

ХАДЕЕВ ДМИТРИЙ ПЕТРОВИЧ

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

06.02.03 – Ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

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

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Медетханов Фазил Акберович</b> , доктор биологических наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<p><b>Савинков Алексей Владимирович</b> доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой «Эпизоотология, патология и фармакология» ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет»</p> <p><b>Кузьмина Елена Васильевна</b> доктор ветеринарных наук, доцент, главный научный сотрудник отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФБГНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»</p>
<b>Ведущая организация:</b>	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

Защита диссертации состоится «28» июня 2022 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

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

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2022 г., размещен на сайтах: <http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://kazanveterinary.ru>

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Резиля Ахметовна Асрутдинова

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Ветеринарная медицина имеет стратегическое значение для государства. Ветеринарная фармакология является динамично развивающейся отраслью ветеринарной медицины, которая вносит весомый вклад в защиту здоровья и улучшение продуктивности животных. В современных условиях назрела необходимость в применении качественно новых подходов и изменении стратегии развития фармацевтической отрасли (Шабунин С.В., 2017).

В последние годы произошли серьезные изменения в состоянии животноводства Российской Федерации. В связи с негативными последствиями перехода от плановой экономики к рыночным отношениям значительно уменьшилось поголовье сельскохозяйственных животных и их продуктивность. Всё это обусловило снижение производства и потребление продуктов животноводства, что отрицательно сказывается на здоровье населения и продовольственной независимости страны. В связи с этим одной из главных задач агропромышленного комплекса является удовлетворение потребностей населения в продуктах питания необходимого ассортимента, высокого качества и по доступным ценам, что невозможно без увеличения продуктивности сельскохозяйственных животных (Идиатуллин Ф.И., 2002; Дикусаров, В.Г., 2010; Гертман А.М., Самсонова Т.С., 2012; Ряднов А.А., 2012; Кочиш И.И. и соавт., 2020; Савинков А.В., и соавт., 2020; Сурай П.Ф., Фисинин В.И., Кочиш И.И., 2020; Оробец В.А., Киреев И.В., Севастьянова О.И., 2020; Фисинин, В.И., 2020; Мухамедьярова, З.П., 2021; Choct M. et al., 1996; Ross A., 2004; Philip A., 2013; Koshchaev, A.G. et al., 2019).

Увеличения продуктивности животных можно достичь использованием стимуляторов роста, стимуляторов защитных сил организма, т.е. специальных веществ разработанных для введения в кормовой рацион или используемых парентерально, способных защитить животных от действия неблагоприятных факторов (Земсков А.М., 1991; Ваниева Б.А., 2013; Диких А.А., Заболотных М.В., 2013; Кляпнев А.В., 2016; Швыдков А.Н. и соавт., 2016; Великанов В.И. и соавт., 2017).

Применение вышеуказанных средств позволяет значительно улучшить скорость (абсолютный прирост) и интенсивность (относительный прирост) роста, а также продуктивность животных (Кузнецов С.В., Кузнецов А.С., 2003; Бачинская В.М., Дельцов А.А., 2017; Медетханов, Ф.А. и соавт., 2020; Шантыз А.Х. и соавт., 2021).

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

После официального присоединения Российской Федерации 22 августа 2012 г. к Всемирной Торговой Организации использование антибиотиков при экспорте мяса запрещается. Наравне с этим, общепризнанным остается тот

факт, что длительное использование химиотерапевтических средств, в том числе антибиотиков в лечебных целях сопровождается со временем снижением их терапевтической эффективности (Мишин В.Ю., 2009; Симонян Н.С., 2015; Zignol M., Hosseini M.S., Wright A., et al., 2006; Zhang Y., Yew W., 2011; Beer G. et al., 2015; Owen L., Laird K., 2018). В связи с этим большой теоретический и практический интерес представляет разработка и внедрение в производство препаратов, заменяющих антибиотики, повышающие конкурентоспособность и продуктивные свойства мяса животных и не оказывающих отрицательного влияния на их организм. В этом направлении большой научный и практический интерес представляют природные минералы, растительное и животное сырье, грибы, водоросли и ряд других источников органического и не органического происхождения.

**Степень разработанности темы.** Теоретической базой для поиска средств из природных источников сырья используемых в животноводстве послужили труды отечественных ученых Тушнова М.П. (1931) и Филатова В.П. (1943), чьи идеи были направлены на получение лечебных средств из тканей животных и растений, как для приема внутрь, так и парентерально. По мнению В.П. Филатова, тканевые препараты есть не что иное, как комплекс метаболитов, образующихся в изолированных тканях и в целом организме, находящихся в критических для их жизнедеятельности условиях, они не обладают избирательностью действия на ткани, органы и системы организма, а лишь оказывают общестимулирующее действие, способствуя мобилизации резервных возможностей организма.

Об эффективности тканевых препаратов можно судить по результатам многочисленных исследований таких ученых как: Генес Г.С., (1936), Павловский Е.Н., (1966), Берестов В.А., (1978), Голышенков В.В., (1989), Захарова С.А., (1996), Зиганшина Ю.С., (1998), Уша Б.В., (1999), Шарипов Д.Ш., (2003), Гафарова А.З., (2003), Даричева Н.Н., (2009 – 2011), Сисягина Е.П. и др., (2012), Гарнов И.О., (2014), Медетханов Ф.А., (2011 – 2017), Cermelli C. et al., (2008), Shinwari Z.K., et al. (2009), Ayrle H., (2016). Однако, несмотря на многообразие применяемых в ветеринарии тканевых препаратов, создание высокоэффективных лекарственных средств из животного и растительного сырья, способных улучшать качество жизни сельскохозяйственных животных, остается весьма актуальной задачей современной ветеринарной фармакологии.

На кафедре патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины в период с 1995 по 2003 гг. профессором Шариповым Д.Ш., доцентами Аладышкиным А.С., Захаровой С.А., Медетхановым Ф.А., аспирантами Зиганшиной Ю.С., Гафаровой А.З. и соавт. были разработаны органо-тканевые препараты и изучено их влияние на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных (Шарипов Д.Ш. и соавт., 1995; Зиганшина Ю.С. и соавт., 1996; Гафарова А.З., 2003). Работа в этом направлении была продолжена Медетхановым Ф.А. и в период с 2009 по 2014 гг. на кафедре патологической физиологии, затем с 2015 г. на кафедре фармакологии и токсикологии были совершенствованы методики получения фармакологических средств из растительного сырья, для ветеринарного применения (Медетханов Ф.А., 2015 – 2017 гг.). Разработанные средства

обладали различными фармакологическими эффектами при патологиях органов и систем организма неинфекционной этиологии. Новизна разработок была подтверждена патентом на изобретение (Медетханов Ф.А. и соавт., 2013 г).

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

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

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

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать состав и изучить физико-химические свойства комплексного средства из растительного сырья.
2. Определить параметры общетоксического действия разработанного средства для теплокровных животных.
3. Изучить специфическую токсичность комплексного средства из растительного сырья.
4. Дать оценку фармакологической активности разработанного средства на этапе доклинических исследований.
5. Изучить влияние комплексного средства из растительного сырья на показатели роста, развития и сохранности поросят в производственных условиях.
6. На основании проведенных исследований рассчитать экономическую эффективность.

**Научная новизна работы.** В соответствии с ранее предложенной нами технологией по приготовлению лекарственных средств из природных источников сырья, впервые разработано комплексное средство с использованием различных частей растений, в жидкой лекарственной форме в заданной композиции для активации обменных процессов и стимуляции роста животных. Впервые проведены комплексные доклинические и клинические исследования по оценке фармакологической и токсикологической безопасности полученного средства. Многочисленными исследованиями доказана безвредность полученной композиции при однократном внутрижелудочном и парентеральном введении в максимально допустимых дозах для лабораторных животных. В опытах с многократным парентеральным введением средства из растительных компонентов показано отсутствие повреждающего его действия на ткани, органы, системы и организм в целом. Методом гистаминового шока, на лабораторных животных, доказано отсутствие антигистаминной активности у разработанного средства. В серии опытов по оценке эмбриотоксического и тератогенного действия, впервые показано, что разработанное средство в

заданной композиции не приводит к аномалиям плодов и костной системы лабораторных животных.

В опытах, проведенных в условиях производства, показано стимулирующее действие предлагаемой композиции из растительного сырья на показатели роста и развития молодняка свиней. По результатам производственных испытаний разработаны «Временные ветеринарные правила по применению комплексного средства «ХДП» в свиноводстве».

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

Практическая ценность проведенных исследований состоит в том, что полученные диссертантом данные открывают перспективы для продолжения работ по дальнейшему поиску лекарственных препаратов и разработке рекомендаций по их применению.

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

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

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Компонентный состав и физико-химические свойства комплексного средства из растительного сырья.
2. Комплексное средство из растительного сырья является малотоксичным соединением, хорошо переносится животными, не обладает общетоксическим и специфическими видами токсичности.
3. Результаты определения фармакологической активности комплексного средства на этапе доклинических исследований.

4. Использование средства поросётам сосунам сопровождается улучшением общего физиологического состояния, увеличением темпов роста.

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

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

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

**Публикации результатов исследований.** По результатам исследований опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и 1 в издании, включенном в библиографическую и реферативную базу данных Web of Science.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах компьютерной верстки и состоит из разделов: введение, обзор литературы, основное содержание работы, заключение, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы и приложения. Список литературы включает 283 источника, из которых – 50 иностранных.

## **2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **2.1 Материалы и методы исследований**

Работа выполнена в условиях кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», в период с 2016 по 2019 годы. Научно-хозяйственные и производственные опыты проведены в условиях Сельскохозяйственного Производственного Кооператива «Стрелецкий»,

Одоевского района Тульской области и ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан.

Объектом исследования являлось комплексное средство из растительного сырья, включающее в себя продукты кислотно-ферментативного гидролиза пиролизатов коры ивы белой, клена платановидного, ольхи серой и травы тысячелистника обыкновенного (далее – средство под лабораторным шифром ХДП). Средство разработано на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Токсикологическую безопасность и фармакологические свойства средства ХДП изучали на интактных, клинически здоровых лабораторных животных в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Р.У. Хабриев, 2005 г.) и «Руководством по доклиническому исследованию лекарственных средств» (А.Н. Миронов, 2012 г.).

Острая токсичность средства ХДП изучена на 60 самцах и самках белых мышей и 40 белых крысах при оральном и внутримышечном введении. Животные перед включением в опыт проходили карантинные мероприятия на протяжении 14 суток, а за 12 часов до начала опыта их лишали корма и воды. Объем вводимой жидкости при обоих путях введения составил для белых мышей 0,5 мл, а для крыс 6,0 мл, из расчета на одно животное. Введение испытуемых растворов осуществляли однократно. Для перорального введения жидкостей использовали специальные булавовидные иглы, разного диаметра, которые присоединяли к шприцу с испытуемым средством. Были использованы шприцы инъекционные многократного применения для мышей 2-1-10:100-А и для крыс 10-1-10:100-А-М. Для введения жидких лекарственных форм внутримышечно использовали шприцы одноразовые стерильные объемом от 1,0 до 10,0 см<sup>3</sup> (мл) с иглой. Животных допускали к корму спустя 5 часов после использования им испытуемых средств. Животные находились под наблюдением в течение 14 суток, причем, в течение первых 24 часов они были под постоянным контролем [113].

Об острой токсичности судили по картине интоксикации, показателям массы тела в динамике, числу выбывших из эксперимента животных и результатам патологоанатомического вскрытия павших и подвергнутых эвтаназии подопытных мышей и крыс. Взвешивание подопытных животных проводили непосредственно перед началом опыта и после его завершения. Эвтаназию проводили используя диэтиловый эфир ингаляционно.

В опытах при определении параметров острой токсичности использовали беспородных интактных белых мышей с исходной массой 20,0-24,0 грамма и белых крыс 240,0 – 270,0 г.

Кумулятивные свойства комплексного средства ХДП определяли на беспородных белых крысах – самцах и самках. Всего использовано 52 крысы, которые были распределены на 4 группы, придерживаясь принципа аналогов по 8 самцов с массой тела 235-272 и 5 самок – 228 – 250 г. в каждой [115]. Учитывая, возможный путь использования средства из растительного сырья, как парентеральный, группы животных были распределены следующим образом:



первая опытная – способ введения средства внутримышечный, вторая опытная – подкожно, а третья и четвертая группы были контрольными и им использовали стерильный изотонический раствор хлорида натрия теми же способами, что и средство из растительного сырья. Разработанное нами средство доставляли в организм крыс подопытных групп вышеперечисленными способами из расчета 2,4 мл на 1 кг массы тела, что соответствовало  $1/10$  ЛД<sub>50</sub> в остром опыте. Затем в последующие 4 суток дозу средства ХДП увеличивали в 1,5 раза и так до завершения опыта, пока не регистрировали возможную гибель животных, использованных в эксперименте, или же вводимая доза в жидкой лекарственной форме не превышала допустимую при указанных путях введения для данного вида животного.

Опыты по определению хронической токсичности проводили на нелинейных белых крысах с исходной массой тела 160 – 170 граммов. Для этого использовали 40 крыс, предварительно выдержанных в условиях карантина в течение 12 суток. Из общего числа животных были сформированы 4 экспериментальные группы, по 10 особей в каждой. Первые три группы были опытными и им внутримышечно, ежедневно, в течение 30 суток вводили средство ХДП. Средство инокулировали грызунам первой опытной группы в дозе  $1/10$  от максимального использованной в остром опыте, что составило 0,24 мл на 100 г массы тела, во второй группе объем вводимой жидкости составил  $1/5$  от условно-терапевтической дозы и соответствовал 0,48 мл/100 г, в третьей группе она была ниже условно-терапевтической в 2 раза и цифровые значения находились на уровне 0,12 мл на 100 г. живой массы. Крысам контрольной группы вводили внутримышечно воду для инъекций в дозе 0,24 мл на 100 г массы тела. Для оценки общетоксических свойств средства ХДП при длительном его использовании принимали во внимание интегральные физиологические показатели, показатели интерьера животных, включенных в опыт.

Животные находились под наблюдением на протяжении всего эксперимента. Массу тела крыс определяли в начале опыта и на 5 сутки после последней инъекции средства ХДП, морфологический состав крови изучали у части животных (по 5 крыс из каждой группы) в конце опыта после эвтаназии под эфирным наркозом.

Изучение местно-раздражающего действия средства из растительного сырья проводили на нелинейных белых крысах и беспородных белых кроликах, прошедших предварительный карантин в течение 14 суток. Для установления данного свойства препарата использовали метод накожных аппликаций и конъюнктивальной пробы.

Первая серия опытов проведена на 12 белых крысах-самцах, с массой тела 180,0 – 195,0 г, у которых за двое суток до аппликации средства ХДП тщательно выстригали и выбривали волос в области спины отступая от позвоночника справа и слева в вентральном направлении. Площадь каждого участка составила 25 см<sup>2</sup>. В день нанесения препарата, выстриженные участки кожи обрабатывали 70,0 % спиртовым раствором, выжидали 15 – 20 минут, после чего на одну из сторон наносили средство ХДП в дозе 1,0 мл, распределяя его равномерно по всей поверхности безволосого участка. Затем на обработанную поверхность

кожи накладывали ватный тампон, фиксировали на 4 часа, после чего его удаляли, а участок аппликации протирали ватным тампоном смоченной в теплой дистиллированной воде и проводили учет реакций со стороны кожных покровов. На противоположном участке аналогично была использована дистиллированная вода.

Для оценки местных реакций со стороны кожи после аппликации средства проводили осмотр участка, пальпацию, измерения толщины кожи с помощью кутиметра. Данные процедуры проводили в течение первого часа после изъятия тампона, а в последующем один раз в день на протяжении 14 суток. При этом принимали во внимание цвет кожи, температуру кожи на месте аппликации, эластичность, упругость, болезненность, отёчность, толщину кожной складки, наличие эрозий, язв, сыпи и очагов некроза.

Вторая серия опытов проведена на 5 беспородных белых кроликах с исходной массой тела 2,5–3,0 кг. Местно-раздражающее действие в данном случае испытывали методом аппликации и конъюнктивальной пробы, для чего испытуемое средство вносили с помощью глазной пипетки по 1 капле в конъюнктивальный мешок одного из глаз, прижимали пальцем слезно-носовый канал в течение 1 минуты, а в противоположный контрольный глаз аналогично использовали дистиллированную воду. Реакцию слизистых учитывали через 15, 30, 60 и 180 минут после контакта средства с конъюнктивой, а в последующем один раз в день в течение 14 суток.

Состояние слизистых глаза оценивали визуально с учетом возможных ответных реакций на инородное вещество (покраснение, слезотечение, отёк века или слизистой глаза, скопление в углу глаза разного рода экссудата или транссудата, реакция зрачка).

Оценку эмбриотоксического действия средства ХДП проводили на 24 половозрелых беспородных белых крысах – самках, предварительно выдержанных на карантине в течение 14 суток и распределенных по принципу аналогов в 2 группы (контрольную и опытную).

Самок, в течение двух эстральных циклов подсаживали к самцам из расчета по три особи на одного самца. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном содержимом, считали первым днем беременности.

Средство ХДП вводили самкам опытной группы внутримышечно в бедренную группу мышц один раз в сутки в утренние часы на протяжении 19 суток в дозе 2,4 мл/кг массы тела. На 20 день беременности часть самок выводили из эксперимента под эфирным наркозом, после чего вскрывали живот продольным разрезом, на месте перехода матки во влагалище накладывали лигатуру и после разреза по брыжейке матки, извлекали её из брюшной полости вместе с плодами и размещали в чашки Петри, промывали теплым раствором Рингера. При извлечении рогов матки, для установления возможного токсического влияния средства на формирующийся плод принимали во внимание такие показатели как: количество живых и мертвых плодов на одну самку, число желтых тел на самку, число мест имплантации, общее число плодов на самку, пред- и постимплантационную гибель эмбрионов, общую эмбриональную смертность, у части плодов изучали аномалии костной системы. Оставшуюся часть самок доводили до родов, у которых учитывали количество

дней беременности, количество плодов в гнезде на момент рождения, массу тела при рождении, сроки отлипания ушной раковины, появление пуха на кожном покрове, прозрение, постнатальную смертность и динамику массы тела.

Определение фармакологической активности комплексного средства ХДП проводили на молодняке белых крыс согласно «Методическим указаниям по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных средств, разрабатываемых из природного сырья» (Хабриев Р.У., с.741).

Эксперименты проведены на 12 самках и 12 самцах белых крыс 6 – 7 недельного возраста, с исходной массой тела  $50 \text{ г} \pm 10 \%$ , которых за 12 суток до включения в опыт, с учетом половой принадлежности содержали в отдельных клетках. Животные, были разделены на 3 равнозначные группы: опытную, контрольную и интактную, по 8 особей в каждой [211].

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

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

По результатам взвешиваний рассчитывали:

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

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

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

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

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

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

где  $O_{\Pi}$  – относительный прирост (%);  $m_1$  – начальная масса тела;  $m_t$  – масса тела после очередного взвешивания.

Для объективной оценки состояния организма молодняка крыс брали кровь для морфологических исследований. Взятие крови осуществляли из сосудов хвоста, с последующим подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина, величины гематокрита, скорости оседания эритроцитов и выведением лейкоцитарной формулы общепринятыми методами.

Продолжительность эксперимента составила 40 суток.

После доклинической оценки токсикологических свойств и фармакологической активности комплексного средства ХДП на лабораторных животных были проведены его клинические испытания.

Исследования проведены на 22 поросятах-сосунах породы Ландрас в ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан.

В данной серии опытов из общего числа поросят формировали по 2 равнозначные группы (контрольная и опытная). На третьи сутки после рождения поросятам удаляли клыки и купировали хвосты. В этот же день, для предотвращения железодефицитной анемии молодняку внутримышечно вводили ферродикстриновые препараты, которые повторно использовали на 8 сутки опыта. Кроме того, поросятам опытных групп на 2, 5 и 8 сутки после рождения в область шеи внутримышечно, с соблюдением правил асептики и антисептики, один раз в день инъектировали испытываемое средство из расчета 0,5 мл/кг массы тела. Контрольным животным испытываемое средство не вводили, а использовали аналогично физиологический раствор.

В течение опытного периода за животными вели клинические наблюдения, взвешивали, брали кровь для гематологических исследований.

Доклинические и научно-производственные исследования 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.

Все исследования проведены с соблюдением правил гуманного отношения к лабораторным животным, изложенных в директиве 2010/63/EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (Санкт-Петербург, 2012).

## **2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.2.1 Состав и физико-химические свойства комплексного средства ХДП**

Средство ХДП получено по методике М.П. Тушнова в нашей модификации с использованием продуктов пиролиза коры ивы белой, клена платановидного, ольхи серой и травы тысячелистника обыкновенного.

Средство представляет собой стерильную жидкость со специфическим запахом, от светло- до тёмно-коричневого цвета. Допускается наличие осадка. В качестве действующих веществ ХДП содержит: алкалоиды, дубильные вещества, органические кислоты, вещества терпенового ряда, фенольные соединения, а также 16 макро- и микроэлементов.

### **2.2.2 Определение острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства ХДП**

При изучении острой токсичности отдельных компонентов комплексного средства ХДП установлено, что однократное его внутрижелудочное и внутримышечное введение в максимально допустимых дозах (24 мл/кг) не сопровождалось гибелью подопытных животных. В то же время при введении отдельных компонентов средства ХДП внутрь в течение первых минут отмечали урежение дыхания, адинамию, а также корчи. Спустя 30 – 60 минут отмечалось постепенное восстановление дыхания и двигательной активности.

Инокуляция дистиллированной воды внутримышечно сопровождалась беспокойством, болевой реакцией, а компонентов средства ХДП к тому же хромотой в течение нескольких минут, ограничением подвижности. Полное восстановление указанных изменений до состояния нормы происходило на 3-5 час после начала опыта.

### **2.2.3 Определение острой токсичности комплексного средства ХДП на белых крысах**

Исследованиями установлено, что введение средства в максимально допустимой дозе (6,0 мл) подопытным крысам гибели не вызывало. Картина интоксикации при обоих путях введения ХДП была аналогична таковой при изучении параметров острой токсичности отдельных его компонентов. По массе тела и макроструктуре внутренних органов видимых отличий между группами не установлено. Однако полное восстановление поведенческих реакций в отличие от мышей происходило спустя 12 часов после начала опыта. Ввиду отсутствия гибели подопытных животных при применении ХДП, определить параметры токсичности не представлялось возможным, в связи, с чем расчет среднесмертельной дозы не производился.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 ХДП относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

### **2.2.4 Изучение кумулятивных свойств комплексного средства ХДП**

Результатами исследований установлено, что применение средства ХДП в возрастающих дозах на протяжении 24 суток к гибели животных не приводило, явные клинические признаки интоксикации не прослеживались. Увеличение начальной дозы (2,4 мл/кг массы тела) в 1,5 раза, на протяжении всего срока исследований не оказало негативных воздействий на организм подопытных

животных. Однако ежедневное вмешательство в виде инъекций приводило к постепенному нарушению целостности тканей на местах инъекций, что сопровождалось появлением очагов гиперемии и незначительными изъязвлениями, т.е. возникала воспалительная реакция. При выборочном убое и патологоанатомическом вскрытии контрольных и опытных животных, произведенного в конце опытного периода, видимых отклонений со стороны внутренних органов не выявлено.

При вычислении коэффициента кумуляции, его значения были больше 5 (8,32), что позволяет отнести средство к веществам со слабовыраженной степенью кумуляции.

### **2.2.5 Хроническая токсичность средства ХДП**

При определении хронической токсичности установлено, что длительные (многократные) внутримышечные инъекции Средства ХДП не приводили к гибели подопытных животных ни в одной из групп. Однако инокуляция средства в дозе 1/5 от максимально использованной в остром опыте на протяжении 30 суток белым крысам сопровождалось достоверным снижением массы тела на 4,15 %, по отношению к контролю. В отличие от этого, в первой опытной группе введение средства крысам в объеме 1/10 от максимально использованной в остром опыте имели цифровые значения близкие к показателям контрольных животных. Наибольший абсолютный показатель массы тела был отмечен в 3 опытной группе, при использовании средства в наименьшей дозе, который превосходил достоверно контрольные значения на 7,1 %.

При анализе морфологического состава крови крыс установлено, что достоверно значимые различия по содержанию лейкоцитов были в первой и третьей опытных группах. В частности у животных первой группы их количество было ниже, чем у контрольных сверстников на 23,9 %. В третьей опытной группе, наоборот, выше, чем аналогичный показатель в контроле на 31,8%, однако все они укладывались в доверительные границы физиологической нормы. Во второй опытной группе изучаемый показатель находился на уровне контроля.

Относительно высокие дозы средства ХДП при длительном применении способствовали достоверному снижению таких агранулоцитов, как лимфоциты. Отмечено снижение их уровня в первой и второй опытных группах на 18,0 и 30,9 % соответственно. В третьей группе их количество было на уровне показателей контроля ( $p \geq 0,05$ ). В отличие от этого абсолютное число лимфоцитов укладывалось в пределы физиологически допустимых значений, но

в целом их число было также достоверно ниже, чем у контрольных аналогов по 1-й, 2-й и 3-й опытных группах в 2,4; 2,7 и 1,7 раза.

Соотношение базофилов, эозинофилов и моноцитов было достоверно выше, чем в контроле во всех трёх группах. Значения были ниже, чем у контрольных аналогов на 5,1% по первой, 10,7% по второй и 9,5 % по третьей опытной группе соответственно. Аналогичные данные получены и по абсолютному соотношению базофилов, эозинофилов и моноцитов. Данные показатели во всех опытных группах были выше референсных значений.

Процентное содержание гранулоцитов в крови крыс было достоверно выше, чем в сравниваемой группе по первой опытной группе на 18,0 %, по второй на 31,3 % и не укладывалось в пределы физиологической нормы. В третьей опытной группе, где доза средства ХДП была наименьшей, данный показатель соответствовал показателям допустимых значений и был близок к норме. Их абсолютные значения во всех опытных группах были также достоверны выше, чем у контрольных аналогов более, чем в 2 раза.

Использование средства ХДП в различных дозах не вызвало значимых изменений в составе красной крови. Содержание эритроцитов было практически одинаковым во всех группах, и их количество укладывалось в пределы допустимых значений. Все параметры свойственные красной крови, такие как гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците были равнозначными во всех группах и не имели достоверных различий. В то же время, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах в опытных группах была выше при  $p \leq 0,05$ , чем в контроле и несколько превышала допустимые референсные значения. Показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризующий степень анизоцитоза, явных различий между группами по размеру красных кровяных телец не установил.

Таблица 1 – Влияние средства ХДП на морфологические показатели крови крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатель	Референсные значения	Группа			
		1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контрольная
WBC (Лейкоциты), $10^9/\text{л}$	2,9-15,3	$8,14 \pm 0,28^*$	$11,18 \pm 0,62$	$14,1 \pm 1,02^*$	$10,7 \pm 1,09$
LIM (Лимфоциты), %	63,7-90,1	$58,3 \pm 1,57^*$	$45,4 \pm 3,97^*$	$74,8 \pm 4,55$	$76,3 \pm 4,06$
MID (Соотношение базофилов, эозинофилов и моноцитов), %	1,5-4,5	$8,2 \pm 1,84^*$	$13,8 \pm 1,01^*$	$12,6 \pm 2,04^*$	$3,08 \pm 0,54$
GRA (Гранулоциты), %	7,3-30,1	$37,5 \pm 1,41^*$	$50,8 \pm 3,88^*$	$21,9 \pm 2,68$	$19,5 \pm 3,6$
LIM (Абсолютное число лимфоцитов), $10^9/\text{л}$	2,6-13,5	$3,8 \pm 0,48^*$	$3,36 \pm 0,72^*$	$5,40 \pm 1,27^*$	$9,08 \pm 1,13$
MID (Абсолютное соотношение базофилов, эозинофилов и моноцитов), $10^9/\text{л}$	0,0-0,5	$1,66 \pm 0,26^*$	$1,10 \pm 0,14^*$	$1,20 \pm 0,27^*$	$0,46 \pm 0,1$
GRA (Количество гранулоцитов), $10^9/\text{л}$	0,4-3,2	$4,6 \pm 0,48^*$	$4,70 \pm 0,44^*$	$4,4 \pm 0,84^*$	$2,48 \pm 0,46$
RBC (Эритроциты) $10^{12}/\text{л}$	5,6-7,89	$7,28 \pm 0,28$	$7,67 \pm 0,43$	$7,30 \pm 0,40$	$7,44 \pm 0,32$
HGB (Гемоглобин), г/л	120-150	$148,8 \pm 4,3$	$146,4 \pm 7,1$	$145,0 \pm 3,6$	$140,6 \pm 1,7$
HCT (Гематокрит), %	36,0-46,0	$42,4 \pm 1,91$	$43,5 \pm 2,42$	$40,9 \pm 1,34$	$41,9 \pm 1,02$
MCV (Средний объем эритроцита), фл	53,0-68,8	$58,7 \pm 1,41$	$56,6 \pm 0,71$	$59,3 \pm 1,16$	$59,6 \pm 1,48$
MCH (Среднее содержание гемоглобина в эритроците), пг	16,0-23,1	$19,98 \pm 0,44$	$19,78 \pm 0,39$	$21,1 \pm 0,53$	$20,08 \pm 0,83$
MCHC (Средняя концентрация гемоглобина в эритроците), г/дл	30,0-34,1	$34,48 \pm 0,35^*$	$35,34 \pm 0,57^*$	$36,1 \pm 0,17^*$	$32,64 \pm 0,46$
RDW-SV (Относительная ширина распределения эритроцитов по объему), %	11,0-15,5	$11,58 \pm 0,38$	$11,76 \pm 0,24$	$13,14 \pm 0,46$	$13,68 \pm 0,88$
RDW-SD (Ширина распределения эритроцитов), фл		$28,6 \pm 0,38$	$28,46 \pm 0,37$	$29,2 \pm 0,90$	$25,72 \pm 1,30$
PLT (Тромбоциты), $10^9/\text{л}$	450,0-900,0	$516,6 \pm 16,6$	$521,8 \pm 40,58$	$570,8 \pm 59,32$	$616,4 \pm 51,49$
MPV (Средний объем тромбоцитов), фл	5,8-69	$6,24 \pm 0,15$	$6,0 \pm 0,13$	$6,48 \pm 0,04$	$6,34 \pm 0,15$
PDW (Показатель распределения тромбоцитов по объему) фл		$8,02 \pm 0,19$	$6,88 \pm 1,01$	$8,68 \pm 0,22$	$7,96 \pm 0,24$

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



### 2.2.6 Изучение местно-раздражающего действия средства ХДП

Исследованиями установлено, что при аппликации средства ХДП в течение 4 часов на выстриженные участки кожи не оказывал раздражающего действия. Кожа после удаления тампона была незначительно гиперемирована, но явлений отека, болезненности, уплотнения дермы, потери эластичности и других отклонений не отмечали. Эритема проходила через 20-25 минут после удаления тампона.

При конъюнктивальной пробе изменений со стороны слизистых оболочек глаз, как в момент нанесения средства, так и в течение всего экспериментального периода не выявлено. В течение первых 10-15 минут после введения испытуемого средства отмечалось лёгкое покраснение слизистой оболочки, которая приходила в норму через 30-90 минут и не отличалась от слизистой левого глаза кролика, служившего контролем.

Таким образом, можно заключить, что средство ХДП не обладает местно-раздражающим действием.

### 2.2.7 Изучение эмбриотоксических свойств комплексного средства ХДП

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

Таблица 2 – Репродуктивные показатели самок белых крыс на 20 сутки беременности

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Количество беременных самок	6	6
Крыс с живыми плодами	6	6
Крыс с мертвыми плодами	0	0
Крыс с полной резорбцией	0	0
Число желтых тел на одну самку	11,83±0,52	11,67±0,46
Число мест имплантации	10,17±0,34	10,33±0,37
Число плодов на одну самку:		
живых	9,17±0,18	9,4±1,01
мертвых	0	0
Предимплантационная смертность, %	13,3±5,1	11,01±3,77
Постимплантационная смертность, %	9,4±3,65	9,25±5,15
Общая эмбриональная смертность, %	23,65±5,18	20,3±6,55

Самок с мертвыми плодами и полной резорбцией не отмечено. Число желтых тел на одну самку и мест имплантации были равнозначными в обеих группах. Общее число плодов, как в контрольной, так и опытной группе находились на одном уровне, не имея внешних аномалий. Показатели пред- и постимплантационной смертности, а также общая эмбриональная смертность не имели достоверных различий в сравниваемых группах.

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

Таблица 3 – Динамика массы тела потомства белых крыс, полученных от самок с использованием средства ХДП на 20 сутки беременности

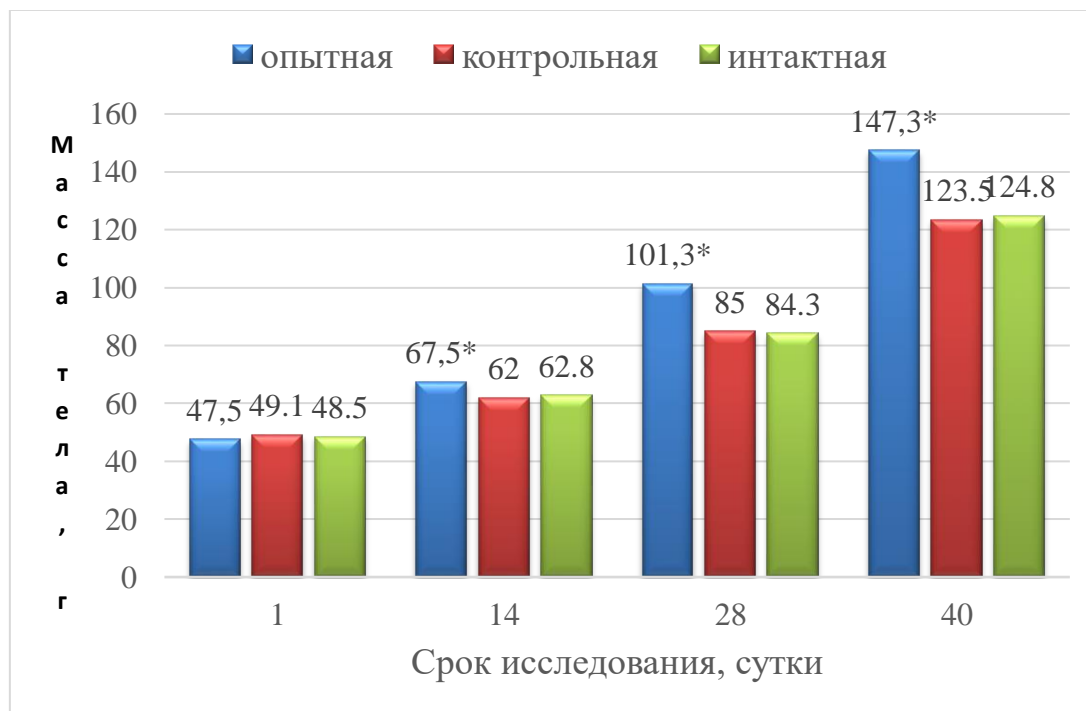
Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Продолжительность беременности, сут	22,67±0,23	22,50±0,37
Количество новорожденных крысят в помете	9,17±0,52	9,50±0,75
Краниокаудальный размер при рождении, см	5,22±0,05	5,29±0,06
Масса тела, г		
- новорожденные	5,38±0,07	5,40±0,07
- 7 сут	10,28±0,34	10,53±0,38
- 14 сут	16,03±0,31	16,60±0,31
- 21 сут	26,0±0,46	25,77±0,35
- 28 сут	39,33±0,59	39,93±0,59
Срок отлипания ушной раковины, сут	3,18±0,15	3,38±0,13
Срок опушения, сут	5,07±0,16	5,07±0,20
Срок прорезывания резцов, сут	8,48±0,31	8,70±0,25
Открытие глаз, сут	15,03±0,28	14,6±0,25
Постнатальная смертность за период наблюдения, %	0,27±0,19	0,11±0,07

Как видно из таблицы, значения всех сравниваемых показателей были равнозначными в обеих группах, не имея достоверных различий. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии эмбриотоксических свойств у средства ХДП.

### 2.3 Влияние средства ХДП на организм белых крыс

Исследованиями установлено, что крысята опытной группы были более активны в своем поведении и по интенсивности роста превосходили своих контрольных сверстниц (рисунок 1). Масса тела молодняка уже на 14 сутки

эксперимента была достоверно выше, чем в контроле на 7,5 %. На 28 сутки опыта данный показатель в опытной группе составил 101,3 г., при 85,0 г. в контроле ( $p \leq 0,05$ ). На заключительном этапе исследований также наибольший показатель абсолютного прироста массы тела отмечали в опытной группе. Масса тела была достоверно выше, чем в контроле на 19,3 %.



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

Рисунок 1 – Динамика массы тела крыс при использовании ХДП, г.

При оценке морфологического состава крови установлено достоверное увеличение содержания в крови количества эритроцитов и гемоглобина в опытной группе, по отношению к аналогичным контрольным значениям. Уже на 28 сутки опыта содержание эритроцитов было выше, чем в контроле на 9,5 % и гемоглобина на 8,3 %. В конце эксперимента число эритроцитов было выше в крови у животных получивших средство ХДП, чем у контрольных аналогов на 12,5 % и гемоглобина на 8,0 % при  $p \leq 0,05$ . В лейкоцитарной формуле по процентному соотношению клеток белой крови расхождений между группами в сравниваемых показателях не установлено.

## 2.4 Влияния средства ХДП на организм поросят

Данная серия опытов проведена на 22 поросятах-сосунах породы Ландрас полученных от 2-х свиноматок. Поросята от каждой свиноматки были распределены в контрольную и опытную группы. На протяжении всего эксперимента придерживались плана зооветеринарных мероприятий

предусмотренных в хозяйстве (удаление клыков, купирование хвостов, введение железосодержащих препаратов и т.д.). Поросятам опытных групп на 2, 5 и 8 сутки после рождения в область шеи внутримышечно, с соблюдением правил асептики и антисептики, один раз в день инъектировали средство ХДП из расчета 0,5 мл/кг массы тела. Контрольным животным испытываемое средство не вводили, а использовали аналогично физиологический раствор. В течение опытного периода за животными вели клинические наблюдения, взвешивали, брали кровь для гематологических исследований. Отъем поросят от матерей в данной серии опытов проводился на 28 сутки. За животными вели наблюдения с изучением массы тела и гематологических показателей. Длительность опыта составила два месяца.

Исследованиями установлено, что поросята опытных групп хорошо переносили использование средства ХДП в форме инъекций, развивались несколько лучше, чем контрольные аналоги. В конце эксперимента масса тела в 1 опытной группе оказалась достоверно выше, чем у контрольных аналогов на 12,8 % (таблица 4). Среднесуточный прирост был также выше, чем в контроле на 14,0 % при  $p \leq 0,05$ . Относительный прирост оказался выше контрольных значений, но разница была не достоверной.

Таблица 4 – Показатели массы тела поросят

Показатель	Контроль 1 (n=5)	Опытная 1 (n=5)	Контроль 2 (n=6)	Опытная 2 (n=6)
Масса тела в начале опыта, кг	1,2±0,11	1,2±0,16	1,52±0,16	1,5±0,19
Масса тела в конце опыта, кг	18,7±0,44	21,1±0,86*	19,5±0,74	22,1±0,74*
Среднесуточный прирост, г	273,2±7,21	311,4±12,8*	281,0±6,11	321,0±9,1*
Относительный прирост, %	175,8±2,30	178,4±2,54	170,9±3,12	174,6±3,90

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

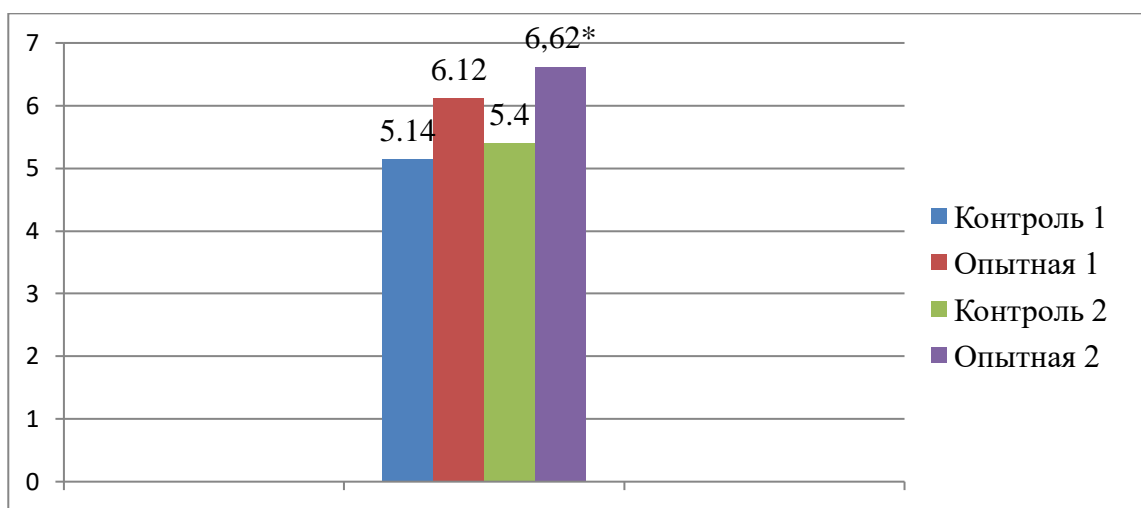
Во второй опытной группе наблюдали аналогичные изменения по показателям абсолютного прироста массы тела. Цифровые значения поросят опытной группы по абсолютному приросту были достоверно выше, чем в контроле на 13,3 %, среднесуточного прироста на 14,2 % при  $p \leq 0,05$ . Относительный прирост был также выше на 4,6 %, однако разница оказалась не достоверной.

Для морфологического состава крови было характерно повышение общего числа эритроцитов, количество которых в крови у поросят первой опытной группы

было выше, чем у контрольных сверстников на 19,1 %, однако различия по показателю были достоверно не различимыми (рисунок 2). В то же время концентрация гемоглобина была достоверно выше, чем в сравниваемой группе на 10,5 % (рисунок 3).

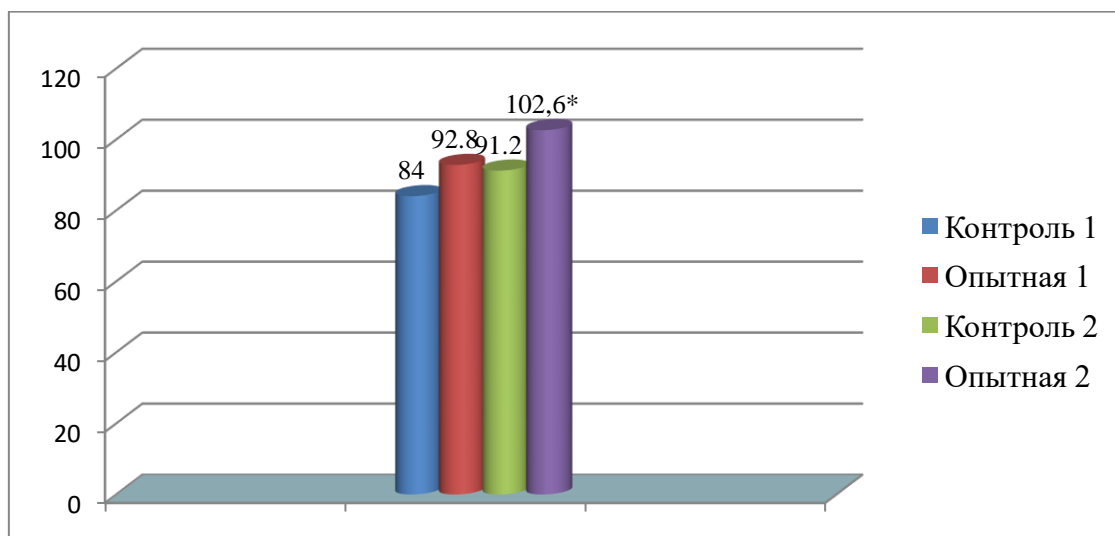
В опыте с поросятами от второй свиноматки отмечали достоверно высокое содержание в крови числа эритроцитов. Цифровые значения эритроцитов находились в опыте на уровне  $6,62 \times 10^{12}/л$ , при  $5,4 \pm 0,22 \times 10^{12}/л$  в контроле, что больше на 22,5 %. Наравне с этим отмечали высокое содержание в группе и количества гемоглобина, уровень которого превышал аналогичный показатель контрольных аналогов на 12,5 %.

По содержанию лейкоцитов, как и в случае с поросятами от первой свиноматки различий не установлено.



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

Рисунок 2 – Показатель уровня эритроцитов в крови поросят, ( $10^{12}/л$ )



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

Рисунок 3 – Показатель уровня гемоглобина в крови поросят, (г/л)

### **2.4.1 Экономическая эффективность**

В результате экономического анализа полученных результатов по применению средства ХДП в производственных условиях установлено, что экономический эффект на один рубль затрат при использовании средства ХДП составила по 1 группе 6,42 рубля и по 2 группе 6 рублей 31 копейки.

## **3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Выводы:**

1. Разработано новое, комплексное фармакологически активное средство из растительных компонентов для парентерального использования с целью повышения продуктивности животных. Средство представляет собой жидкость светло-коричневого цвета, со специфическим запахом, содержит дубильные вещества, алкалоиды, флавоноиды, терпены, а также 16 макро- и микроэлементов
2. Средство малотоксично для теплокровных животных при энтеральном и парентеральном введении в дозах: лабораторным животным - 24 мл/кг массы тела. ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub> не установлены, и в соответствии с классификацией химических соединений по ГОСТу 12.1.007.76 относится к IV классу опасности – вещества малоопасные. Не обладает выраженным кумулятивным, местно-раздражающим, алергизирующим и эмбриотоксическим действиями.
3. Доклиническими исследованиями установлено, что введение средства ХДП внутримышечно молодняку белых крыс, трехкратно один раз в сутки через каждые 72 часа в дозе 2,4 мл/кг массы тела достоверно увеличивает показатели абсолютного прироста на 19,3, среднесуточного прироста на 32,8 и относительного прироста на 16,1 % соответственно.
4. Внутримышечные инъекции средства ХДП молодняку белых крыс, трехкратно один раз в сутки, через каждые 72 часа в дозе 2,4 мл/кг массы тела достоверно повышают содержание в цельной крови общего числа эритроцитов на 12,5 % и гемоглобина на 8 %.
5. Использование средства ХДП поросётам-сосунам, трехкратно один раз в сутки внутримышечно через каждые 72 часа в дозе 0,5 мл/кг достоверно увеличивает среднесуточный прирост на 14,0 и абсолютный прирост массы тела на 13,0 %. ХДП способствует достоверному повышению общего числа эритроцитов в крови на 22,6 % и гемоглобина на 12,5 %.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. Результаты исследований легли в основу «Временные ветеринарные правила по применению комплексного средства «ХДП» в свиноводстве» (в

порядке производственных испытаний), утвержденной на научно-техническом совете ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ и Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан от 02 июля 2020 г.

2. Комплексное средство ХДП рекомендуется использовать для стимуляции роста новорожденных поросят внутримышечно, трехкратно, один раз в сутки, через каждые 72 часа в дозе 0,5 мл/кг массы тела.

3. Полученные результаты рекомендуются использовать на курсах повышения квалификации зоо – и ветеринарных специалистов, при чтении лекций и проведении практических занятий по фармакологии, токсикологии, а также внутренним незаразным болезням сельскохозяйственных животных в профильных ВУЗах.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### ***Публикации, входящие в перечень ВАК РФ:***

1. Медетханов, Ф.А. Параметры острой токсичности комплексного средства на основе растительного сырья /Ф.А. Медетханов, Д.П. Хадеев, К.В. Муравьева, И.А. Конакова // Ученые записки КГАВМ, 2017. Т. 230 (II). – С. 106 – 109.

2. Медетханов, Ф.А. Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья /Ф.А. Медетханов, Ю.В. Ларина, Д.П. Хадеев и др.// Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т. 236 (IV). – С. 130 – 134.

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

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

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

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

### ***Статьи, опубликованные в других изданиях***

6. Медетханов, Ф.А. Оценка токсикологических свойств средств природного происхождения / Ф.А. Медетханов, К.В. Муравьева, Д.П. Хадеев, И.А. Конакова, Э.С. Яруллина // Научные труды Международной научно-практической конференции «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность:

Технологии, Инновации, Рынки, Кадры» посвященной 100-летию аграрной науки, образования и просвещения в Среднем Поволжье. (13-14 ноября 2019 г.). – Самара – Казань. – 2019. – С. 492 – 498.

7. Хадеев, Д.П. Влияние средства из растительного сырья на развитие белых крыс /Д.П. Хадеев, Н.В. Романова/ Сборник материалов Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК» – Казань: Казанская ГАВМ. – 2019. – С.93-95.

8. Яруллина, Э.С. Использование лекарственных растений в качестве фармакологических средств /Э.С. Яруллина, Д.П. Хадеев, Ф.А. Медетханов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии (30 мая 2018 года). – Казань. – 2018. – С. 225-231.

9. Яруллина, Э.С. Рост и развитие поросят при использовании средства растительного происхождения /Э.С. Яруллина, Д.П. Хадеев, Ф.А. Медетханов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии (30 мая 2018 года). – Казань. – 2018. – С. 231-235.