы международной научно-практической конференции «Фундаментальные, прикладные, инновационные технологии повышения продуктивных и технологических качеств сельскохозяйственных животных и производство экологической, конкурентоспособной продукции животноводства», 27-28 июня 2019 г. – Уфа, 2019. – С.128-132.

84. Климовских, И.А. Этиология и основные принципы лечения бронхопневмонии у телят / И.А. Климовских, С.В. Мадонина // Молодежь и

наука: издательство Уральский государственный университет, Екатеринбург. – 2018. – №3. – С.16.

85. Ковалев С.П. Клиническая диагностика внутренних болезней животных: учебник/ С.П. Ковалев, А.П. Курденко, К.Х. Мурзагулова. –СПб: Издательство «Лань», 2014. – 514 с.

86. Ковалев, С.П. Основные синдромы внутренних болезней животных: учебное пособие / С.П. Ковалев, А.П. Курденко, Ю.К. Коваленок, Е.Л. Братушкина, Г.Г. Щербаков, В.Д. Раднатаров – СПб., Издательство ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», 2013. – 48 с.

87. Козловский, А.Н. Использование биологически активных добавок «Бронходиол» и «Капилар» в лечении телят, больных бронхопневмонией / А.Н. Козловский, В.В. Великанов, В.В. Пайтерова // Ученые записки учреждения образования «Витебского ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины», Витебск. – 2011. –Т.47. – С.184-188.

88. Кондрахин И. П. Диагностика и терапия внутренних болезней животных / И. Кондрахин, В. Левченко. - М.: Аквариум-Принт, 2005. – 830 с.

89. Кондрахин, И. П. Применение цитомединов при бронхопневмонии телят / И.П. Кондрахин, В.В. Мельни, М.Л. Лизогуб, А.В. Зайцев // Ветеринария. –№2. – 2000. – С.39.

90. Кондрахин, И.П. Внутренние незаразные болезни животных: учебники и учеб. пособия для средних специальных учеб. заведений / Кондрахин И. П., Таланов Г. А., Пак В. В. - М. : КолосС, 2013. – 461 с.

91. Кондрахин, И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник / Кондрахин И.П., Архипов А.В., Левченко В.И., Таланов Г.А., Фролова Л.А., Новиков В.Э. / Под ред. проф. И.П. Кондрахина. М.: КолосС, 2004. – 520 с.

92. Кочиш, И.И. Зоогигиена: учебники для вузов / И.И. Кочиш, Н.С. Калужный, Л.А. Волчкова, В.В. Нестеров; под ред. И. И. Кочиша. – СПб.: Издательство «Лань», 2008. – 464 с.

93. Кучерявый, Ю. А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей / Ю.А. Кучерявый, С. В. Морозов. – М. : Форте Принт, 2012. – 36 с.
94. Лебедева, К.Н. Лечение бронхопневмонии телят / К.Н. Лебедева, А.В. Альдяков, С.Д. Назаров // Ученые записки КГАВМ. – 2014. – Т. 219. – С.202-205.
95. Левченко, В.Й. Внутренние болезни животных: учебник для студентов ветеринарного факультета / В.И. Левченко - Белая Церковь, 2001. – 543 с.
96. Лукьянов, С.В. Почему азитромицин остается препаратом выбора при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей / С.В. Лукьянов // Лечащий врач. – 2009. – №9. – С.6-13.
97. Лупенских, Т.А. Бронхопневмония телят – наиболее распространенная патология (обзор литературы) / Т.А. Лупенских // Молодежь и наука: издательство Уральский государственный университет, Екатеринбург. – 2016. – №2. – С.45.
98. Любченко, Е.Н. Бронхопневмония молодняка сельскохозяйственных животных: лекция [Электронный ресурс] / Е.Н. Любченко // ФГОУ ВПО «Приморская гос. с.-х. Академия». – Уссурийск, 2008. – 24 с. – Режим доступа: <https://www.allvet.ru/diseases>.
99. Мансорунова, О.Р. Применение препарата «Альгасол» при гастроэнтеритах ягнят эдильбаевской породы / О.Р. Мансорунова, Д.Д. Максарова // Вестник Бурятского государственного университета, биология, география, Улан-Удэ. – 2014. – №4(2). – С.65-67.
100. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский / 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 751 с.
101. Медведь, Л.И. Пестициды и проблема здравоохранения / Л.И. Медведь, Ю.С.Каган, Е.И. Спыну // Журнал Всесоюзного химического общества. – 1968. – Т.8 - №3. – С.263-271.

102. Медетханов Ф.А. Изучение гастропротекторных свойств «Нормотрофина» в условиях экспериментального ульцерогенеза слизистой оболочки желудка / Ф.А. Медетханов // Вестник ветеринарии № 63 (4/2012). – С. 142.

103. Медетханов, Ф.А. Исследование острой токсичности «Нормотрофин» при внутримышечном введении / Ф.А. Медетханов // Ученые записки КГАВМ, 2012. Т. 210. – С. 126.

104. Медетханов, Ф.А. Параметры острой токсичности комплексного средства на основе растительного сырья / Ф.А. Медетханов, Д.П. Хадеев, Муравьева // Учёные записки КГАВМ, 2017. Т. 230 (II). – С. 106.

105. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А.Е. Черницкий, Л.И. Ефанова, А.И. Золотарёв и др. – Воронеж: издательство «Истоки», 2013. – 48 с.

106. Мильштейн, И.М. Биологическая безопасность при острых респираторных заболеваниях крупного рогатого скота в сельскохозяйственных предприятиях Уральского экономического района в условиях ВТО / И. М. Мильштейн, О. Г. Петрова // Аграрное образование и наука. – 2013. – №1. – С.3-5.

107. Мильштейн, И.М. Роль хламидий крупного рогатого скота при болезнях легких / И.М. Мильштейн // Аграрный вестник Урала. – 2014. – №2(120). – С.32-35.

108. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М., - 2012. – 944 с.

109. Мифтахутдинов, А.В. Сравнительная эффективность пробиотика Зимун 4.24 и антибиотика ципрофлоксацин при лечении бронхопневмонии телят / А.В.Мифтахутдинов // Вестник Алтайского ГАУ.- 2007.- № 1.- С. 35-38.

110. Мищенко В.А. Роль коронавируса в респираторной патологии молодняка крупного рогатого скота. / Мищенко В.А., Думова В.В., Киселев М.Ю., Кононов А.В., Нестеров А.А., Костыркин Ю.А., Павлов Д.К., Левченко С.В. / Ветеринария 2009 №5.- с.-17-18.

111. Мищенко, В.А. Анализ причин выбытия крупного рогатого скота мясных пород / В.А. Мищенко, А.В. Мищенко, В.В. Думова, О.Ю. Черных // Ветеринария кубани. – 2014. – №3. – С.19-22.

112. Наумова, О.В. Коррекция показателей обмена минеральных соединений у больных бронхопневмонией телят в условиях техногенеза / О.В. Наумова // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.234(II) – С.141-147.

113. Незаразные болезни животных с основами диагностики. – под ред. проф. П.А. Лемехова – Издание первое: учебное пособие для студентов с.-х. вузов по специальности 110401 – «Зоотехния» / П.А. Лемехов, А. В. Рыжаков, В. Л. Щекотуров. – Вологда, 2009. – 225 с.

114. Никитин, И.Н. Организация и экономика ветеринарного дела: Учебник – 6-е изд., перераб. и доп. / И.Н. Никитин. – СПб.: Издательство «Лань», 2014. – 368 с.

115. Никулина, Н.Б. Клинико-иммунологическая характеристика телят при бронхопневмонии разной степени тяжести / Н.Б. Никулина, В.М. Аксенова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2011. – №11-12. – С.78-84.

116. Никулина, Н.Б. Неспецифическая бронхопневмония телят: монография / Н. Б. Никулина, В. М.Аксенова; ФГБОУ ВПО Пермская ГСХА. – Пермь, 2012. – 136 с.

117. Никулина, Н.Б. Профилактика неспецифической бронхопневмонии телят / Н.Б. Никулина, В.М. Аксенова // Вестник ветеринарии. – №4(63). – 2012. – С.83-85.

118. Никулина, Н.Б. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения гемостаза у телят с бронхопневмонией разной степени тяжести / Н.Б. Никулина, С.В. Гурова, В.М.Аксенова // Аграрный вестник Урал. – 2010. – №5. – С.62-64.

119. Овсянников, А.П. Сравнительная эффективность применения тилозина-50 с новокаиновой блокадой при лечении катаральной бронхопневмонии телят / А.П. Овсянников, Ф.А. Сунагатуллин, Д.Д. Хайруллин // Ученые записки КГАВМ. – 2019. – Т.238(II) – С.147-150.

120. Осокин, О.А. Показатели окислительного стресса при комбинированной терапии бронхопневмонии телят / О.А. Осокин, В.К. Фокин, И.А. Пахмутов // Современные научно-практические достижения в ветеринарии: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции 12-13 апреля 2012 г. – Киров, – 2012. – Вып.3. – С.57-61.

121. Острякова, М.Е. Белок и его фракции у телят при бронхопневмонии / М.Е. Острякова, В.К. Черкашина, Н.С. Чехарь // Аграрный вестник Урала. – 2011. – №7. – С.20-21.

122. Пайтерова, В.В. Особенности становления естественной иммунной защиты телят под влиянием БАД «Бронходиол» / В.В. Пайтерова, В.И. Максимов // XI-XII Международная научно-практическая конференция «Современная биология: актуальные вопросы» Санкт-Петербург, 14 августа-12 сентября 2015 г.: сборник трудов конференции. – 2015. – С.16-20.

123. Пайтерова, В.В. Способ лечения бронхопневмонии незаразной этиологии у телят в раннем постнатальном онтогенезе / В.В. Пайтерова, В.И. Максимов, Л.И. Дергачева, Т.В. Шевченко. – Патент Российской Федерации № 2432940. – 2010.

124. Палунина, В.В. Изменение показателей крови при заболевании телят бронхопневмонией / В.В. Палунина, С.Н. Билокур. // Вестник КрасГАУ. – 2013. – №5. – С.184-187.

125. Палунина, В.В. Профилактика бронхопневмонии у телят / В.В. Палунина, Ю.С. Аликин, С.Н. Билокур // Вестник КРАСГАУ. – №5(68). – 2012. – С.267-269.

126. Папуниди . К.Х. Сравнительная эффективность перекиси водорода, адреналина, димефосфона при лечении телят, больных бронхопневмонией / К.Х. Папуниди, Г.М. Гимадеева // Мат. научно-практической конференции фармакологов РФ. Фармакологические и экотоксикологические аспекты ветеринарной медицины. Сб. науч. тр. – Троицк, 2007. – С. 240-243.

127. Петренко, В.А. Диагностика и коррекция органопатологии легких у телят / В.А. Петренко, В.М. Жуков // Аграрная наука сельскому хозяйству:

сборник материалов XIII Международной научно-практической конференции: в 2 кн., ФГБОУ ВО Алтайский ГАУ, Барнаул. –2018. – С.420-421.

128. Петрова, О.Г. Эпизоотическое и экономическое значение острых респираторных заболеваний крупного рогатого скота и проблемы профилактики в современных условиях промышленного производства / О.Г. Петрова, С.А. Марковская // Аграрный вестник Урала. – 2013. – №3(109). – С.27-29.

129. Петрянкин, Ф.П. Болезни молодняка животных: учебное пособие / Ф.П. Петрянкин, О.Ю. Петрова. – 2-е изд., перераб. и доп., Лань, Санкт-Петербург, 2014. – 352 с.

130. Петрянкин, Ф.П. использование биологически активных препаратов при выращивании молодняка / Ф.П. Петрянкин, Л.В. Пыркина, И.И. Крылова// Ветеринария, - 1994. - № 4. – С. 13-14.

131. Петрянкин, Ф.П. Резистентность и реактивность животных и пути их повышения / Ф.П. Петрянкин, Н.К. Кириллов. – Чебоксары, - 2004. – 169 с.

132. Позов, С.А. Применение тетрациклина и препарата ФБС (Фитибиостимулятора) при бронхопневмонии поросят / С.А. Позов, Л.Г. Нежданова, Н.Е. Орлова // Диагностика, лечение и профилактика с.-х. животных: сборник научных трудов. – 2000. – С.114-116.

133. Полозюк, О.Н. Лечение бронхопневмонии телят в условиях животноводческих комплексов / О.Н. Полозюк // Вестник Донского государственного аграрного университета. – 2018. –№4(30.1). – С.4-8.

134. Попов, С.В. Значение программы «Биорепер» в диагностике триггерных БАТ при неспецифической бронхопневмонии телят / С.В. Попов, И.И. Калюжный // Аграрный научный журнал. – 2017. –№06. – С.33-35.

135. Попов, С.В. Результативность терапевтического применения электродинамической стимуляции при неспецифической бронхопневмонии у телят / С.В. Попов, И.И. Калюжный // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. –№11(157). – С. 136-139.

136. Порохов Ф.Ф., Конопелько П.Я., Телепнев В.А. Современные аспекты изучения язвенной болезни желудка у свиней / Ветеринария, 1977, №6. С. 19 – 21.
137. Порфирьев, И.А. Профилактика неспецифической бронхопневмонии у телят / И.А. Порфирьев // Ветеринария. – 2007. – №1. – С.42-46.
138. Пугатина, А.Е. Эффективность средства «Янтовет» при заболеваниях печени у животных: дис. ... канд. Ветеринарных наук: 06.02.01 / Пугатина Алена Евгеньевна. – ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», Казань, 2019. – 157 с.
139. Пудовкин, Д.Н. Стратегия профилактики бронхопневмонии телят и контроль заболеваемости в хозяйстве / Д.Н. Пудовкин // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2015. – №3. – С.5-7.
140. Редкозубова, Л. Профилактика бронхопневмонии у телят / Л. Редкозубова / Животноводство России. – 2017. – №11. – С.43-44.
141. Решетько, О.В. Современное состояние и проблемы использования растительных лекарственных средств для лечения бронхопневмонии / О.В. Решетько, Н.В. Горшкова, К.Л. Луцкевич // Ремедиум. – 2008. – №12. – С.22-26.
142. Родин, И.А. Влияние композиции ДАФС-25 + Полизон на показатели крови и функциональное состояние печени бычков при откорме / И.А. Родина, Н.И. Хайруллина, Н.Г. Фенченко, И.Р. Кильметова // Ветеринария Кубани, Краснодар. – 2020. – №1. – С.15-18.
143. Романенко, Л. Выращивание молодняка от коров с рекордной молочной продуктивностью / Л. Романенко, В. Волгин // Молочное и мясное скотоводство, Москва. – 2008. – №3. – С.9-10.
144. Савинков, А.В. Сравнительный анализ микрофлоры верхних дыхательных путей поросят-отъемышей и подсвинков при неспецифической бронхопневмонии / А.В. Савинков, В.В. Ермаков, А.В. Лямин, Д.Д. Исматуллин и др. // Известия Оренбургского ГАУ. – 2020. – №4(84). – С.217-221.

145. Сазанова, В.В. Новое в лечении телят при острой катаральной бронхопневмонии / В.В. Сазанова, Н.В. Сахно, С.А. Скребнев, Е.Н. Скребнева // Вестник Орел ГАУ. – 2017. – №3(66). – С.94-98.

146. Самсыгина, Г. А. Респираторные заболевания у детей: основные принципы фитотерапии / Г. А. Самсыгина, Н. П. Брашнина, 1999. – 23 с.

147. Сафарова, М.И. Влияние нестероидного противовоспалительного средства флунокс при комплексном применении с антибиотиками на сроки выздоровления телят с острым бронхитом / М.И Сафарова, М.Н. Панфилова, И.Ю. Панков // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2013. – №2. – С.36-38.

148. Семененко, М.П. Клиническая фармакология нового комплексного гепатопротекторного препарата / М.П. Семененко, М.Н. Соколов, Е.В. Кузьмина // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016. – №119. – С.1077-1088.

149. Семененко, М.П. Терапевтическая эффективность гепрасана при сочетанных микотоксикозах птиц / М.П. Семененко, А.Г. Кощяев, М.Н. Соколов, Е.В. Тяпкина, Е.В. Кузьмина // Вестник АПК Ставрополя. № 3 (27). – 2017. – С.18-22.

150. Симонян, Н.С. Изучение эффективности различных способов введения энрофлоксацина при лечении бронхопневмонии телят / Н.С. Симонян // Биотика. – 2016. – №3(10). – С.14-23.

151. Синяева, В.В. Актуальность эндоскопических исследований органов грудной полости у собак / В.В. Синяева // Ветеринари, зоотехния и биотехнология. – 2014. – №12. – С.44-48.

152. Сисягина, Е.П. Метод иммунопрофилактики смешанных респираторных инфекций телят / Е.П. Сисягина, Г.Р. Реджепова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – №8(142). – С.138-142.

153. Слащев, А.Ю. Функциональное состояние почек при неспецифической бронхопневмонии у телят / А.Ю. Слащев, С.Д. Маилова, В. П. Дорофеева // Научные исследования: от теории к практике. – 2015. – Т.1. – №4(5). – С.257-260.

154. Созинов, В.А. Изучение острой токсичности экстрактов морских бурых водорослей рода *Laminaria Saccarina* / В.А. Созинов, С.А. Ермолина // Материалы Международной конференции ветеринарных фармакологов и токсикологов, посвященной 125-летию Н.А. Сохотинского. – Казань. – 2001. – С. 90-93.

155. Соколов, В.Д. Использование пневмонины в ветеринарии / В.Д. Соколов, П.Б. Должанов // Ветеринария. - 2002.- № 3.- С. 16-17.

156. Соколов, М.Н. О применении гепатопротекторов в птицеводстве / М.Н. Соколов // Молодой ученый. – №20. – 2016. – С.110-113.

157. Справочник ветеринарного терапевта: учебное пособие под редакцией Г.Г. Щербакова / Г.Г. Щербаков, Н.В. Данилевская, С.В. Старченков [и др.] – 5-е изд. испр. и доп. – Санкт-Петербург: Лань, 2009. – 656 с.

158. Стряпунина, О.В. Методы терапии: патогенетическая терапия: методическое указание по применению новокаиновых блокад при внутренних незаразных болезнях животных / И.В. Стряпунина, О.В. Бадова. Екатеринбург: Уральское аграрное издательство, 2014. – 15 с.

159. Сулайманов, С.М. Этиология, классификация, патогенез и патологическая морфология респираторных болезней телят / С.М. Сулайманов // Диагностика, патогенез, патоморфология и профилактика болезней сельскохозяйственных животных: мат-лы науч.-практ. конф. – Воронеж, –1993. – С.7- 8.

160. Титов, В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. -2004.- №5.- С. 3-10.

161. Толмачёв, П.В. Биологическая активность композиции ДАФС-25 + Полизон в отношении процесса воспаления / П.В. Толмачёв, И.Р. Кильметова,

Б.П. Струнин // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2013. – №2(22). – С.27-29.

162. Топурия, Л.Ю. Недостаточность иммунной системы и ее коррекция при бронхопневмонии телят / Л.Ю. Топурия // Известия Оренбургского ГАУ. – 2006, –№1. – С.87-89.

163. Топурия, Л.Ю., Топурия, Г.М., Жуков, А.П. Лечение и профилактика бронхопневмонии телят: рекомендации. – Оренбург, 2005. – 18 с.

164. Трухоненко, А.А. Микоплазмы крупного рогатого скота в хозяйстве неблагополучном по вирусным болезням / А.А. Трухоненко, И.Я. Строганова // Инновационные тенденции развития российской науки. Материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных. – 2015. – С.117-118.

165. Туржигитова, Ш.Б. Влияние сбора из лекарственных растений на гуморальные показатели неспецифической резистентности организма телят / Ш.Б. Туржигитова, Н.А. Заманбеков, Е.М. Корабаев, Н.К. Кобдикова, К.Ж. Умбетжанов // Инновации в науке и практике: сб. статей XII Межд научно-практич. конф. Изд. НИЦ Вестник Науки, Барнаул, – 2018. – С.146-152.

166. Туржигитова, Ш.Б. Влияние сбора лекарственных растений на некоторые показатели клеточного иммунитета телят, больных бронхопневмонией / Ш.Б. Туржигитова, Н.А. Заманбеков, Е.М. Корабаев, Н.К. Кобдикова, А.А.

167. Тягнибедина, Н.И. Фармако-токсикологические свойства и терапевтическая эффективность инъекционной формы азитромицина: автореф. дис. ...канд. биологических наук: 06.02.03 / Тягнибедина Наталья Игоревна. – ФГБУ «ВГНКИ», Москва, 2013. – 22 с.

168. Тяпкина, Е.В. Влияние комплексного гепатопротектора на рост и развитие цыплят-бройлеров /Е.В. Тяпкина, М.Н. Соколов, А.В. Ферсунин // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию

Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института 22-23 июня 2016 г, Краснодар. –2016. –С. 117-121.

169. Федорин, А.А. Электродинамическая характеристика активных точек у новорожденных телят при неонатально гастроэнтерите / А.А. Федорин, Ю.В. Калинкина, А.А. Калинин // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского НИВИ 22-23 июня 2016. – Краснодар, 2016. – С.266-268.

170. Федюнина, А.В. Анализ причин заболевания и клинические признаки бронхопневмонии у телят в СХПК «Нива» Благовещенского района в Республике Башкортостан / А.В. Федюнина, А.В. Андреева // Вопросы развития мировых научных процессов: сборник материалов Международной научно-практической конференции (14 декабря 2018 г.), Том I – Кемерово: ЗапСибНЦ, 2018. – С.55-57.

171. Ферсунин, А.В. Растительные гепатопротекторы в ветеринарии: перспективы использования /А.В. Ферсунин, О.А. Фомин, М.Н. Соколов // Наука образование и инновации: сборник статей Международной научно-практической конференции. 2015. – С. 166-169.

172. Фесечко, А.Э. Методы профилактики болезней дыхательной системы у молодняка крупного рогатого скота / А.Э. Фесечко, Г.Г. Колтун // Актуальные вопросы и инновационные технологии в ветеринарной медицине, животноводстве и природоохранном комплексе: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию юбилею со дня образования ветеринарного факультета: Приморская государственная сельскохозяйственная академия, Уссурийск. – 2019. – С.124-128.

173. Фокин, В.К. Биохимические тесты для оценки воспалительного процесса в легких при комбинированной терапии бронхопневмонии телят / В.К. Фокин, А.В. Главинский, И.А. Пахмутов, О.Ю. Петрова // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – №211. – С.323-331.

174. Фокин, В.К. Иммунный и гематобioхимический статусы, их коррекция при комбинированной терапии бронхопневмонии телят: автореф. дис. ...канд. ветеринарных наук: 06.02.01 / Фокин Владимир Константинович. – ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», Саранск, 2012. – 25 с.

175. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

176. Хайбулаева, С.К. Опыт лечения бронхопневмонии телят в сравнительном аспекте / С.К. Хайбулаева, С.В. Абдулхамидова, Х.З. Махмудов // Актуальные проблемы развития животноводства Республики Дагестан: сборник статей республиканской научно-практической конференции. – Махачкала, 2016. – С.211-215.

177. Хафизьянова, Р.Х. Методология оценки репродуктивной безопасности лекарственных веществ /Рациональное использование лекарств: Материалы российской научно-практической конференции (10-12 марта 2004 года. Пермь). Пермь, 2004. – 378 с.

178. Цыбикдоржиев Жаргал Сультимович Секреторно-моторная деятельность желудка свиней в норме и при токсической дистрофии печени /Автореферат дисс. кан. вет. наук. 16.00. 01. Улан-Удэ 2005. – 20 с.

179. Чирков, А.В. Лечебная эффективность левотетрасульфина при бронхопневмонии у телят / А.В. Чирков, А.В. Ермолин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, животноводства, товароведения, общественознания и подготовки кадров на Южном Урале: Материалы Междунар. науч.-практ. конф.- Челябинск, 1996.- С. 29-31.

180. Чубин Алексей Николаевич Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка собак в зависимости от способов лечения язвенной болезни в эксперименте 16.00.02 автореферат на соискание док. вет. наук. Барнаул, 2008. – 43 с.

181. Шабунин, С.В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С.В. Шабунин, А.Г. Шахов, А.Е. Черницкий // Ветеринария. – 2015. – №5. – С.3-13.

182. Шабунин, С.В. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему /С.В. Шабунин, А.Г. Шахов, А.Е. Черницкий// Ветеринария. - 2015. -№5.- С. 3-14.

183. Шакуров, М.Ш. Новокаиновые блокады в ветеринарии: учебники и учебные пособия для студентов высших учебных заведений / М.Ш. Шакуров, С.В. Тимофеев, И.Г. Галимзянов; Колос, 2007. – 72 с.

184. Шарабрин, И.Г. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных / И.Г. Шарабрин, Ф.Ф. Прохоров, С.И. Смирнов, В.М. Данилевский; под ред. И. Г. Шарабрина. изд. 5-е, испр. и доп. М., «Колос», 1976. – 600 с.

185. Шарыгин, И.В. Применение девясила льнянолистного при бронхопневмонии телят /И.В. Шарыгин, Ю.С. Шагиахметов //Актуальные проблемы вет. мед.: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ 70-летию УГАВМ. - Троицк, 2005.- С. 139-140.

186. Шахов, А.Г. Влияние иммунного статуса на возникновение и развитие респираторных болезней свиней / А.Г. Шахов, М.И. Рецкий, Ю.Н. Масьянов и др. // Докл. РАСХН. – 2009. – №4. – С.55-58.

187. Шахов, А.Г. Респираторные болезни телят / А.Г. Шахов, А.И. Ануфриев, С.М. Сулейманов и др. // Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных. – М.: ФГНУ «Росинформагротех», – 2000. – С.163-186.

188. Шахов, А.Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят / А.Г. Шахов // Ветеринарная патология, ветеринарный консультант. – Москва, 2003. – №2(6). – С.25-28.

189. Шипицин А.Г. Течение бронхопневмонии у телят в условиях Северного Кавказа / Шипицин А.Г., Басова Н.Ю. // Ветеринария 2005. № 4. с.16-18.

190. Щербаков, Г.Г. Внутренние болезни животных: учебники для вузов / Г.Г. Щербаков, А.В. Коробов; под общ. ред. Г.Г. Щербакова, А.В. Коробова. – СПб.: Издательство «Лань», 2002. – 736 с.
191. Щербаков, Г.Г. Практикум по внутренним болезням животных: учебник / Г.Г. Щербаков [и др.]. – М.: Лань, 2016. – 544 с.
192. Якупова Г.М. Применение перекиси водорода при хронической форме неспецифической бронхопневмонии телят / Г.М. Якупова, Г.Ш. Закирова // Международная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию кафедры биологической и органической химии. - СПб, 2009. С. 47-51.
193. Якупова Г.М. Эффективность различных методов лечения телят, больных неспецифической бронхопневмонией/ Г.М. Якупова, Г.Ш. Закирова, Н.М. Ахмерова // Ветеринарный врач, Казань, 2010. – № 4. – С.54-57.
194. Якупова, Г.М. Эффективность различных методов лечения телят, больных неспецифической бронхопневмонией: автореф. дис. ...канд. ветеринарных наук: 16.02.02 / Якупова Гульнара Мирхатовна. – ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», Казань, 2010. – 25 с.
195. 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.
196. Яруллина, Э.С. Комплексный подход к лечению респираторных болезней телят / Э.С. Яруллина, Ф.А. Медетханов // Ученые записки КГАВМ, 2020. – Т.242(II). – С.222-226.
197. Яшин, Д.А. Патоморфология ассоциированной бронхопневмонии телят в условиях Нижегородской области и иммунокоррекция гидрохлоридом ксимедона: автореф. дис. ... канд. ветеринарных наук: 16.00.02 / Яшин Дмитрий Александрович. – ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», Саранск, 2009. – 21 с.

198. Agmon-Levin, N. The autoimmune side of heart and lung diseases / N. Agmon-Levin, C. Selmi // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol.44, №1. – P.1-5.
199. Aksionova V.M., Nikulina N.B. The Morphological Research of Calves' Erythrocytes and Neutrophils during Acute Bronchopneumonia // Life Science Journal. – 2014. – Vol.11(9s). – P.322-325.
200. Alhassan, A.J. Ideal hepatotoxicity model in rats using carbon tetrachloride (CCL4). / A.J. Alhassan, M.S. Sule, S.A. Aliyu, M.D. Aliyu // Bayero Journal of Pure and Applied Sciences. – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P.185-187.
201. Antonov, V. The effectiveness of vaccine prophylaxis of conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 5 years of observation / V. Antonov, G. Ignatova // Allergy. – 2018. – V.73. – №S105. – P.478-479.
202. Berger, M.L. CCL4-induced toxicity in isolated hepatocytes: importance of direct solvent injury / M.L. Berger, H. Bhatt et al. // Hepatology. – 2005. - Vol. 6. – №1. – P. 36-45.
203. Besser, T.E. Decreased colostral immunoglobulin absorption in calves with postnatal respiratory acidosis / T.E. Besser, C.C. Gay, O. Szenci // J. Am. Veter. Med. Assoc. – 1990. – V.196. - №8. – P.1247-1249.
204. Bryson, D. G. Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves : clinical and pathologic findings / D.G. Bryson, Mc Nulty, M.S. Logan, P.F. Cush // Amer. J. Vet. Res. – 1983. – V.44. - №9. – P.1648-1655.
205. Chirase, N.K. Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle текст. / N.K. Chirase, L.W. Greene // Am. J. Vet. Res. 2004. - V 65. - №6. – P.860.
206. Cook, B. Successful treatment of an outbreak of Salmonella in infection in calves using spectinomycin. //Veter. Rec. -1973. -Vol.93. - N1. - P.88-90.
207. De Groot J. The effects of butafosfan on psychosocial stress in pigs / De Groot J., Van der Were J., Van Reenen C. G. et al. // J. vet. Pharmacol. Therap. –2003. – V. 26 (Suppl. 1) – P. 222-223.

208. Eidi, A. Hepatoprotective effects of pantothenic ACID on Carbon Tetrachloride-induced toxicity in rats / A. Eidi [et al.] // EXCLI Journal. – 2012. – № 1. – P. 748-759.
209. Glenn, C. Letter: Tetracycline-induced hepatotoxicity. / C. Glenn, S.R. Feldman // J. Dermatol. online. – 2011. – Vol. 17. – №12. – P. 14-20.
210. Gonca, S. Histopathological Effects of Cholesterol and Protective Effects of Vitamin E and Selenium on the Morphology of Liver / Süheyla Gonca, Süreyya Ceylan, Melda Yardimoğlu // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2000. – 30. – P. 551-555.
211. Gutzwiller, A. Effect of colostrums intake on diarrhea incidence in newborn calves / A. Gutzwiller // Schweiz. Arch. Tierheilkd. – 2002. – V.144. - N2. – P.654-656 Nafady, H.Z. Jaafar // Chem. Cent. J. – 2014 , 8(1):12
212. Hornatowska, J. Visualisation of pectins and proteins by microscopy. / J. Hornatowska – STFI-Packforsk report. № 87. – 2005. – P. 21.
213. Humer M. Use of Medicine in German chiller-prevalence, indications and motivation / M. Humer, G. Scheller, T. Kapellen // Dtsch Med. Wochenschr.2010;135(19):959-64.
214. Imran, M. Chemical composition and biological studies of Ficus benjamina / M. Imran, N. Rasool, K. Rizwan, M. Zubair, M. Riaz, M. Zia-Ul-Haq, U.A. Rana, A.
215. Jiao, L. Antioxidant activities of the oligosaccharides from the roots, flowers, leaves of Panax ginseng. / L. Jiao, B. Li, M. Wang et al. // Carbohydr. Polym. – 2014. – Vol. 106. – P. 293-298.
216. Kang, S.J. Occurrence and characteristic of enterohemorrhagic Escherichia coli 0157 in calves associated with diarrhea / S.J. Kang, S.J. Ryn, J.S. Chae et. al. // Veterinary Microbiology. – 2004. – V.98. - N34. – P.323-328.
217. Kaplowitz, N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – № 1. – P. 39-47.
218. Kasote, D.M. Hepatoprotective potential of ether insoluble phenolic components of n-butanol fraction (EPC-BF) of flaxseed against –induced liver damage

in rats / D.M. Kasote [et al.] // J Pharm Bioallied Sci. – 2012. – Vol. 4 – № 3. – P. 231-235.

219. Khan, R.A. CCL4 – induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p 53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. / R.A. Khan, M.R. Khan, S. Sahreen // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2012. – Vol. 12. – P. 178-190.

220. Lechowski, R. Changes in the profile of liver enzymes in newborn calves induced by experimental, subclinical acidosis in pregnant cows and osmotic diarrhea / R. Lechowski // Vet. Res. Commun. – 1996. – V.20. - N4. – P.274-277.

221. Linus, L.O. The new plant parinari kerstingii Engl.: Toxicity studies and anti-inflammatory properties / A.O. Linus, S.L. Wang, N Shi // Journal of Ethnopharmacology. – 2018. –V.220. – P.26-34.

222. Medetkhanov, Fazil A. Comparative assessment of the parameters of acute toxicity of natural products / Fazil A. Medetkhanov*, Kseniya V. Muravyova, Elmira S. Yarullina // BIO Web Conf. Volume 17, 2020 International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources”. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700146> (или так? Medetkhanov F.A. et al. Comparative assessment of the parameters of acute toxicity of natural products // BIO Web Conf. – 2020. - Vol.17. – 5 p.

223. Okabe S, Amagase K / An overview of acetic acid ulcer models. The history and state of the art of peptic ulcer research // Biological and Pharmaceutical Bulletin; 28(8):1321-1341(2005).

224. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leucotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine // J. Med. Invest. – 2007. – Vol. 54, № 1–2. – P. 83–90.

225. Ponmari, G. NF- κ B activation and proinflammatory cytokines mediated protective effect of Indigofera caerulea Roxb. on CCL4 induced liver damage in rats. / G. Ponmari, A. Annamali et al.// Int.Immunopharmacology. – 2014. – Vol.25. – P. 1-9.

226. Semenenko M.P. Ways to Improve the Ecological Safety of the Livestock Sector under Associative Mycotoxicoses / M.P. Semenenko, E.V. Kuzminova, E. V.

Tyapkina, O.A. Fomin, I. A. Rodin // Journal of Environmental Management and Tourism, 2017. – V.8 – №7(23) – P.1334-1339.

227. Semenenko, M.P. Realization of the bioresource potential of the broiler chickens when using the natural bentonites / M.P. Semenenko, E.V. Kuzminova, A.G. Koshchaev // Advancees in Agricultural and Biological Sciences. 2017. – V.3 –№1. – P.19-24.

228. Semenenko, M.P., Zabachta N.N., Sokolov M.N., Kuzminova E.V. A study of the pharmacodynamic effects of a complex hepatoprotector on broiler chickens Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (JPSR). V. 10(1), 2018. – P.146-147.

229. Sokolov, M.N. Enterosorption as a method of detoxification therapy in animals and birds / M.N. Sokolov, E.V. Kuzminova, S.G. Kanatbaev // Modern Science. – 2017. – №2. – C. 57-59.

230. Vieillard-Baron, A. Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload / A. Vieillard-Baron, X. Repesse, C. Charron // Crit. Care. Med. – 2015. – Vol.43, №2. – P.52.

ПРИЛОЖЕНИЯ

СОГЛАСОВАНО:

Начальник Главного
управления
ветеринарии КМ Республики
Татарстан к.б.н.
А.Г. Хисамутдинов
«03» марта 2020 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор Казанской
государственной академии
ветеринарной медицины
профессор
Р.Х. Равилов
«03» марта 2020 г.

ВРЕМЕННЫЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРАВИЛА

по применению средства из растительного сырья Бронхелп при
бронхопневмонии телят (в порядке производственных испытаний)

1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Бронхелп - комплексное средство, полученное из пиролизатов коры тополя черного, тысячелистника обыкновенного и Бефунгина с последующим кислотным гидролизом.

1.2 Средство представляет собой раствор для инъекций со специфическим запахом, от светло- до темно-коричневого. Допускается наличие осадка.

1.3 Бронхелп содержит: полифенолкарбоновый комплекс в сочетании с полисахаридами, агарициновой и гуминоподобной чаговыми кислотами; алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, соединения терпенового ряда, фенольные соединения, а также макро- и микроэлементы.

1.4 Бронхелп производят в форме стерильного раствора, который расфасовывают в стеклянные флаконы по 50, 100 и 200 см³, укупоренные резиновыми пробками, укрепленными алюминиевыми колпачками. Флаконы укладывают в картонные коробки вместе с временными правилами.

Каждый флакон снабжают этикеткой с указанием: наименования организации производителя, его адреса, наименования лекарственного средства, объема препарата во флаконе, номера серии и контроля (содержащего дату изготовления), срока годности (месяц, год), условий хранения, обозначения надписей «Стерильно», «Для животных», «Внутримышечно».

1.5 Средство применяется внутримышечно в виде инъекций, для чего используют одноразовые шприцы, шприцы типа «Рекорд» или других модификаций (автоматы, полуавтоматы). При применении препарата внутримышечно следует соблюдать правила асептики! Бронхелп перед применением необходимо взбалтывать! В холодное время года целесообразно прогреть в водяной бане до температуры 30- 35 °С.

II ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

2.1 Бронхелп относится к комплексным противовоспалительным, общеукрепляющим и тонизирующим средствам, улучшает общее физиологическое состояние, способствует регуляции обменных процессов, повышает естественную резистентность организма.

2.2 Средство Бронхелп не содержит генно-модифицированные образования. По степени воздействия на организм относится к веществам малоопасным (4 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). При пероральном и парентеральном применении в рекомендуемых дозах, а также превышающие терапевтическую в 5 раз не оказывает местно-раздражающего, сенсibiliзирующего, аллeргизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действия, не обладает токсическим и метатоксическим действием на животных и кумулятивными свойствами.

III ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

3.1 Бронхэлп используют молодняку крупного рогатого скота в качестве лечебного средства отдельно при бронхолегочных заболеваниях неинфекционной этиологии, или в комплексе с антибактериальными препаратами при болезнях органов дыхания вызванных бактериальной инфекцией.

3.2 Бронхэлп применяется для профилактики патологий органов дыхания телят неинфекционной этиологии.

3.4 Побочных явлений и осложнений при применении средства в соответствии с инструкцией не выявлено. Противопоказания не установлены.

3.5 Средство Бронхэлп совместимо с антибиотиками и другими лекарственными препаратами, а также с кормовыми добавками.

3.6 Продукцию от животных после применения препарата можно использовать без ограничений.

IV ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Бронхэлп назначают молодняку крупного рогатого скота с заболеваниями органов дыхания неинфекционной этиологии внутримышечно, один раз в сутки в дозе 1,0 мл на 10 кг массы тела, через каждые 48 часов. Курс лечения составляет от 4 до 7 инъекций в зависимости от тяжести патологического процесса.

4.2 В комплексной терапии Бронхэлп вводят внутримышечно, один раз в сутки в дозе 1,0 мл на 10 кг массы тела, через каждые 24 часа, в течение 5 дней.

4.3 В связи с возможной болевой реакцией не рекомендуется вводить Бронхэлп в одно и то же место более 10,0 мл.

4.4 Средство Бронхелп не допускается в одном шприце с другими лекарственными препаратами

4.5 Флаконы с нарушением герметичности, с трещинами и истекшим сроком годности выбраковываются. Препарат экологически безопасен. Выбракованный и неиспользованный препарат может быть слит в общую систему канализации.

V ФОРМА ВЫПУСКА И ХРАНЕНИЕ

5.1 Бронхелп выпускается во флаконах с емкостью по 50, 100 и 200 см³, стерильно. Флаконы должны быть плотно закупорены резиновыми пробками и обкатаны металлическими колпачками.

5.2 Маркируют, указывая наименование предприятия-изготовителя, наименование продукта, способ применения (согласно временным правилам), номер серии и контроля, количество его во флаконе в см³, дату изготовления, срок годности.

5.3 Хранят препарат в упаковке изготовителя в темном месте, при температуре от 2 до 15°С, срок годности препарата при соблюдении условий хранения – 12 месяцев со дня изготовления. Допускается при хранении выпадение коричневого осадка во флаконе, который легко разбивается при взбалтывании.

VI МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

При работе с средством Бронхелп необходимо соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными средствами.

VII ПОРЯДОК ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ РЕКЛАМАЦИИ

В случае осложнений, возникших после введения средства Бронхелп, применение этой серии препарата прекращают. В соответствии с указанием Главного управления ветеринарии от 8 мая 1992 года № 22-7/28 «О порядке предъявления рекламаций на ветеринарные препараты отечественного производства и закупаемые по импорту» сообщают предприятию - изготовителю: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ), 420029, г. Казань, Сибирский тракт 35, тел. (843)273-97-05, факс (843)273-95-56).

Одновременно 2 флакона препарата из серии, вызвавшей осложнения, направляют в адрес ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ с наложением, с соблюдением режима его хранения.

Временные правила разработаны ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана» (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ).

420029 г. Казань, ул. Сибирский тракт 35, тел. (843) 273-97-05, факс. (843) 273-97-14.

Разработчики: Ректор академии профессор Р.Х. Равилов, зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии д.б.н., доцент Ф.А. Медетханов, ветеринарный врач СХПК «Стрелецкий» Одоевского района Тульской области Гитинов Б.З., аспиранты Д.П. Хадеев и З.Ф. Аухадиева.

Временные правила действительны в течение трёх лет с момента утверждения.

Производитель - ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ.
420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 35.

Приложение 2

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
(ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ)

ВЫПИСКА

из протокола № 2 заседания Научно-технического совета ФГБОУ ВО Казанская
ГАВМ «21» февраля 2020 г

Присутствовали:

Председатель: Т.М. Ахметов

Секретарь: Л.Р. Шагивалиев

Присутствовали: М.К. Гайнуллина, Ф.К. Ахметзянова, М.А. Ефимова, И.Н. Залялов,
Ф.А. Медетханов, И.Н. Никитин, В.Г. Софронов, Р.Н. Файзрахманов, Ф.В. Шакирова.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

2.3. Рассмотрение Временных ветеринарных правил по применению средства из
растительного сырья Бронхелп при бронхопневмонии телят (в порядке
производственных испытаний);

СЛУШАЛИ:

Медетханова Ф.А., который довел до сведения членов НТС содержание
рассматриваемых документов, представил внутренние и внешние рецензии по
разработкам, в которых даны положительные отзывы (Прилагаются к протоколу).

ВЫСТУПИЛИ:

Софронов В.Г., который дал положительную оценку разработкам и
рекомендовал утвердить документы у ректора ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, Равилова
Р.Х., с дальнейшим согласованием с Начальником ГУВ КМ РТ, Хисамутдиновым А.Г.

РЕШИЛИ:

- одобрить рассматриваемые документы и рекомендовать к утверждению.

Голосовали: «за» - единогласно, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Председатель



Т.М. Ахметов

Секретарь



Л.Р. Шагивалиев

«Утверждаю»

Директор ООО «ЧИСТАЙ-АГРО»
Р. З. Алиуллов
12 2018 г.

**АКТ**

о производственном испытании средства на основе растительного сырья Бронхелп, разработанного на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» в ООО «ЧИСТАЙ-АГРО» Республики Татарстан

от 21 декабря 2018 года

Мы, нижеподписавшиеся, зам. директора по животноводству Спиридонов Е. М., ветеринарный врач Чилибьев М. С., зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ Медетханов Ф. А., аспирант кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ Яруллина Э. С., составили настоящий акт о том, что в период с ноября по декабрь 2018 года проводили производственный опыт с целью изучения лечебных свойств средства из растительного сырья Бронхелп при бронхопневмонии телят.

Материалы и методы. Научно-хозяйственный опыт проведен на базе ООО «ЧИСТАЙ-АГРО» Республики Татарстан в период с ноября по декабрь 2018 года. Были сформированы 3 группы телят, в возрасте до 60 суток, с исходной массой тела $48,5 \pm 2,1$ кг, по 10 животных в каждой. Условия содержания и кормления для телят всех групп были однотипными. Для адаптации животных эксперимент начали спустя 2-е суток с момента формирования групп животных.

Телятам первой опытной группы внутримышечно однократно вводили пульсоокситет 20% в дозе 1 мл на 10 кг массы животного (20 мг окситетрациклина дигидрата на 1 кг массы животного), 1 раз в день. Животным второй опытной группы инъекцировали тот же антибиотик из тетрациклиновой группы по аналогичной схеме и одновременно используя другой шприц инокулировали внутримышечно разработанное нами средство. Средство инъекцировали внутримышечно, трехкратно, один раз в сутки в дозе

4 мл на одно животное. Эффективность применения средства на основе растительного сырья оценивали по скорости исчезновения клинических признаков бронхопневмонии у телят. Третья группа телят состояла из клинически здоровых животных, и они служили контролем.

Все манипуляции с животными проводились с соблюдением правил гуманного отношения к ним.

Результаты исследования. В агрофирме «ЧИСТАЙ-АГРО» наибольшее число заболевших животных отмечается в зимне-весенний период. Наиболее подвержены бронхопневмонии телята в возрасте до 2 месяцев. К бронхопневмонии предрасполагает пониженная резистентность животных, переход на кормление грубыми кормами, сквозняки, сырость, холод, в сухое время года пыль. У больного молодняка уже в первый день болезни отмечали общую слабость, понижение двигательной активности, апатию, потребление корма в малых количествах или отсутствие аппетита. При термометрии выявляли повышение температуры тела до субфебрильной или умеренно повышенной.

На 2-3-й день болезни выявляли симптомы поражения мелких бронхов и легких: вначале сухой, затем влажный глубокий кашель, напряженное дыхание, смешанная одышка, серозно-катаральное или катаральное истечение из носовых отверстий, выделение во время кашля слизистого экссудата в виде тяжей. При аускультации в легких отмечали жесткое везикулярное дыхание, мелкопузырчатые хрипы при аускультации. У большинства животных наблюдали умеренное учащение сердечных сокращений и усиление второго тона. Данная клиническая картина была достаточной, чтобы диагностировать у животных острую катаральную бронхопневмонию. Лечение телят начинали после изоляции животных и установления диагноза.

У животных обеих групп спустя 48 часов после применения пульсоокситета 20%, сухой кашель перешел во влажный. При кашле у животных выделялся серозно-катаральный экссудат в виде тяжей из носовых отверстий, которые постепенно уменьшались количественно. К концу первой недели эксперимента у животных первой опытной группы было отмечено неполное клиническое выздоровление: у телят остался слабовыраженный влажный кашель, хрипы были еще слышны, истечения из носа катарального характера хоть и уменьшились, но еще наблюдались.

По сравнению с первой опытной группой у телят второй опытной группы клинические признаки бронхопневмонии проходили быстрее. Интенсивность кашля в группе, где использовали разработанное средство, уменьшилась уже на следующие сутки после второго его применения.

На 7 сутки у животных при комплексном подходе к лечению полностью отсутствовали носовые истечения, влажные хрипы и кашель, при аускультации прослушивалось везикулярное дыхание, животные активно поедали корм, температура тела была в пределах физиологических значений.

Все клинические проявления бронхопневмонии у телят 1 опытной группы проходили на 9 – 11 сутки после лечения.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективном влиянии комплексного лечения бронхопневмонии у телят. Включения средства Бронхелл в схему лечения, используемой в хозяйстве, способствовало сокращению сроков выздоровления телят больных бронхопневмонией в среднем на 2-4 суток.

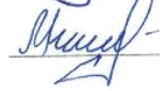
Зам. директора по животноводству

ООО «ЧИСТАЙ-АГРО»



Е. М. Спиридонов

Ветеринарный врач ООО «ЧИСТАЙ-АГРО»



М. С. Чилибьев

Зав. каф. фармакологии, токсикологии

и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
Медетханов



Ф. А.

Аспирант каф. фармакологии, токсикологии

и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ



Э. С. Яруллина



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной и воспитательной
работе ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ,

доктор ветеринарных наук,

проф.  А.Х. Волков

« 22 » 29 2020 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ**результатов научно-исследовательских, опытно-
конструкторских и технических работ в высших учебных заведениях**

Наименование материалов, предложенных к внедрению:
материалы кандидатской диссертации Яруллиной Эльмиры Сергеевны на
тему: «Разработка комплексного средства Бронхелп, его токсико-
фармакологические свойства и применение при бронхопневмонии телят»

Кем предложено: аспирантом кафедры фармакологии, токсикологии
и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ Яруллиной Эльмирой
Сергеевной

Где внедрено: в учебный процесс кафедры фармакологии,
токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ

Результаты применения: в ходе учебного процесса с
предоставленными научно-исследовательскими данными автора
ознакомлены 228 студентов очной и заочной формы обучения (лекции и
практические занятия)

Эффективность внедрения: углубление знаний по использованию
природных ресурсов в технологии получения и использования
фармакологических средств

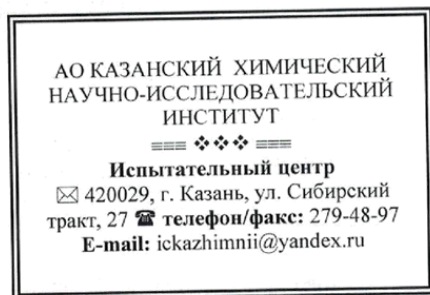
Протокол № 2 от «11» сентября 2020 г.

Ответственный за внедрение:
заведующий кафедрой фармакологии,
токсикологии и радиобиологии
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
д-р. биол. наук, доцент



Ф.А. Медетханов

Приложение 5



УТВЕРЖДАЮ

Руководитель ИЦ, к.х.н.



О.А.Антонович

Регистрационный номер
ИЦ – 169

от 18 сентября 2020 г.

ПРОТОКОЛ испытаний образца продукции

Наименование (и адрес)
заявителя:МСХ РФ
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ

Порядковый номер образца:

169

Когда и кем представлен
образец на испытания:

15.09.2020г., представителем заявителя

Характеристика образца,
когда и кем изготовлен:

БРОНХЕЛП

Цель (и вид) испытаний:

определить содержание тяжелых металлов

Дата проведения испытаний:

15.09 – 18.09.2020 г.

Результаты испытаний представлены в таблице

Элемент	Ед. измерения	Результат испытания БРОНХЕЛП	НД на метод испытания
1. Марганец	мг/100мл	0,091	ГОСТ 31870-2012
2.Цинк	мг/100мл	0,19	ГОСТ 31870-2012
3.Магний	мг/100мл	1,2	ГОСТ 31870-2012
4.Кальций	мг/100мл	20,0	ГОСТ 31870-2012
5.Кобальт	мг/100мл	0,5	ГОСТ 31870-2012
6.Никель	мг/100мл	0,148	ГОСТ 31870-2012
7.Стронций	мг/100мл	0,06	ГОСТ 31870-2012
8.Свинец	мг/100мл	0,075	ГОСТ 31870-2012
9.Кадмий	мг/100мл	0,0002	ГОСТ 31870-2012
10.Калий	мг/100мл	70,1	ГОСТ 31870-2012
11.Натрий	мг/100мл	76,0	ГОСТ 31870-2012
12.Железо	мг/100мл	0,5	ГОСТ 31870-2012
13.Медь	мг/100мл	0,59	ГОСТ 31870-2012
14.Молибден	мг/100мл	менее 0,001	ГОСТ 31870-2012
15.Хром	мг/100мл	0,26	ГОСТ 31870-2012
16.Алюминий	мг/100мл	0,23	ГОСТ 31870-2012
17.Сухое вещество	граммы	3,1353	ГОСТ 18164-72

Наименование, тип средств измерения, использованных при испытаниях:

Атомно-абсорбционный спектрометр «КВАНТ- Z. ЭТА» зав. № 285

Атомно-абсорбционный спектрофотометр ААС 3 зав. № 827415

Весы неавтоматического действия GP-61K, заводской номер 14731634

Ответственный за подготовку
протокола испытаний, м.н.с.*Разин*

Л.В.Разина

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Самарский государственный
аграрный университет
Васин А.В.

«03» _____ 2020 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Яруллиной Эльмиры Сергеевны по теме кандидатской диссертации: «Разработка комплексного средства Бронхелп, его токсико-фармакологические свойства и применение при бронхопневмонии телят» приняты к внедрению в учебный процесс. Основные научные положения кандидатской диссертации, временные ветеринарные правила по применению средства из растительного сырья Бронхелп позволяют расширить познание и кругозор в рассматриваемой проблеме. Материалы кандидатской диссертации Яруллиной Э.С. рассмотрены и будут использованы при проведении практических и лекционных занятий по фармакологии, токсикологии, фармакогнозии и внутренним незаразным болезням, также будут докладываться на курсах повышения квалификации ветеринарных специалистов.

Материалы рассмотрены и приняты к внедрению на заседании кафедры «Эпизоотология, патология и фармакология» ФГБОУ ВО Самарский ГАУ, (протокол № 1 от «3» сентября 2020 года).

Зав. кафедрой «Эпизоотология, патология и фармакология»
доктор ветеринарных наук, профессор

Алексей Владимирович Савинков

Контактная информация:
Савинков Алексей Владимирович,
профессор, доктор ветеринарных наук.
Тел: +79397540486 (доб.) 200
E-mail: Savinkov_AV@ssaa.ru
Адрес: 446442, Самарская область,
г. Кинель, п.г.т. Усть-Кинельский, ул. Спортивная, д. 7А