

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Н.Э. БАУМАНА»

На правах рукописи

**Хадеев Дмитрий Петрович**

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

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Научный руководитель:  
доктор биологических наук, доцент  
**Медетханов Ф.А.**

**Казань – 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	4
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>12</b>
1.1 Использование средств природного происхождения в животноводстве .....	12
1.2 Использование стимуляторов роста в животноводстве .....	19
1.2.1 Использование стимуляторов роста синтетического происхождения .....	19
1.2.2 Использование стимуляторов роста природного происхождения	26
1.3 Основные подходы к повышению продуктивности свиней .....	29
<b>ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....</b>	<b>33</b>
2 Материалы и методы исследований .....	33
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	41
3.1 Способ получения и химический состав комплексного средства ХДП .....	41
3.2 Доклинические исследования безопасности средства ХДП ...	47
3.2.1 Определение острой токсичности на белых мышах .....	47
3.2.2 Определение острой токсичности средства ХДП на белых крысах .....	49
3.2.3 Определение кумулятивных свойств средства ХДП .....	54
3.2.4 Хроническая токсичность средства ХДП .....	55
3.2.5 Изучение местно-раздражающего действия средства ХДП .....	60
3.2.6 Изучение алергизирующих свойств средства ХДП .....	61
3.2.7 Эмбриотоксические и тератогенные свойства средства ХДП .....	62
3.3 Влияние средства ХДП на организм белых крыс .....	69
<b>3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА ХДП .....</b>	<b>78</b>

3.4.1	Изучение влияния средства ХДП на организм поросят-сосунов в условиях Сельскохозяйственного Производственного Кооператива «Стрелецкий», Одоевского района Тульской области .....	78
3.4.2	Изучение влияния средства ХДП на организм поросят-сосунов в условиях ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан .....	87
3.5	Экономическая эффективность	93
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....		96
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ</b> .....		97
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....		98
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....		100
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....		135
Приложение 1 .....		136
Приложение 2 .....		139
Приложение 3 .....		141
Приложение 4 .....		142
Приложение 5 .....		143
Приложение 6 .....		144

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Ветеринарная медицина имеет стратегическое значение для государства. Ветеринарная фармакология является динамично развивающейся отраслью ветеринарной медицины, которая вносит весомый вклад в защиту здоровья и улучшение продуктивности животных. В современных условиях назрела необходимость в применении качественно новых подходов и изменении стратегии развития фармацевтической отрасли (Шабунин С.В., 2017) [221].

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 [65]; Дикусаров В.Г., 2010 [40]; Гертман А.М., Самсонова Т.С., 2012 [28]; Ряднов А.А., 2012 [158]; Кочиш И.И. и соавт., 2020 [81]; 147. Савинков А.В. и соавт., 2020 [159]; Сурай П.Ф., Фисинин В.И., Кочиш И.И., 2020 [180]; Орбец В.А., Киреев И.В., Севастьянова О.И., 2020 [137]; Фисинин, В.И., 2020 [208]; Мухамедьярова З.П., 2021 [128]; Choct M. et al. 1996 [244]; A. Ross 2004 [265]; A. Philip 2013 [262]; Koshchaev, A.G. et al. 2019 [254]).

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 [54]; Ваниева Б.А., 2013 [16]; Диких А.А., Заболотных М.В., 2013 [39]; Кляпнев А.В., 2016 [75]; Швыдков А.Н. и соавт., 2016 [226]; Великанов В.И. и соавт., 2017 [17]).

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 [84]; Бачинская В.М., Дельцов А.А., 2017 [10]; Медетханов, Ф.А. и соавт., 2020 [118; 119]; Шантыз А.Х. и соавт., 2021 [223]).

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 [125]; Симонян Н.С., 2015 [168]; Zignol M. et al., 2006 [283]; Zhang Y., Yewt W., 2011 [281]; Beer G. et al., 2015 [239]; Owen L., Laird K., 2018 [261]). 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) [195] и Филатова В.П. (1943) [204], 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 [27], Павловский Е.Н., 1966 [138], Берестов В.А., 1978 [12], Гольшенков В.В., 1989 [31], Захарова С.А., 1996 [53], Зиганшина Ю.С., 1998 [56], Уша Б.В., 1999 [199], Шарипов Д.Ш., 2003 [224], Гафарова А.З., 2003 [25; 26], Даричева Н.Н., 2009 – 2011 [37; 38], Сисягина Е.П. и соавт., 2012 [169], Гарнов И.О., 2014 [23], Медетханов Ф.А., 2011 – 2017 [105-114], Cermelli C. et al., 2008 [240], Shinwari Z.K., et al. 2009 [267], Ayrle H., 2016 [238]. 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 др. были разработаны органо-тканевые препараты и изучено их влияние на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных (Шарипов Д.Ш. и

соавт., 1995 [225]; Зиганшина Ю.С. и соавт., 1996 [55]; Гафарова А.З. 2003 [55]). 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.) [110-114]. Разработанные средства обладали разносторонними фармакологическими эффектами при патологиях органов и систем организма неинфекционной этиологии. Новизна разработок была подтверждена патентом на изобретение (Медетханов Ф.А. и соавт., 2013 г.) [140].

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, биохимических и математических исследований. Доклинические исследования проведены на лабораторных мышах, крысах, морских свинках и кроликах. Клинические испытания проведены на поросятах. Подробное

описание методологии и методов проведения исследований приведены в разделе «Материалы и методы».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. 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 поросятам 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» (г. Казань, 2017 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии 30 мая 2018 года, (г. Казань, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференция молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века», посвященная 145-летию Академии 15-16 марта 2018 г. (г. Казань,

2018 г.), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы и достижения зооветеринарной науки» 30-31 мая 2019 г. (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 Министерства образования и науки 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.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Использование средств природного происхождения в животноводстве

Животноводство – Одна из основных отраслей сельскохозяйственного производства, обеспечивающая удовлетворению постоянно растущих потребностей человечества в продовольствии. Основными задачами специалистов, занимающихся производством сельскохозяйственной продукции, являются вопросы активизации интенсивного роста и высокой продуктивности, здоровья, профилактики и лечения заболеваний, а также преждевременная выбраковка животных. Поэтому на сегодняшний день актуальной задачей является повышение резистентности, показателей роста и продуктивных качеств животных за счет использования препаратов различного происхождения [63;121]. Мировой опыт животноводства убеждает в том, что перспективным в этом направлении является применение средств природного происхождения, обладающих широким спектром действия, а также отсутствием ряда недостатков, присущих искусственно синтезированным химическим препаратам [82].

Особого интереса заслуживают средства растительного происхождения благодаря их низкой токсичности при высокой эффективности, широкому спектру терапевтического действия, комплексному органопротекторному действию, минимальному количеству побочных эффектов, относительной дешевизне по сравнению с синтетическими препаратами, а также возможность приготовления в домашних условиях [18;83;134].

История применения лекарственных растений началась еще более шести тысяч лет назад. Еще на ранних стадиях развития человечество использовало травы не только в качестве источника питания, но и при лечении болезней. Доказано, что многие народы Древнего мира, такие как Древние Греки, Римляне, Египтяне, Шумерийцы использовали около 21 тысячи видов трав [71]. Фитотерапия была распространена и на Руси. Так, в

библиотеке первого русского царя Ивана Грозного находилось несколько книг по траволечению. По инициативе Петра I были созданы первые «аптекарские огороды» и открыта государственная аптека, где заготавливалось лекарственное сырье для всей страны [76]. В настоящее время лекарственные растения не утратили своей ценности, а наоборот, привлекают к себе все более пристальное внимание ученых. С каждым годом число их увеличивается. Лекарственным растениям нередко отдают предпочтение в связи с их небольшой токсичностью и возможностью длительного применения без проявлений побочного действия [85].

Доказано, что они содержат целый эволюционно сложившийся комплекс соединений, такие как протеины, эфирные масла, витамины, микроэлементы, вступающие в сложные взаимодействия друг с другом. Выявлено, что в составе растений присутствуют биологически активные соединения, характерные почти исключительно для животных организмов. Этими соединениями в основном являются медиаторы центральной нервной системы, гормоны и ферменты, а также регуляторы обмена веществ: адреналин, ацетилхолин, гистамин, серотонин, пепсин и др. О важности биологически активных веществ растительного происхождения, оказывающих положительное влияние на метаболизм животных, ферментативные и микробиологические процессы в преджелудках, молочную продуктивность и качество молока говорят в своих работах ряд исследователей [20;49;50;155]. Роль данных веществ в животных организмах, и их лекарственная ценность достаточно хорошо изучена [30]. Наиболее эффективными считаются многокомпонентные растительные препараты, содержащие целый комплекс биологических активных веществ, и способные оказывать всестороннее действие на организм животных [13].

Лечебные свойства лекарственных растений, установленные еще в древние времена, находят научное обоснование и в исследованиях современных авторов. Их с успехом широко используют во всех отраслях животноводства. Например, о роли растений в птицеводстве говорит Л.А.

Игнатович (2015). Опытами на курах – несушках доказано, что применение компонентных кормовых добавок, состоящих из травяной муки лекарственных дикорастущих растений, муки из шишек стланика кедрового и из бурых морских водорослей (ламинария) в качестве источника биологически активных веществ, оказывает положительное влияние на продуктивность кур – несушек, качество яиц, затраты корма на производство единицы продукции. Так, яйценоскость повышалась на 7,7%, интенсивность яйцекладки – 6,1%. Снижение затрат корма на производство 10 яиц составило 7,9%, на производство 1 кг яичной массы – 15,9% [64]. В литературе также имеются данные о положительном влиянии препаратов растительного происхождения на биохимические показатели сыворотки крови и гистоструктуру печени кур – несушек при гепатозах. Так, экстракт березовых почек способствует коррекции белкового, жирового и ферментного обменов. При использовании хофитола отмечается улучшение биохимических показателей сыворотки крови и восстановление структуры гепатоцитов. Хороший лечебный эффект получен при применении бетулина, который нормализует жировой, белковый и ферментный обмены, а также восстанавливает структуру печени [179]. Аналогичные данные получены и при применении комплексного растительного средства Нормотрофин. Установлено, что трехкратные внутримышечные инъекции индейкам в дозе 0,2 мл способствуют интенсивному росту тимуса [230].

Положительные результаты применения Нормотрофина получены и в скотоводстве. Установлено, что использование Нормотрофина телятам-гипотрофикам с сопутствующей патологией органов дыхания предотвращает разрушение эритроцитов, повышая при этом их осмотическую резистентность к гипотоническим растворам поваренной соли [109]. О роли растений в скотоводстве говорит в своих работах и А.Н. Ратошный (2002) [152]. Так, добавка из лекарственных растений с комплексом микроэлементов и олахиндокса обладает высоким продуктивным действием и позволяет увеличить прирост живой массы телят-молочников на 19,3%.

Использование лекарственных растений и комплекса биологически активных веществ экономически оправдано [152]. Имеются данные об улучшении физиологических функций высокоудойных коров в послеотельный период, снижении уровня заболеваемости маститом при применении кормовых фитодобавок на основе шалфея лугового и полыни обыкновенной [206]. Об аналогичных свойствах лекарственных растений говорит в своей работе и Н.В. Ланская (2001) [92]. Доказано, что при пятикратных интерцистернальных инъекций 20% - ных настоев лекарственных растений, таких как крапива двудомная, толокнянка обыкновенная, тысячелистник лекарственный и зверобой продырявленный терапевтическая эффективность при дисфункции молочной железы составила 87,0 – 96,0%, а также усиливали процессы общей и специфической резистентности молочной железы [92].

В свиноводстве также с успехом применяют фитотерапию. Лекарственные растения, используемые в рационах свиней на откорме, стимулируют экскрецию тяжелых металлов через желудочно-кишечный тракт и почки, способствуют получению мяса высокого качества. Установлено, что применение комплексной стимулирующей добавки из эхинацеи пороссятам – отъемышам способствовало увеличению среднесуточного и абсолютного приростов по сравнению с контрольными аналогами на 6,9-13,9 % [132]. Доказана и эффективность комплексного фитопрепарата Эраконд в сочетании с трихополом при балантидиозе свиней, применение которых повышало прирост массы тела на 3,2 кг, а сохранность на 10,0%, чем в контрольной группе [178]. Положительный эффект использования растений в свиноводстве изложен и в работе Ю.А. Харченко (2013). Так, применение биофлавоноидного комплекса лиственницы пороссятам-молочникам в качестве добавки к корму в дозе 1,0 г/кг массы тела способствует увеличению среднесуточных приростов на 19,1%, а также увеличению фагоцитарной активности нейтрофилов и количества альбуминов в сыворотке крови [213]. О влиянии растительного препарата на иммунитет свиней говорит в своей работе П.Л. Медянцева (2006) [120].

Инъекции комплексного препарата Витагмал пороссятам в дозе 0,04-0,48 мл/кг способствовало повышению лизоцимной активности крови, стимуляции фагоцитарной активности и достоверному увеличению в крови Т-лимфоцитов.

Многие вещества растений хорошо сочетаются с биологически активными соединениями, продуцируемыми организмом пчелы. Входящие в состав пчелиных продуктов компоненты способны оказывать всестороннее воздействие на организм и обладают общеукрепляющим, терапевтическим и профилактическим действиями [6;98].

История применения прополиса берет свое начало в глубокой древности. Так, например, жрецы храмов Древнего Египта применяли его для мумифицирования тел умерших фараонов [79]. О нем писали и известные врачеватели, и философы древности, такие как Диоскорид, Гиппократ, Авиценна и другие. Его применяли как вяжущее, обволакивающее, кровоостанавливающее средство, а при наружном применении при заживлении язв и заболеваниях кожи [242]. Применение прополиса не утратило своей актуальности и в настоящее время. В работе Ма и соавторов (2016) описано влияние прополиса на иммунную систему свиноматок. Установлено, что внутримышечное введение вакцины против PPV, где в качестве адьюванта использовали прополис, способствовало увеличению концентрации IgM, IgG2, IgG3 [277]. В то же время, ряд авторов указывают, что прополис в сочетании с лекарственными растениями, таких как женьшень, родиола розовая также оказывают положительное влияние на иммунный статус животных, повышая лизоцимную, комплементарную и фагоцитарную активности сыворотки крови [8]. О влиянии прополиса на иммунитет говорит в своей работе и Р.Р. Шайхулов (2002) [222]. Установлено, что введение в рацион бройлерам прополиса и пробиотика «Иммунобак» способствовали повышению иммунокомпетентных клеток крови, а также пролиферации клеток зернистого ростка костного мозга. Роль продуктов пчеловодства на иммунологическую реактивность изложена и в



работе Е. Н. Платоновой (2005). Доказано, что разработанное средство способствует активации факторов естественной резистентности и фагоцитоза. При этом увеличивало массу внутренних органов у крыс и среднесуточные приросты у поросят [145]. Аналогичные данные получены и при исследовании прополиса в сочетании с бифидумбактерином на птицах. Так, разработанный комплекс обладает выраженными иммунокорригирующими свойствами, нормализует микрофлору кишечника, а также повышает сохранность молодняка птиц и среднесуточные приросты [227]. Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными А.Б. Бакировым (2000) [7], в которых установлено, что кумыс в сочетании с прополисом и пергой способствуют высокой сохранности поголовья и увеличению среднесуточных приростов опытных животных. Также в литературе имеются данные, что включение в рацион птицы средства «Винивет» на основе продукта пчеловодства способствует увеличению среднесуточных приростов бройлеров и яичную продуктивность кур, повышает качество мяса и яйца, обеспечивает повышение сохранности поголовья [4].

К веществам, способными оказывать регулирующее влияние на интенсивность обменных процессов, усиливать функциональную активность органов и систем организма, повышать уровень естественной резистентности животных относятся и группы алюмосиликатных минералов, обладающих ценными специфическими свойствами. В эту группу входят и бентонитовые глины [34]. Бентониты в ветеринарной практике до недавних пор использовались весьма ограниченно из-за отсутствия четкой схемы их применения, исследований по безопасности и эффективности [161]. Лишь начиная с середины 60-х начинает накапливаться большой опыт применения природных бентонитов и цеолитов в сельском хозяйстве. В настоящее время их используют не только в животноводстве, но и в земледелии, в ирригационном строительстве, а также в производстве комбикормов [52].

Многочисленными исследованиями доказано, что бентониты и цеолиты обладают абсолютной безвредностью, при этом не оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действия, не нарушают оссификацию скелета у плодов, не оказывает аллергенного действия даже в больших дозах, и могут применяться на протяжении длительного периода времени [164]. Доказано, что они обладают разносторонней фармакологической активностью, стимулируют основные показатели обмена веществ, активизируют деятельность органов кроветворения, усиливают эритропоэз, а также оказывают влияние на уровень неспецифической резистентности организма животных [163]. При участии бентонитов происходит активизация клеточного метаболизма, восстановление механизмов саморегуляции организма, обеспечивается постоянство осмотического давления, кислотно-щелочного равновесия, стимулируются различные реакции обмена веществ, процессы всасывания, секреции, кроветворения, костеобразования, свертывания крови, выделения из организма недоокисленных продуктов биологического синтеза [99].

В литературе имеются сведения о положительном влиянии бентонита на усвояемость питательных веществ, а также уменьшении гистопатологического повреждения почек, печени, вызванных афлатоксином у кроликов [206]. Аналогичные данные получены и при использовании бентонитов индейкам, которые в количестве 1% и 2% способствуют повышению переваримости питательных веществ рационов, а также применение кормовой смеси с бентонитами способствуют снижению затрат основного комбикорма на 1 кг прироста у индеек на 6,4-21,2% [189].

О повышении переваримости питательных веществ при использовании бентонита говорит в своей работе и Ю.А. Кармацких (2009). Установлено, что применение его в дозе 32 г на голову при выращивании телок до 6-месячного возраста в рационах увеличилось содержание макро- и микроэлементов, повысились переваримость питательных веществ [70]. В то же время использование бентонита повышает уровень клеточного

иммунитета в крови молодняка свиней на откорме, а также фагоцитарную, лизоцимную и бактерицидную активности сыворотки крови [123].

М.П. Семененко (2008) [166] в своей работе также говорит об эффективности применения бентонитов в животноводстве. Опытным путем установлено, что применение бентонитов свиноматкам в дозе 1,5% на протяжении всего срока супоросности оказывает выраженное влияние на профилактику анемии поросят, нормализуя и поддерживая морфологический и биохимический состав крови, активизируя процессы кроветворения и восполняя недостаток железа и меди в организме. К тому же, использование бентонитов в рационах животных оказывает благоприятное влияние в период стрессовых ситуаций, в частности, при транспортировке – за счет лучшей мобилизации организма, активизации обменных процессов, повышения уровня клеточной и гуморальной защиты.

## **1.2 Использование стимуляторов роста в животноводстве**

### **1.2.1 Использование стимуляторов роста синтетического происхождения**

Одним из путей решения проблемы обеспечения населения мясными продуктами является ускорение роста животных и птицы. С этой целью в животноводстве и птицеводстве применяются различные стимуляторы роста, которые в значительной степени снижают себестоимость конечной продукции.

Стимуляторами (от лат. Stimulo – подгоняю, поощряю) роста называют различного рода вещества, которые при введении их в организм способствуют усиленному росту по сравнению со здоровыми животными, питающимися нормальными сбалансированными кормами. При их помощи можно регулировать многие биохимические и физиологические процессы в организме. При этом физиологические процессы, присущие здоровому

организму, сохраняются и проявляются активнее, повышается устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [80].

Сходные с вышеописанными по действию на организм животных препараты получили название «кормовые антибиотики», т. К. они стали широко использоваться в виде кормовых добавок: с одной стороны, для обеспечения сохранности кормов, с другой – в качестве стимуляторов роста животных [217]. Использование антибиотиков в качестве добавок к корму сельскохозяйственных откормочных животных впервые начало широко применяться в 50-е годы прошлого столетия. В настоящее время без них трудно представить промышленное выращивание птицы, рыбы, сельскохозяйственных животных. Антибиотики используют для термообработки, стерилизации, фильтрации с целью увеличения сроков хранения во многих технологических процессах при изготовлении продуктов питания [103].

Доказано, что кормовые антибиотики положительно влияют на обменные процессы в организме: активизируют функциональную деятельность органов пищеварения, гормональной системы, улучшают усвоение микро- и макроэлементов, витаминов. При скармливании кормовых препаратов животным качество мяса и мясопродуктов не ухудшается. Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными Chunlong Mu (2017), в которых установлено, что скармливание пороссятам кормовых антибиотиков не оказывало существенного влияния на показатели сыворотки крови [246].

О роли кормовых антибиотиков говорит в своей работе и Е.В. Романова (2018), в которой доказано, что введение в рацион кормового антибиотика «Мультиомицин 1%» в дозе 250 г на тонну комбикорма не оказывало отрицательного влияния на качество мяса птицы [157]. Данные о применении кормовых антибиотиков в птицеводстве представлены работой Ф.И. Роговнина (2003) [154], в которой установлено, что введение Амоксиклава в рацион цыплятам с водой способствовало увеличению сохранности поголовья на 3,2%, а живой массы на 55,6 г. Эти данные

согласуются с исследованиями, проведенными Ю.А. Пономаренко (2009). Экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности применения антибиотика Энрадин в бройлерном птицеводстве. Отмечено, что введение препарата в рацион в дозе 200 г/т корма способствует увеличению живой массы в 35-дневном возрасте на 2,1 %, снижению затрат корма на 5,2%, увеличению сохранности поголовья на 1,1% [148].

Однако повсеместное и необоснованное применение кормовых антибиотиков привело к дефициту в организме животных симбиотической микрофлоры, которая участвует в переваривании пищи, синтезе витаминов и аминокислот, а также оказывает антагонистическое действие на патогенную и условно патогенную микрофлору. Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными T.L. Poole (2004). Доказано, что у птиц, получавших тилозин, через 5 суток в содержимом кишечника практически отсутствовали *Bacteroides spp.* И резко снижалась концентрация *Lactobacillus spp.*, а *Veilonella spp.* Была ниже в 100 раз по сравнению с контрольной группой [263].

Ввиду этого, остро стали необходимы препараты, не вызывающие лекарственной устойчивости, обладающие выраженным антимикробным действием, в том числе и на резистентные к антибиотикам штаммы микробов [167]. Большую перспективу в этом плане имеют пробиотические препараты. На сегодняшний день накоплен обширный научный и практический материал по изучению эффективности пробиотических кормовых добавок в кормлении сельскохозяйственных животных, изучены некоторые механизмы их действия на организм животного, установлены положительные эффекты, выражающиеся в улучшении микробного баланса кишечника, повышения защитных свойств, реализации продуктивных качеств животных [182;220;245;271]. Доказано, что они позволяют улучшать процессы пищеварения, обмен веществ, повысить продуктивность животных и экономические результаты производства [32;171;219;243]. По мнению Г.Г. Соколенко и др. (2015) [173], пробиотические препараты должны обладать

рядом свойств: быть не патогенными и нетоксичными, содержать в своем составе микроорганизмы обитателей желудочно-кишечного тракта животного, повышать метаболические процессы в организме, обладать высокой адгезией на эпителии кишечника, быть стабильными и иметь высокую выживаемостью.

О роли пробиотиков на организм животных говорит в своей работе Н.А. Пышманцева (2012) [150], в которой показано, что скармливание пробиотических препаратов «Пролам», «Моноспорин» и «Бацелл» способствует повышению среднесуточных приростов живой массы молодняка сельскохозяйственных животных и птицы до 23,0 %, сохранности – до 8,5 %, яичной продуктивности птицы до 6,0 %, молочности свиноматок – до 36,5 %, молочной продуктивности коров – на 12,4%. В то же время, ввод в рацион свиней на откорме пробиотика «Бацелл» повышает их живую массу на 5,0 -12,3 %.

На сегодняшний день в животноводстве является актуальным использование Ветома 1.1. Доказано, что применение препарата в профилактических целях повышает прирост живой массы у животных и снижает затраты кормов на единицу продукции, а также повышает сохранность молодняка. Препарат не вызывает побочных явлений в организме, не обладает канцерогенным, токсическим, мутагенным и аллергическим действием [182]. Эти данные согласуются с исследованиями М. Alagawany и соавторами (2018) [257], в которых также отмечено благоприятное влияние пробиотиков в качестве кормовых добавок в рационе птиц. Также некоторые исследователи доказывают, что использование пробиотиков позволяет повысить устойчивость к инфекциям, возникающим в желудочно-кишечном тракте, стабилизировать ферментативную активность кишечника, а в ряде случаев исключить из рациона птицы антибиотики и тем самым повысить биологическую ценность мяса [15;93].

Положительный эффект применения пробиотиков описан и в работе Н.Н. Есауленко (2015) [51]. Скармливание пробиотика «Споротермин»

молодняку крупного рогатого скота в дозировке 10 г на голову в течение первых 45 дней после рождения повышает интенсивность роста молодняка на 6,2 %, а также его использование в первые 6 месяцев выращивания телок увеличивает приросты живой массы в возрасте 12 и 18 месяцев до 8,8 %. Данные о влиянии пробиотических препаратов на организм животных отечественных авторов согласуются и с зарубежными исследованиями. Установлено, что пробиотический штамм *L. Plantarum JDFM LP11* увеличивает разнообразие популяций микроорганизмов в кишечнике у поросят – отъемышей, а также снижает риск воспаления кишечника, что повышает сохранность поголовья [248].

В последнее время актуальна тенденция повышения продуктивности животных с помощью естественных и безопасных препаратов, которые не только стимулируют рост, приросты и надой скота, но и защищают его от болезней. Одно из таких направлений – разработка ферментных препаратов, помогающих развитию полезной микрофлоры пищеварительного тракта животных [97;253]. Из большого количества уже известных ферментов в животноводстве используются амилолитические, протеолитические, пектолитические, цитолитические, целлюлозолитические и др. [47]. Доказано, что ферментные препараты, расщепляя клетчатку и разрушая оболочки растительных клеток, повышают эффективность использования питательных веществ рационов, улучшают пищеварение, усиливают обменные процессы [36;91]. О роли ферментных препаратов говорит в своей работе Г.И. Бельков (2018). Полученные результаты свидетельствуют о том, что обогащение рационов свиней мульти-энзимной ферментной композицией МЭК-СХ-3 обеспечивает повышение их роста, мясной продуктивности и лучшую трансформацию питательных веществ и энергии кормов в мясную продукцию [11]. Также при скармливании «Фекорд-У4» в дозе 1,2 л/т свиньям, увеличивает среднесуточные приросты по отношению к контрольной группе на 8,1% и понижает расход кормов на прирост живой массы [19].

Аналогичные результаты получены и в птицеводстве. Использование мультиэнзимных композиций в кормлении птицы при оптимальной дозе их введения, повышает переваримость и использование питательных веществ рациона, конверсию корма в продукцию, улучшает обмен веществ в организме, увеличивает продуктивность птицы [268]. Доказательством этому являются результаты испытаний ферментного препарата Фитаза Ново. Установлено, что введение его в рацион цыплятам – бройлерам в количестве 200 грамм на тонну позволяет увеличить к 42 – суточному возрасту живую массу на 3,4 %, среднесуточный прироста на 3,7% [153].

По словам В.П. Колесень (2013) [77] у молодняка крупного рогатого скота скорость роста, потреблявшего комбикорма с мультиэнзимной композицией Ладозим «Респект», повышается на 7,3%. Применение кормовой ферментной добавки Ладозим «Прокси» обеспечивает увеличение среднесуточного прироста живой массы на 10,0%. О положительном эффекте применения ферментов говорит в своей работе и В.А. Хлыстунова (2009) [214], которая установила, что у коров при использовании «Целлобактерина» молочная продуктивность увеличилась за первые 100 дней лактации – на 5,5 и 13,8%, а выход молочного жира – на 7,9% и 18,1%.

Многочисленными исследованиями установлена физиологическая роль макро- и микроэлементов в жизнедеятельности организма животных и птицы. Они входят в состав гормонов, ферментов, витаминов, определяют их активность и этим оказывают влияние на интенсивность процессов обмена веществ и энергии, а также обладают малой токсичностью [68;160;280]. Одним из элементов, который оказывает влияние на увеличение скорости метаболизма и продуктивность в организме животных, является селен. Он влияет на синтез белков и играет важную роль в регулировании функций организма, клеточных мембран, а недостаток селена, как и его избыток, влияют на активность ферментов и накопление его в органах и тканях [5;33;72]. В литературе последних лет появляются публикации отечественных и зарубежных авторов, которые считают, что уровень селена в



комбикормах влияет на некоторые показатели качества мяса птицы [14;252;282]. Это согласуется с мнением и ряда других авторов [102;129]. Аналогичные данные получены и при включении в рацион свиней 25 polysaccharides 25 их препаратов ДАФС-25 и «Селенопиран», благодаря которым среднесуточный прирост в опытных группах превосходил контроль на 6,1 %, убойный выход – 1,8%, а рентабельность свинины на 6,7% [158]. О роли селена говорит в своей работе и F. Liu (2018), в которой доказано, что добавка Se облегчает гипертермию у свиней при тепловом стрессе, что позволяет увеличить сохранность поголовья [235]. Роль селена в комплексе с железом и янтарной кислотой доказана в работе А.С. Гасанова (2012) [24]. Установлено, что добавка комплексного препарата «Ферсел» в рацион индеек в дозе 2,5 и 3,5 мг/кг живой массы оказывает коррегирующее действие на иммунобиологический статус организма, что проявляется в увеличении бактерицидной и лизоцимной активностей сыворотки крови.

Существует ряд мнений, что именно комплексное использование минералов с витаминами, включенных в состав лечебно-профилактических препаратов, обеспечивает наиболее эффективное их применение, поскольку только в определенном соотношении, с учетом их синергизма и потенцирующего действия, можно добиться активизации многих ферментных систем, определяющих интенсивность обменных процессов. А чем интенсивнее в организме протекают реакции, тем выше уровень защитных сил и иммунный статус у животных, тем выше их сохранность и продуктивность [151]. Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными Е.В. Кузьминова (2013) [87]. В результате проведенных экспериментов установлено, что комплексный препарат «Карсел» оказывает положительное влияние на профилактику акушерско-гинекологических заболеваний у коров, снижая риск заболеванием маститом и эндометритом. Об эффективности витаминно – минеральных препаратов свидетельствуют результаты применения Бетацинола. Показатели роста ремонтных – телок при его инъекции превосходили контрольную группу на 4,8%, а

затраты корма снижались на 6,6%. В то же время, у свиноматок, получавших бетавитон в супоросный и лактационный периоды, отмечалось увеличение крупноплодности и число жизнеспособных поросят в помете [122].

Для обеспечения нормальной жизнедеятельности и высокой продуктивности сельскохозяйственных животных, в первую очередь предъявляются повышенные требования к качеству их кормления [21;67]. Выполнение этих требований можно обеспечить путем использования комбикормов, сбалансированных по всем основным питательным элементам и биологически активным веществам (БАВ), с применением высокоэффективных специальных добавок, таких как белково-витаминно-минеральный концентрат (БВМК) [45;234]. Они применяются с целью профилактики и оздоровления животных при заболеваниях различной этиологии, стимуляции обменных процессов и повышении резистентности организма [86]. Установлено, что скармливание молодняку свиней в составе кормового рациона белково-минеральной кормовой добавки (БВМК) способствует повышению среднесуточных приростов живой массы на 6,7% и улучшению морфологических, биохимических показателей крови в сравнении с контролем [156]. Положительные результаты применения БВМК имеются и в птицеводстве. Так, введение концентрата в рацион курам обеспечивает 100% сохранность поголовья, а яйценоскость кур-несушек возрастает на 1,73% [133].

### **1.2.2 Использование стимуляторов роста природного происхождения**

В настоящее время для получения максимальной продуктивности животных широко применяют биологически активные вещества природного происхождения, которые оказывают положительное влияние на состояние метаболизма и иммунный статус [190;191;218]. Большую перспективу в этом плане имеют фитобиотики, представляющие собой биологически активные

вещества, образующиеся в растениях [274]. В настоящее время фитобиотики определяются как натуральные кормовые добавки растительного происхождения, способные оказывать на организм животных антимикробное, противовирусное, иммуностимулирующее и противовоспалительное действия, а также повышать продуктивность и улучшать качество продукции животного происхождения [270;275]. По биологическому происхождению, химическому составу и другим признакам выделяют следующие группы фитобиотиков: травы, специи, эфирные масла и смолы.

Наиболее простой и оптимальный способ применения фитобиотиков – скармливание животным растений в нативном виде. Так, установлено, что введение в рацион птицы свежей крапивы способствует улучшению вкусовых качеств яиц и мяса [46]. В то же время, травяная мука из серпухи венценосной увеличивает яйценоскость у гусынь белой венгерской породы, массу яиц, оплодотворенность [216]. Аналогичные результаты получены и при введении в рацион бройлерам смолы босвеллии пильчатой [237]. Положительный эффект применения растений представлен и в работе В.И. Терентьева (2011). Доказано, что скармливание хвойной муки лактирующим коровам способствует повышению молочной продуктивности, улучшению витаминного состава молока и воспроизводительной функции, а также нормализации обмена веществ [186].

Исследованиями установлено влияние фитобиотических препаратов на микробиологический состав кишечника, поддерживая микрофлору в оптимальном состоянии [181]. Доказательством этого служит применение гелевой фитогенной добавки пороссятам – отъемышам, которая способствует улучшению показателей роста и усвояемости питательных веществ [272]. В то же время, водные экстракты душицы обыкновенной и розмарина в опытах на цыплятах – бройлерах повышали иммунологическую реактивность организма, балансировали микрофлору кишечника, а также улучшали продуктивные качества птицы [250]. Аналогичные свойства обнаружены и у

спиртовых – растворов растений. Добавление раствора эхинацеи пурпурной в питьевую воду цыплятам – бройлерам способствует увеличению среднесуточного прироста на 3,3 – 12,5%, а затраты корма на прирост снижаются на 5,2 – 9,2 % по сравнению с контролем [89].

В исследованиях последних лет особое внимание уделяют эфирным маслам, представляющим собой ароматические маслянистые жидкости, которые получают из растительных материалов и обладающие запахом или ароматом растения, из которого они были получены [269]. Основываясь на факте, что эфирные масла способны влиять на патогенные бактерии в организме, ряд исследователей утверждают, что тем самым они способны повышать продуктивные качества животных [255;264].

Максимальная продуктивность сельскохозяйственных животных обеспечивается только тогда, когда удовлетворены все потребности организма в биологически активных веществах, в том числе минеральных. Для компенсации их все чаще в животноводстве применяют вещества природного происхождения, такие как травертины, сапропели, цеолиты, бентонитовые глины и другие добавки, способные оказывать на организм животного стимулирующее действие [207]. Их сложный минеральный состав, в который входят оксиды кремния, алюминия, железа, кальция, натрия, калия, фосфора определяют в них сочетание адсорбционных, каталитических, детоксикационных и пролонгирующих свойств [22;60;188] Выполняя роль селективного ионообменника, бентониты способны как восполнить дефицит, так и удалить избыточное количество макро- и микроэлементов из организма, регулируя тем, самым, не только минеральный обмен, но и косвенно воздействуя на все обменные процессы организма [100].

О пользе бентонитов говорят ряд авторов [165;196]. Введение их в рацион супоросным свиноматкам оказывает положительное влияние на качество и количество полученного приплода, и развитие поросят в подсосный период. При этом, количество поросят с признаками гипотрофии

снижается в 1,8 раза, сохранность приплода повышается на 16,6%, а также увеличиваются приросты массы тела на 32,0%. Аналогичные данные получены и при скармливании бентонитовой глины в комплексе с пробиотиком, которые повышали удой у опытных коров на 6,2% [187]. О роли бентонитов говорит в своей работе и В.А. Федотов (2002). Результатами исследований установлено, что молочная продуктивность коров, получавших бентонит в количестве 0,4 кг в сутки, повышается на 8,4%, а также увеличивает содержание жира в молоке на 0,2%. При этом, рентабельность производства возрастает на 2,3 – 3,4% [203].

В последнее время отмечается значительный рост научно-практического интереса к использованию комплексных природных кормовых добавок, способствующих не только повышению продуктивности сельскохозяйственных животных, но и укреплению их здоровья [209; 202; 236]. Так, включение в рацион лактирующих коров комплексной добавки на основе подсолнечного жмыха и ячменя способствует увеличению молочной продуктивности на 7,1- 9,6%, а содержание белка в молоке у опытной группы превосходит таковые в контроле на 0,05% [206]. В то же время комплексный препарат «Хлорофитовит» на основе продукта пчеловодства и водоросли хлореллы оказывает выраженное положительное влияние на морфобиохимический состав крови, стимулирует обмен веществ, способствует повышению естественной резистентности и иммунологической реактивности организма птиц и кроликов [62].

### **1.3 Основные подходы к повышению продуктивности свиней**

В связи с интенсивным развитием свиноводства большое значение отводится правильной организации выращивания молодняка свиней, так как именно от качества выращиваемого молодняка зависит его дальнейшая продуктивность и, как следствие, экономическая эффективность [131;147(a)].

Общеизвестно, что молодняк свиней особо требователен к полноценности питания, поэтому особого внимания заслуживает проблема балансирования их рационов [59]. При недостатке питательных и биологически активных веществ поросята отстают в росте, снижается их резистентность, что приводит к значительной потере продуктивных качеств и отходу [101;126;130;149]. В настоящее время существует множество групп препаратов, которые способны прямо или косвенно повышать эффективность усвоения корма, влиять на состав микробиоценоза кишечника животных, увеличивать суточные приросты, качество продуктов убоя, а также сохранность поголовья [35;73]. К группам таких препаратов можно отнести пробиотики, антибиотики, ферменты, гормональные и тканевые средства, различные иммуномодуляторы и другие [184;200;251]. Грамотный выбор биологически активных добавок и их применение оказывает существенное влияние на уровень и направленность обмена веществ в организме свиней.

В интенсивной промышленной практике ведения свиноводства неизбежны ошибки в отдельных технологических элементах, которые являются основополагающими в возникновении иммунометаболических нарушений, снижения естественной резистентности организма и возникновении иммунодефицитов и, как следствие, снижении продуктивных качеств животных [215]. Как отмечает В.Д. Соколов (2006) стрессы и иммунодефициты стали неотъемлемой частью ведения нашего животноводства [174]. Ввиду этого, на сегодняшний день актуально и научно доказано использование иммуномодуляторов различного происхождения. Подтверждением этого является работа О.Б. Ситниковой (2015). Доказано, что применение молодняку свиней комплексного иммунометаболического препарата на основе янтарной кислоты, АСД – 2 фракции и микроэлементов корректирует обмен веществ и стимулирует иммунитет, а также купирует диарейный синдром, повышая при этом сохранность поголовья [170]. Аналогичные данные получены и при использовании комплексного иммунометаболического препарата на основе янтарной кислоты и

левамизола на поросятах – гипотрофиках. Установлено, что данный комплекс оказывает выраженную стимуляцию процессов обмена веществ, и, как следствие ускорение развития организма и устранение состояния иммунодефицита [144]. По мнению Н.В. Карагодиной (2010) [69] применение гамавита способствует увеличению живой массы свинок на 19,8%, а длины туловища на 6,5% по сравнению с контролем. Также установлено положительное влияние на морфологические и биохимические показатели крови и синтез мышечной ткани. В то же время применение Лигфола и Лигавирин в комплексной терапии рахита у поросят улучшает общее клиническое состояние, аппетит и среднесуточный привес [135]. О роли биостимуляторов говорит в своей работе и О.О. Платонова (2009). Исследованиями установлено, что внутримышечные инъекции ПС-1 и ПВ-1 поросятам в дозе 0,3 мл способны оказывать стимулирующее действие на рост и развитие животных, которое проявляется в превосходстве опытных поросят по сравнению с контрольными по массе тела и среднесуточному приросту на 11,4 кг и 30,7 г соответственно [146]. В свою очередь, применение супоросным свиноматкам иммунофана способствует повышению живой массы поросят при рождении на 8,2%, а в 21 – суточном возрасте на 12,6% [193].

В последнее время с целью получения высококачественной и экологически чистой продукции животного происхождения возрос интерес к провитаминам А – бета – каротину [74;147]. Установлено, что каротиноиды обладают рядом положительных свойств на организм, таких как адаптогенные, иммуномодулирующие, радиопротекторные и другие [241]. Доказательством вышеизложенного являются труды Е.В. Кузьминой (2007) [88], которая установила, что препарат на основе бета – каротина «Каролин» эффективен при профилактике и терапии А-гиповитаминоза животных и птицы, а также при гипотрофии поросят (Аналогичные данные получены и при включении в рацион свиноматок препаратов «Бетацинол» и «Бетавитон»). Доказано, что они повышают содержание витамина А в печени

у суточных поросят опытной группы на 70,4% по сравнению с контрольными аналогами, а также способствуют увеличению крупноплодности на 12,5% [96].

На сегодняшний день в свиноводстве в качестве альтернативы антибиотикам весьма актуальным является использование противомикробных белков – бактериоцинов [280]. В литературе имеются сведения, что они эффективны против многих патогенных штаммов кишечной палочки, включая те, что отвечают за развитие послеотъемной диареи и отечной болезни поросят [247]. Так, противомикробный пептид АЗ оказывает значительный эффект на продуктивность поросят-отъемышей, переваримость питательных веществ, морфологию кишечника, а также на кишечную и фекальную микрофлору [278;279]. Кроме того, противомикробные пептиды, выделенные из кишечника поросят-самцов Ронгчанга, повышают показатели роста поросят – отъемышей [273].

Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что для повышения сохранности и продуктивных показателей сельскохозяйственных животных предложено достаточное количество методов и средств, однако, изыскание новых, более эффективных и нетоксичных препаратов активизации обменных процессов в условиях промышленного содержания животных, остается весьма актуальным и по настоящее время.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2 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 в соответствии с тематическим планом научно-исследовательской работы кафедры.

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».

Заготовку растительного сырья осуществляли на территории Высокогорского и Лаишевского районов Республики Татарстан, а также Волжского района Республики Марий-Эл.

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» [210] «Руководством по доклиническому исследованию лекарственных средств» [124].

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 доза 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-носовой 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).

Опыты по изучению алергизирующих свойств средства ХДП осуществляли методом провокации гистаминового шока на морских свинках [29]. Были сформированы 2 группы морских свинок по 6 животных в каждой, распределенных по принципу аналогов. Средство под лабораторным шифром ХДП вводили морским свинкам внутрисердечно в дозе 2,4 мл/кг массы тела. Свинкам контрольной группы аналогично вводили стерильный физиологический раствор. Через 1 и 3 часа после введения средства ХДП животным обеих групп инъецировали подкожно 0,1% водный раствор гистамина в дозе 5 мг/кг массы тела. Реакцию оценивали по времени наступления гибели подопытных животных.

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» [210, 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:

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

где  $O_{\text{п}}$  – 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 проводились комиссионно на 14 новорожденных поросятах Крупной белой породы в условиях Сельскохозяйственного Производственного Кооператива «Стрелецкий», Одоевского района Тульской области, расположенного на территории п. Стрелецкий и 22 поросятах-сосунах породы Ландрас в ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан.

Во всех сериях опытов из общего числа поросят формировали по 2 равнозначные группы (контрольная и опытная). На вторые сутки после рождения СХПК «Стрелецкий» 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. В ООО «Агрофирма Ялтау» указанные процедуры начинали с 3 дня. 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 инъецировали испытуемое средство из расчета 0,5 мл/кг массы тела. Контрольным животным испытуемое 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 проводили в соответствии с Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [41].



### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Способ получения и химический состав комплексного средства ХДП

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

Сырье для получения средства ХДП заготавливали с учётом фаз вегетации и рекомендаций по сбору и заготовке растительного сырья. Кору деревьев собирали в начале вегетации в фазу активного сокодвижения. Сбор соцветий и травы тысячелистника осуществляли в сухую погоду в фазу активного цветения. Кору и траву тысячелистника заворачивали отдельно, друг от друга, в темную материю из хлопка и помещали в холодильник на 5-7 суток при температуре 3 – 5 °С. Затем его измельчали до размеров 0,5 – 1,5 см. Измельченное сырье помещали в колбу из термостойкого стекла, присоединяли шариковый холодильник, устанавливали под острым углом с помощью специального держателя над источником тепла и нагревали при температуре 100 – 110 °С при одновременной подаче в холодильник воды. В процессе нагревания образовывалась парогазовая смесь, которая при прохождении через холодильник превращалась в конденсат. Конденсат от каждого вида растений собирали в специальные емкости по отдельности. Затем жидкую фракцию каждого конденсата отделяли от плотной фракции и смешивали с 0,5 % искусственным желудочным соком в соотношении 1:3. Выдерживали в термостате при температуре 38 – 39 °С на протяжении 3-недель, фильтровали, доводили рН до 4,5 – 5, повторно фильтровали. Для получения конечного продукта все полученные компоненты смешивали в соотношении гидролизатов коры по 20,0 % и тысячелистника 40,0 %. Смесь гидролизатов разливали в стерильные флаконы из темного стекла, укупоривали резиновыми и алюминиевыми колпачками, стерилизовали методом тиндализации, использовали по назначению.

Из литературных источников известно, что растения, использованные для получения комплексного средства ХДП, имеет богатый химический состав, который определяет его фармакологическую активность.

**Ива белая** (*Salix álba*) – дерево семейства ивовые (рисунок 1). Достигает высоты до 20-30 м. В составе коры выделены таниды, дубильные вещества, пектины, флавоноиды нарингин-7-глюкозид, эриордиктиол – 7 – глюкозид, флавоны, полифенолы, гликозид салицин, хинин, Витамины С и РР, а также макро- и микроэлементы [172].

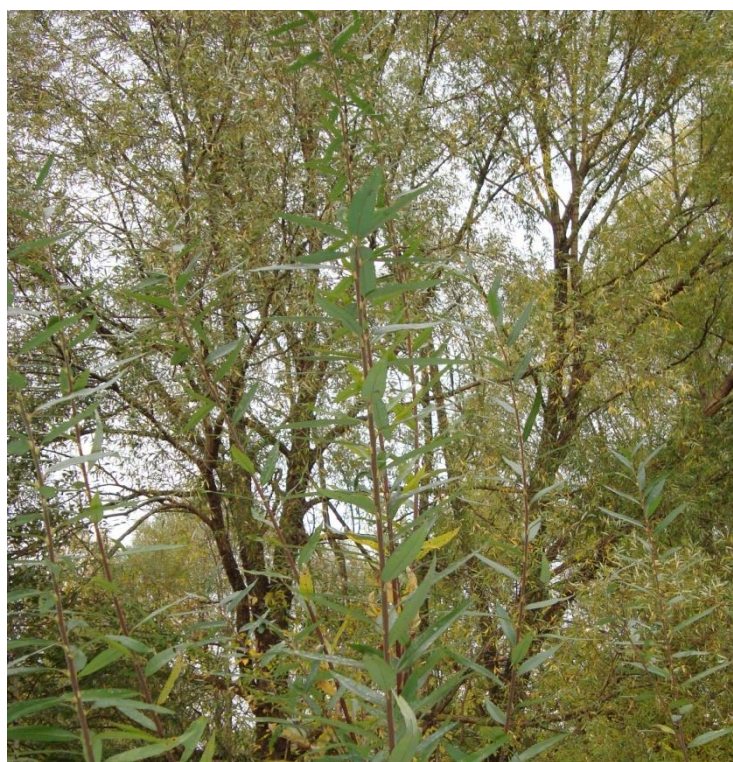


Рисунок 1 – Ива белая (*Salix alba*)

**Клен платановидный** (*Acer platanoides*) – большое дерево из семейства кленовых высотой 15-25 (до 30) м с густой шаровидной кроной (рисунок 2). У некоторых особенно мощных деревьев ствол достигает метрового диаметра. Листья супротивные, с хорошо выраженным жилкованием, длинночерешковые, в очертании округлые, 5-лопастные (реже число лопастей бывает 3 или 7), выемки между лопастями закругленные, а сами лопасти тоже имеют 3 или 5 долей, заканчивающихся остроконечно.

Химический состав. В соке содержатся органические кислоты (особенно аскорбиновая кислота). В плодах, коре, ветвях, листьях обнаружены сапонины, следы алкалоидов, дубильные вещества. Кроме того, в листьях найдены углеводы, алкалоиды, альдегиды (альфагексеновый, бетагексеновый), органические кислоты (уксусная, янтарная, фталевая), каучук, каротиноиды (альфа-, бета-каротин, ксантофилл и др.), азотсодержащие соединения (метиламин и др.), витамины С, Е, фенолкарбоновые кислоты (салициловая, галловая), флавоноиды, антоцианы, высшие жирные кислоты, липиды (фитиниллиноленат). Из семян выделено циклотолы, каучук и жирное масло [94].



Рисунок 2 – Клен платановидный (*Acer platanoides*)

**Ольха серая** (*Alnus incana*) – дерево высотой до 20 м или кустарник с узко-яйцевидной кроной и стволом диаметром до 50 см из семейства березовые (рисунок 3). Листья расположены в три ряда, яйцевидно-эллиптические или яйцевидно-округлые длиной 4-10 см, шириной 3,5-7 см, с округлой или сердцевидной основой, острой верхушкой по краям, молодые листья — густоопушены с обеих сторон, хорошо развитые — сверху гладкие, снизу опушенные, серые, черенки длиной 1-4 см, мягковолосисты.



Рисунок 3 – Ольха серая (*Alnus incana*)

**Химический состав.** В шишках ольхи серой содержатся алкалоиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, флаваноиды, жирное масло, тритерпеноиды, алифатические спирты, стероиды. Кора содержит тритерпеноиды, дубильные вещества. Листья ольхи содержат провитамин А (каротин), витамин С, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, антоцианы.

**Фармакологическое действие.** Обладает гастропротекторным, противоязвенным, противомикробным, кровоостанавливающим, потогонным, противовоспалительным, вяжущим и дезинфицирующим действием [136].

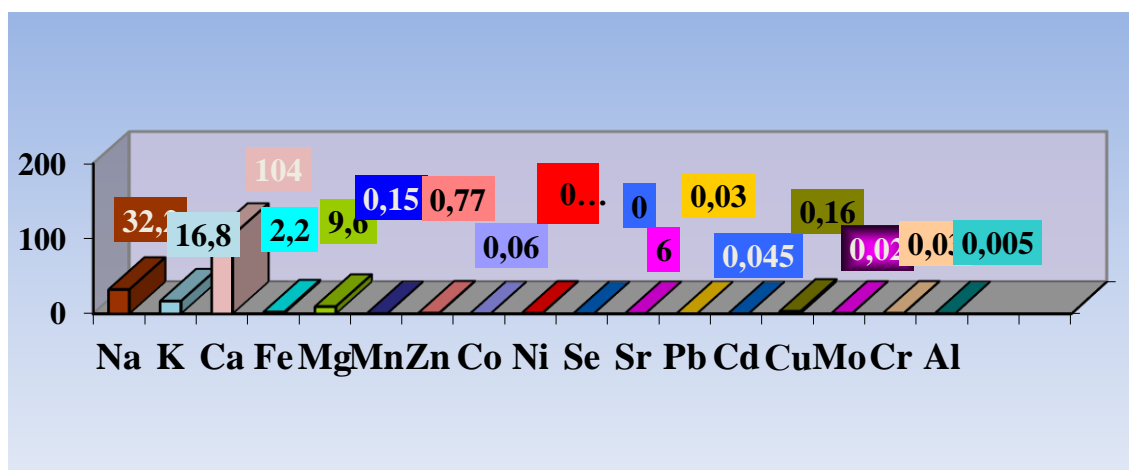
**Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*)** – относится к семейству сложноцветных (рисунок 4). В составе травы и соцветий выделены эфирное масло, которое включает в себя туйон, борнеол, цинеол, камфору, пинен, проазулен, хамазулен, кислоты (валериановую, изовалериановую, муравьиновую, аконитовую, салициловую, уксуную), витамины С и К, каротин, аминокислоты, алакноиды (ахиллеин, бетоницин, стахидрин), холин, флавоноиды, танины, аспарагин, гликозиды апигенин, ахицеон, лютеолин,

сесквитерпены, фитонциды, дубильные вещества, горечи и минеральные соли [90].



Рисунок 4 – Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*)

При определении массовой концентрации элементов в готовых к использованию жидких образцах средства ХДП посредством атомно-абсорбционного спектрометра выделены 16 макро- и микроэлементов (рисунок 5).



Примечание: Содержание Na, K, Ca и Mg в г/л, а остальных элементов в мг/л

Рисунок 5 – Элементный состав комплексного средства ХДП

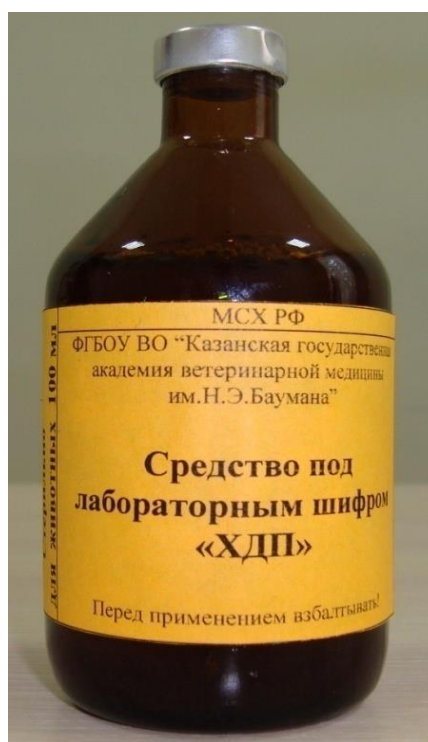


Рисунок 6 – Комплексное средство ХДП

## 3.2 Доклинические исследования безопасности средства ХДП

### 3.2.1 Определение острой токсичности на белых мышах

Первичные испытания по выявлению параметров острой токсичности были проведены с изучения отдельных компонентов комплексного средства ХДП на белых мышах. Выяснялись параметры токсичности при оральном и внутримышечном введении в максимально допустимых дозах.

В данной серии опытов использовали 60 интактных половозрелых белых мышей обоего пола, разделенных по принципу пар аналогов на две контрольные и четыре опытные группы. Контрольным животным при указанных путях однократно вводили деминерализованную стерильную воду, а мышам опытных групп аналогично продукты сухой возгонки коры клёна платановидного и ольхи серой, подвергнутых в течение трех недель кислотнo-ферментативному гидролизу. Объем вводимых жидкостей составлял 0,5 мл на каждую особь.

Результаты исследований приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы гибели животных не отмечалось ни в одной из подопытных групп. Однако надо отметить, что при введении дистиллированной воды внутрь отмечалось урежение числа дыхательных движений, малоподвижность, а при введении компонентов из растительного сырья адинамия, 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.

Таблица 1 – Изучение острой токсичности отдельных компонентов средства ХДП

Группа	Количество животных, половая принадлежность		Вводимый компонент	Способ введения	Клиническая картина	Пало
	самец	самка				
1	5	5	Дистиллированная вода	Внутрь	Урежение дыхания, ограничение подвижности	0
2	5	5	Дистиллированная вода	в/м	Беспокойство, болезненность, ограничение подвижности	0
3	5	5	Гидролизат коры клёна	Внутрь	Урежение дыхания, ограничение подвижности	0
4	5	5	Гидролизат коры клёна	в/м	Беспокойство, болезненность, не продолжительная хромота, ограничение подвижности	0
5	5	5	Гидролизат коры ольхи серой	Внутрь	Урежение дыхания, ограничение подвижности	0
6	5	5	Гидролизат коры ольхи серой	в/м	Беспокойство, болезненность, не продолжительная хромота, ограничение подвижности	0

При патологоанатомическом вскрытии подопытных мышей в конце эксперимента видимых изменений в макроструктуре органов не отмечали (рисунок 7).





Рисунок 7 – Состояние внутренних органов мыши при использовании средства ХДП внутрь (слева) и внутримышечно (справа).

### 3.2.2 Определение острой токсичности средства ХДП на белых крысах

Опыты проведены на 40 клинически здоровых беспородных белых крысах обоего пола, распределенных в 5 групп по 8 животных в каждой [114]. Крысам первой опытной группы изучаемое средство вводили per os, используя иглу с оливой на конце. Животные второй опытной группы получали средство под лабораторным шифром ХДП внутримышечно. Контрольным крысам вводили аналогично 0,9% физиологический раствор в эквивалентном количестве. Крысы пятой группы были интактными и им ничего не использовали. Испытуемые средства вводили однократно в максимально допустимых дозах. Животные находились под наблюдением в течение 14 суток, причем, в течение первых 24 часов они были под постоянным контролем

Для оценки картины острой токсичности имело значение общее состояние организма животных, динамика показаний дыхания и массы тела, изменения их в поведении, нервно-мышечная возбудимость, время наступления интоксикации, и ее характер, гибель животных. Взвешивание подопытных животных проводили непосредственно перед началом опыта и после его завершения. После завершения эксперимента, с целью макроскопического исследования картины внутренних органов, животных подвергали эвтаназии с помощью диэтилового эфира.

Установлено, что введение максимальной дозы (6,0 мл) исследуемого средства подопытным животным гибели не вызывало. Однако были отмечены некоторые изменения поведенческой активности крыс опытных групп, что особенно отчетливо прослеживалось у животных 1 опытной группы, которые получали средство ХДП внутрь. Крысы этой группы, в первые часы после интрагастрального введения разработанного нами средства забивались в уголь, прижимали брюшину к основанию клетки, выгибали спину, после чего происходило волнообразное сокращение тела от грудной части туловища к брюшной. Дыхание в первые минуты было резко замедлено, вплоть до апноэ, которое длилось 5 – 6 секунд, вслед за этим отмечали затяжной вдох. Данные изменения со стороны органов дыхания продолжались 15 – 20 минут. В последующем дыхание становилось несколько равномерным, но было достоверно ниже значений интактной группы (таблица 2). Так, к третьему часу после орального использования средства ХДП число дыхательных движений было ниже, чем у контрольных аналогов на 38,8 % при  $p \leq 0,05$ .

Во второй опытной группе, где указанное средство использовали внутримышечно, картина интоксикации была менее выражена, однако у крыс также в динамике отмечали урежение дыхания, но явления апноэ как у животных первой опытной группы отмечено не было. Крысы также забивались в угол, отказывались от корма, некоторое время сразу после инокуляции препарата были угнетены. На третий час после начала опыта

число дыхательных движений было достоверно ниже, чем у интактных аналогов на 17,2 %, но выше чем у крыс первой опытной группы на 35,3 %.

Таблица 2 – Показатели дыхания белых крыс до и после введения растительного средства под лабораторным шрифтом ХДП (n=8)

Группа	Доза, мл	Количество дыхательных движений				
		До введения	После введения, час			
			3	6	12	24
1 опытная	6,0	128,2±3,6	78,4±4,3*	105,4±4,3*	127,3±3,3	122,4±3,8
2 опытная	6,0	132,0±2,4	106,1±2,4*	127,0±3,7	135,2±4,1	131,2±3,2
1 Контрольная	6,0	130,1±2,7	118,3±4,4	132,2±5,1	127,0±5,1	126,6±4,2
2 Контрольная	6,0	127,4±3,3	131,2±2,5	130,0±3,6	125,4±3,8	132,4±3,2
Интактная	-	132,2±2,2	128,2±3,4	128,6±2,8	134,6±4,2	125,4±3,8

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

Клиническая картина у крыс обеих контрольных групп, получавших физиологический раствор как орально, так и парентерально была однотипной. Крысы обеих групп, сразу после введения изотонического раствора хлористого натрия, становились малоподвижными, также сбивались в углу в кучу. Дыхание у животных в группе с оральным введением раствора было несколько уреженным, чем в группе, где использовали средство ХДП внутримышечно. Однако разница между группами была не существенной и составила 9,8 %.

На шестой час опыта, отмечали постепенное увеличение числа дыхательных движений, однако в первой опытной группе данный показатель продолжал оставаться достоверно ниже, чем группе сравнения. При сопоставлении данного показателя в остальных группах, разницы между группами не установлено.

Спустя 12 часов после начала опыта показатели дыхания между группами были сопоставимыми и различий не имели. Отмечали

восстановление дыхания животных в опытных группах до величин интактных крыс, и они находились в пределах физиологической нормы. Они оставались подвижными, пищевая возбудимость, акт дефекации, акт мочеиспускания, рефлекс были сохранены. Волосяной покров крыс оставался чистым и блестящим. Цвет слизистых оболочек видимых участков тела, оставались без изменений. По результатам проведенного опыта среднесмертельную дозу ЛД<sub>50</sub> определить не удалось, так как гибель животных не наблюдалась.

В ходе эксперимента вели наблюдение за изменениями прироста живой массы животных, которое не выявило каких-либо принципиальных отличий между крысами опытных и контрольных групп по данному показателю.

При патологоанатомическом вскрытии умерщвленных крыс опытных и контрольных групп, по истечению 14 суток после начала опыта, с целью изучения токсического действия исследуемого средства на место введения и внутренние органы, видимых изменений в макроскопической картине не установлено. Взвешивание некоторых внутренних органов показало отсутствие различий между ними по массе в зависимости от групп (таблица 3). Масса между одноименными органами соответствовала физиологическим параметрам, приведенным в специальной литературе [192].

Таблица 3 – Показатели массы органов белых крыс при патологоанатомическом вскрытии

Показатель	Группа				
	1 опытная	2 опытная	1 контрольная	2 контрольная	Интактная
1	2	3	4	5	6
Масса тела, г	240-270	240-270	240-270	240-270	240-270
Масса органа, г					
Сердце	1,07±0,12	1,06±0,11	1,12±0,41	1,02±0,08	1,14±0,13

1	2	3	4	5	6
Легкие	2,24±0,13	2,23±0,13	2,35±0,22	2,16±0,17	2,33±0,17
Тимус	0,48±0,02	0,45±0,02	0,48±0,05	0,47±0,02	0,45±0,06
Печень	13,4±0,36	13,2±0,35	13,3±0,44	12,9±0,27	13,2±0,46
Селезенка	1,19±0,12	1,07±0,11	1,13±0,14	1,29±0,09	1,13±0,14
Почки	1,95±0,12	1,92±0,11	1,96±0,13	1,98±0,08	1,96±0,13

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

Таким образом, исследованиями установлено, что испытуемое средство под лабораторным шифром ХДП при пероральном и внутримышечном введении, в максимально допустимой дозе не приводит к гибели затравленных животных. Картина интоксикация выражена слабо и прослеживается некоторыми изменениями поведенческой активности и функционирования со стороны органов дыхания преимущественно в первые минуты и часы после использования средства животным. В связи с этим, руководствуясь классификацией Л.И. Медведь, Ю.С. Кагана, Е.И. Спыну (1968), принятой в настоящее время ВОЗ, разработанное нами средство можно отнести к группе малотоксичных веществ, и, в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 по степени токсичности к 4 классу опасности – вещества малоопасные [104].

### 3.2.3 Определение кумулятивных свойств средства ХДП

Анализ результатов токсикологических исследований, проведенных нами при изучении кумулятивных свойств, средства из растительного сырья показал, что парентеральное введение испытуемого средства не сопровождается нарушениями функций со стороны контролируемых систем и органов организма лабораторных белых крыс. В частности, ежедневное введение средства крысам опытных групп как внутримышечно, так и

подкожно не повлекло за собой изменений, сопряженных с патологической реакцией, патологическим процессом, или же состоянием, а также не привело к прекращению жизнедеятельности подопытных животных. Увеличение начальной дозы (2,4 мл/кг массы тела) в 1,5 раза, в период с 5 по 8 сутки не оказало негативных воздействий на организм подопытных животных. В последующие сроки (8-24 сутки) также не отмечали гибели крыс, как в контроле, так и в опыте (таблица 4).

Таблица 4 – Кумулятивные свойства средства из растительного сырья

Дни введения	Ежедневно вводимая доза, мл/кг	Суммарная доза за каждые 4 сут. Введения, мл/кг	Суммарная доза по периодам введения, мл/кг	Количество павших животных
1-4	2,4	9,6	9,6	0
5-8	3,6	14,4	24,0	0
9-12	5,4	21,6	45,6	0
13-16	8,1	32,4	78,0	0
17-20	12,2	48,8	126,8	0
21-24	18,2	72,8	199,6	0

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.

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

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

С учетом отсутствия гибели животных, как при выявлении кумулятивного действия, так и при изучении параметров острой токсичности

с применением максимально допустимой дозы в объеме 24,0 мл/кг массы тела животного, коэффициент кумуляции был определен как отношение суммарной дозы (199,6 мл/кг) к максимально вводимой дозе в опыте по изучению острой токсичности.

$$K_{\text{кум}} = \frac{199.6}{24.0} = 8.32$$

Таким образом, по результатам произведенных расчетов коэффициент кумуляции для белых крыс составил 8.32, что позволяет отнести средство из растительного сырья к веществам со слабовыраженной кумуляцией.

### 3.2.4 Хроническая токсичность средства ХДП

В предыдущих сериях опытов были изучены параметры острой токсичности и кумулятивные свойства комплексного средства ХДП, где установлено, что объект исследования как при использовании внутрь, так и внутримышечно не приводит к гибели подопытных животных, не обладает способностью к материальной и функциональной кумуляции. Поэтому, для более глубокого изучения общетоксических свойств средства ХДП была проведена серия опытов по определению её хронической токсичности.

Исследованиями установлено, что инъекции средства ХДП внутримышечно в области бедра не вызывало отклонений в поведенческих реакциях животных, за исключением защитного торможения двигательной активности в течение первых минут после инокуляции средства, связанной с болевой реакцией мышечных тканей конечности на введение иглы. Гибели животных ни в одной из групп не выявлено.

Взвешиванием животных в конце опыта установлено, что показатели роста и развития подопытных крыс зависели от дозы использованного средства, где наименьший прирост массы тела отмечен у животных второй опытной группы, которым использовали средство в дозе 1/5 от максимально введенной в остром опыте (таблица – 5)

Таблица 5 – Динамика массы тела крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группа	Показатель		
	Масса тела, г	Среднесуточный прирост, г	Относительный прирост, %
Исходные данные			
1 опытная	164,1±1,74		
2 опытная	166,1±1,51		
3 опытная	164,6±1,44		
Контрольная	163,5±1,90		
35 суток			
1 опытная	234,1±1,51	2,0±0,05	34,6±1,59
2 опытная	221,4±1,60*	1,58±0,06*	28,4±1,67*
3 опытная	247,4±1,41*	2,34±0,05*	39,7±1,77*
Контрольная	231,0±2,34	1,95±0,04	33,8±1,35

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

Как видно из таблицы, крысы во второй опытной группе при длительном использовании средства ХДП прибавили в массе тела 55,3 грамма, что ниже, контрольных значений на 18,1 % при  $p \leq 0,05$ . Остальные показатели роста и развития животных данной группы были также достоверно ниже, чем в контроле, где прирост массы тела в среднем за сутки составил 1,58 г, при 1,95 г в контроле. Отставание в относительном приросте массы тела крыс по группе составило на 5,4 %, чем у контрольных аналогов. О зависимости показателей массы тела животных от использованной дозы фармакологических средств свидетельствуют результаты исследований ряда авторов, изучавших влияние гепатопротектора гепрасана на птиц [175, с.113;185, с.75;249;111,с.116]. Поэтому при определении оптимальной дозы разработанных средств, согласно данным М.П. Тушнова [195], Д.Ш. Шарипова [224], необходимо придерживаться правила Arndt-Schulz'a, которое гласит: «Слабые раздражения усиливают жизнедеятельность клеток, средние – поддерживают, сильные тормозят, очень сильные – прекращают».

Наивысшие показатели интенсивности роста выявлены в третьей группе животных, где длительно использовали средство ХДП в минимальной дозе. Абсолютная масса тела крыс за весь период увеличилась на 7,1



%, среднесуточный прирост был выше контрольных значений на 0,39 г., что больше на 20,0 %, относительный прирост был также достоверно выше на 5,9 %.

Положительная динамика установлена по всем изучаемым показателям и в первой группе крыс, которым инокулировали испытуемое средство в дозе 1/10 максимально введенной в остром опыте. Однако все показатели в данной группе не имели достоверных различий по отношению к контрольным значениям.

Спустя пять дней после последней инъекции средства ХДП было произведено взятие крови для изучения его морфологического состава (таблица 6). Анализ полученных данных, после статистической обработки показал, что, все цифровые величины цельной крови крыс контрольной группы соответствовали референсным значениям, что было нами принято для сравнения с показателями опытных групп, которым использовали средство ХДП.

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 6 – 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  $p \leq 0,05$

### 3.2.5 Изучение местно-раздражающего действия средства ХДП

Изучение местно-раздражающих свойств комплексного средства ХДП в первой серии опытов проведены на беспородных белых крысах, где изучали его влияние методом накожных аппликаций.

Исследованиями установлено, что нанесение тестируемого средства на выстриженный участок кожи не сопровождалось патологическими реакциями со стороны тканей на месте аппликации. Кожа после удаления тампона была незначительно гиперемирована, но явлений отечности, болезненности, уплотнения дермы, потери эластичности и других отклонений не отмечали. Сама же эритема проходила через 20-25 минут после удаления тампона. Толщина кожной складки, как в контроле, так и в опыте были одинаковыми по величине и находились на уровне фоновых значений.

Вторая серия опытов по изучению местно-раздражающих свойств разработанного нами средства проведена на беспородных белых кроликах.

Результатами исследований установлено, что 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. Осмотром в последующие сроки также не были выявлены какие-либо отклонения со стороны изучаемых показателей глаз (рисунок 8).

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



Рисунок 8 – Реакция глаза на введение средства из растительного сырья

### 3.2.6 Изучение аллергизирующих свойств средства ХДП

Опыты по изучению аллергизирующих свойств средства ХДП осуществляли методом провокации гистаминового шока [29].

Для определения аллергизирующих свойств методом гистаминового шока были сформированы 2 группы морских свинок по 6 животных в каждой, распределенных по принципу аналогов. Средство под лабораторным шифром ХДП вводили морским свинкам внутрисердечно в дозе 2,4 мл/кг массы тела. Свинкам контрольной группы аналогично вводили стерильный физиологический раствор. Через 1 и 3 часа после введения средства ХДП животным обеих групп инъецировали подкожно 0,1% водный раствор гистамина в дозе 5 мг/кг массы тела. Реакцию оценивали по времени наступления гибели подопытных животных.

Исследованиями установлено, что введение медиатора через 1 час после превентивного применения средства ХДП в условно терапевтической дозе не влияет на время наступления гистаминового шока у животных. А

именно, как у морских свинок контрольной, так и у животных опытной групп, время наступления шока составлял от  $19,3 \pm 0,75$  до  $19,75 \pm 0,8$  минут.

Инъекция гистамина подкожно, через 3 часа после введения испытуемого средства, также не повлияла на время наступления шокового состояния у животных опытной группы. Шок, как и в контрольной группе у них наступал от 19 – до 22 минут после применения медиатора.

Гистаминовый шок приводил к гибели части животных обеих групп. Гибель животных наступала через 50 – 75 минут. В опытной группе за весь экспериментальный период в результате гистаминового шока пало 4 морские свинки, а в контрольной 5. Поведенческие реакции у животных перенесших шок восстанавливались через 4 – 5 часов после наступления у них шокового состояния.

Полученные данные указывают на то, что испытуемое средство не обладает антигистаминной активностью, так как средство ХДП не предотвращает и не ускоряет время наступления гистаминового шока и гибели животных.

### **3.2.7 Эмбриотоксические и тератогенные свойства средства ХДП**

Результаты исследований отражены в таблице 7, из которой видно, что на 20 сутки опыта в обеих группах было одинаковое число беременных крыс. Разницы между группами по количеству самок с живыми плодами, количеству живых плодов, числу желтых тел на особь и мест имплантации не отмечалось.

Число погибших яйцеклеток не имплантировавшихся в матку у контрольных самок составило 14,25 %, тогда как у аналогов из опытной группы данный показатель был ниже на 3,2 % и находился на уровне 11,01 %. Из числа имплантировавшихся яйцеклеток в процессе эмбриогенеза погибли по 10,0 % из каждой экспериментальной группы. Поэтому, рассматривая общую эмбриональную смертность, как число яйцеклеток

погибших в пред- и постимплантационный период их сумма в контрольной группе составила 23,65 и у опытных самок 20,3 % соответственно при  $p \geq 0,05$ .

Таблица 7 – 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

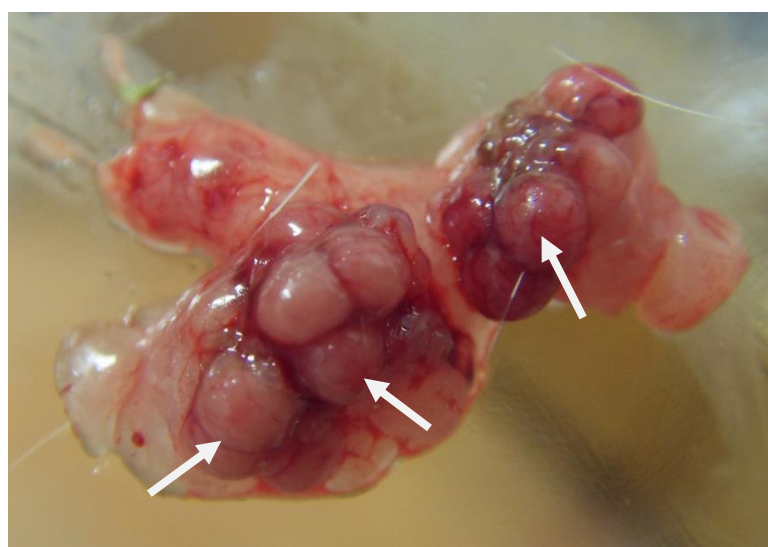


Рисунок 9 – Желтые тела (указаны стрелками)



Рисунок 10 – Плоды, извлеченные из рогов матки на 20 сутки опыта

При установлении физиологических параметров плодов, извлеченных из рогов матки установлено, что мужские и женские особи незначительно отличались как по массе, так и по краниокаудальному размеру (таблица 8).

Таблица 8 – Параметры плацент и зародышей самок белых крыс при использовании средства ХДП на 20 сутки беременности

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Масса плода, г		
- мужского пола	2,93±0,03	2,92±0,08
- женского пола	2,70±0,03	2,69±0,05
Краниокаудальный размер, мм		
- мужского пола	31,4±0,05	31,1±0,09
- женского пола	28,9±0,04	28,5±0,05
Диаметр плаценты, мм		
- мужского пола	14,5±0,33	14,54±0,30
- женского пола	13,9±0,21	14,07±0,38
Масса плаценты, г		
- мужского пола	0,52±0,02	0,53±0,02
-женского пола	0,50±0,01	0,51±0,01



Как видно из таблицы, плоды мужского пола превосходили своих сверстниц по массе тела в среднем на 8,5 %. Краниокаудальный размер у самцов в обеих группах колебался в среднем от 31,4 до 31,1 мм, тогда как у самок этот показатель составил от 28,9 до 28,5 мм, то есть ниже на 8,0 %. Плоды мужского и женского пола не имели особых различий как в диаметре, так и по массе плаценты.

Далее была продолжена работа по установлению возможных отклонений физиологического становления плодов в пренатальном периоде развития при воздействии на материнский организм средства ХДП (таблица 9).

Таблица 9 – Число и характер аномалий плодов белых крыс при использовании средства ХДП на 20 сутки беременности

Изучаемые параметры	Группа	
	Контрольная	Опытная
Общее число плодов	28	27
Количество плодов с внешними аномалиями, %	0	0
Кровоизлияния в:		
- области шеи	0	0
- головной мозг	0	0
- брюшную полость	2	2
Полнокровие:		
- сосудов тела	2	3
- 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	0
Дефект твердого нёба	0	0

Из таблицы видно, что общее число плодов у самок белых крыс, выделенных для изучения возможных аномалий по группам, составило 28 в контроле, при 27 в опыте, что количественно находилось на одинаковом уровне, причем ни в одном случае, ни в одной из подопытных групп внешние

пороки развития выявлены не были. В то же время при изучении возможных аномалий в мягких тканях было установлено, что имелись единичные случаи кровоизлияний в брюшную полость в обеих группах. Наравне с этим отмечали единичные случаи полнокровия сосудов тела и предсердий, и в одном случае был выявлен гидронефроз, что, согласно литературным данным является допустимым [192].

При изучении костной системы плодов, извлеченных из матки контрольных и опытных самок, аномалий развития их не выявлено (таблица 10).

Таблица 10 – Число и характер аномалий костной системы плодов белых крыс при использовании средства ХДП на 20 сутки беременности

Изучаемые параметры	Группа	
	Контроль	Опытная
Количество эмбрионов	27	29
Отсутствие зачатков:		
- лобной кости	0	0
- теменной кости	0	0
- височной кости	0	0
- затылочной кости	0	0
- костей предплечья	0	0
- костей кисти	0	0
- костей стопы	0	0
- ключицы	0	0
- грудины	0	0
- бедренной кости	0	0
- костей голени	0	0
- позвонков	0	0
Недоразвитие лопаток	0	0
Деформация ребер	0	0
Срастание ребер	0	0
Наличие 14 ребра	0	0
Уменьшение числа ребер	0	0
Отсутствие ребер	0	0

Исследованию было подвергнуто 27 плодов, полученных от самок контрольной группы и 29 от самок, получавших средство ХДП. Полученные

нами результаты показали, что формирование костей в период внутриутробного развития шло в физиологическом отношении полноценно. Не было ни одного случая связанных с отсутствием зачатков костей черепа. Кости плечевого пояса, передних и задних конечностей, грудины, а также позвоночник были полноценно сформированы и не имели отклонений от нормы. Уменьшение числа ребер, их отсутствие, появление лишних ребер, или патология в виде деформации не установлена.

Показатели постнатального развития отражены в таблице 11, из которой видно, что средняя продолжительность беременности по группам вне зависимости от использованных средств была одинаковой и составила 22,5 дней.

Таблица 11 – 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 сутки	10,28±0,34	10,53±0,38
- 14 сутки	16,03±0,31	16,60±0,31
- 21 сутки	26,0±0,46	25,77±0,35
- 28 сутки	39,33±0,59	39,93±0,59
Срок отлипания ушной раковины, сутки	3,18±0,15	3,38±0,13
Срок опушения, сутки	5,07±0,16	5,07±0,20
Срок прорезывания резцов, сутки	8,48±0,31	8,70±0,25
Открытие глаз, сутки	15,03±0,28	14,6±0,25
Постнатальная смертность за период наблюдения, %	0,27±0,19	0,11±0,07

Количество новорожденных крысят в среднем по группам составило по 9 детенышей в помете.

Краниокаудальный размер при рождении находился на уровне 5 см, что соответствует литературным данным [192].

Масса тела новорожденных между группами была неразличима и составила около 5 граммов на каждую особь.

Динамика роста и развития крысят показала, что физиологическое становление их происходило одинаково во всех группах. А именно, молодняк как в опыте, так и в контроле развивался равномерно. Подтверждением тому являются показатели массы тела, которые при взвешивании не имели достоверной разницы между группами как на 7-е сутки, так и на заключительном этапе (28-е сутки).

Отлипание ушной раковины происходило в сроки от 2 до 4 суток. Начиная с 4-х по 7-е сутки, молодняк постепенно покрывался волосным покровом, представленным в виде пуха. Срок прорезания резцов приходился с 6-х по 11-е сутки, что в среднем по группе составило 8,3 дня. С 13-х по 17-е сутки отмечали прозрение крысят.

Постнатальная смертность находилась в пределах физиологически допустимых значений и не имела достоверных различий между группами.

Таким образом, все изученные показатели соответствовали литературным данным и находились в пределах референсных значений [210].

Одним из основных этапов проверки любого лекарственного препарата является доклиническое изучение биологической активности веществ, которое принято разделять на фармакологические и токсикологические. Такое разделение условно, так как указанные исследования взаимосвязаны и строятся на одних и тех же принципах. Цель фармакологических исследований – определение терапевтической эффективности препарата, а также его влияния на основные анатомические и физиологические системы организма. В процессе изучения фармакодинамики вещества устанавливают не только его специфическую активность, но и возможные побочные реакции, связанные с фармакологической активностью. Действие

исследуемого препарата на здоровый и больной организм может различаться, поэтому фармакологические испытания должны проводиться на моделях соответствующих заболеваний или патологических состояний [143, с.29]. [Першин, 1971, с. 29]. Таким образом, неотъемлемой частью изучения фармакологических свойств новых лекарственных средств является проведение экспериментальной работы по моделированию как соответствующих инфекционных, так и патологических процессов. Фармакологические исследования любых химиотерапевтических препаратов имеют важное значение не только для выяснения характера возможных токсических реакции, но и для уточнения механизма действия препарата, поскольку в ряде случаев лечебное действие химиотерапевтических препаратов может складываться из специфического действия на микроорганизмы и положительного влияния на функции макроорганизма. Побочные явления часто также бывают отражением фармакологических эффектов химиотерапевтических препаратов. С учетом этого были продолжены опыты по изучению влияния средства на организм белых крыс.

### **3.3 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 сверстников (таблица 12).

Так, при анализе массы тела молодняка опытной группы на 14 сутки после введения изучаемого средства выявлена существенная разница по данному показателю в пользу крысят опытной группы. Масса тела уже на 14 сутки эксперимента была достоверно выше, чем в контроле на 7,5 %. С увеличением данного показателя разница по абсолютному приросту между группами составила 39,9 %, при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 12 – Динамика массы тела молодняка белых крыс при использовании средства ХДП

Срок исследования, сутки	Группа	Масса тела, г	Среднесуточный прирост, г	Относительный прирост за период, %
Фон	опытная	47,5±1,11		
	контрольная	49,1±1,30		
	интактная	48,5±0,97		
14	опытная	67,5±1,12*	1,44±0,04*	34,9±1,20*
	контрольная	62,0±0,99	0,99±0,05	23,9±1,45
	интактная	62,8±1,34	1,01±0,03	25,6±0,94
28	опытная	101,3±1,10*	1,90±0,03*	71,5±150*
	контрольная	85,0±0,90	1,30±0,04	53,4±2,32
	интактная	84,3±1,17	1,31±0,02	53,3±1,28
40	опытная	147,3±1,66*	2,51±0,05*	102,4±1,82*
	контрольная	123,5±1,0	1,89±0,04	86,3±2,10
	интактная	124,8±0,56	1,93±0,02	88,1±1,52

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

В последующие две недели абсолютный прирост достиг своего максимума и достоверно превышал контрольные значения на 57,2 %. На заключительном этапе исследований (40 сутки) разница между группами по данному показателю несколько уменьшилась, но в то же время у опытного молодняка его значения были выше, чем у контрольных аналогов на 13,6 %. В интактной группе показатели абсолютного прироста находились на уровне контрольных значений (рисунок 11).

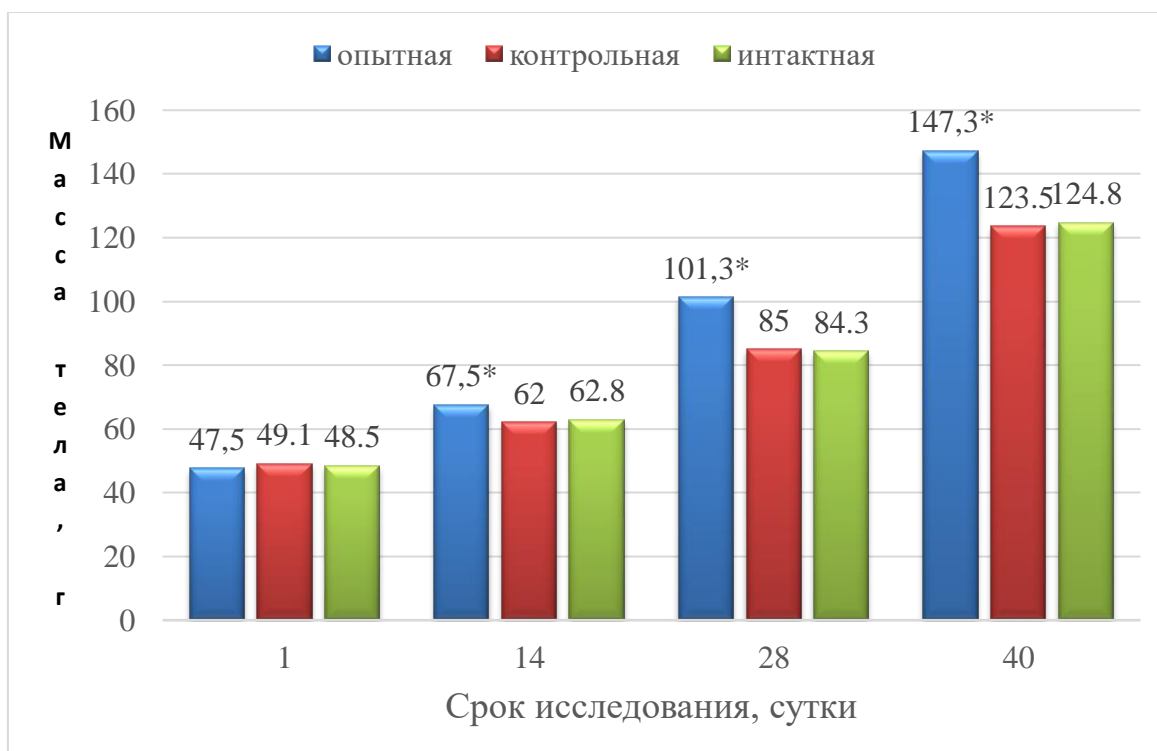


Рисунок 11 – Динамика массы тела крыс при использовании ХДП, г

Важным показателем учета интенсивности роста животного является его среднесуточный прирост. По данному показателю специалисты животноводческих отраслей судят об экономической эффективности вынашивания скота, преимущественно мясного направления. Учёт его также дает возможность ввести корректировки в рационы кормления. Учитывая важность данного показателя нами были определены его значения у крыс в динамике (рисунок 12 ).

Как видно из рисунка, значения данного показателя в опыте были достоверно выше, чем у контрольных сверстников на 14 сутки на 42,5, на 28 сутки на 45,0 и 40 сутки на 30,0 % соответственно.

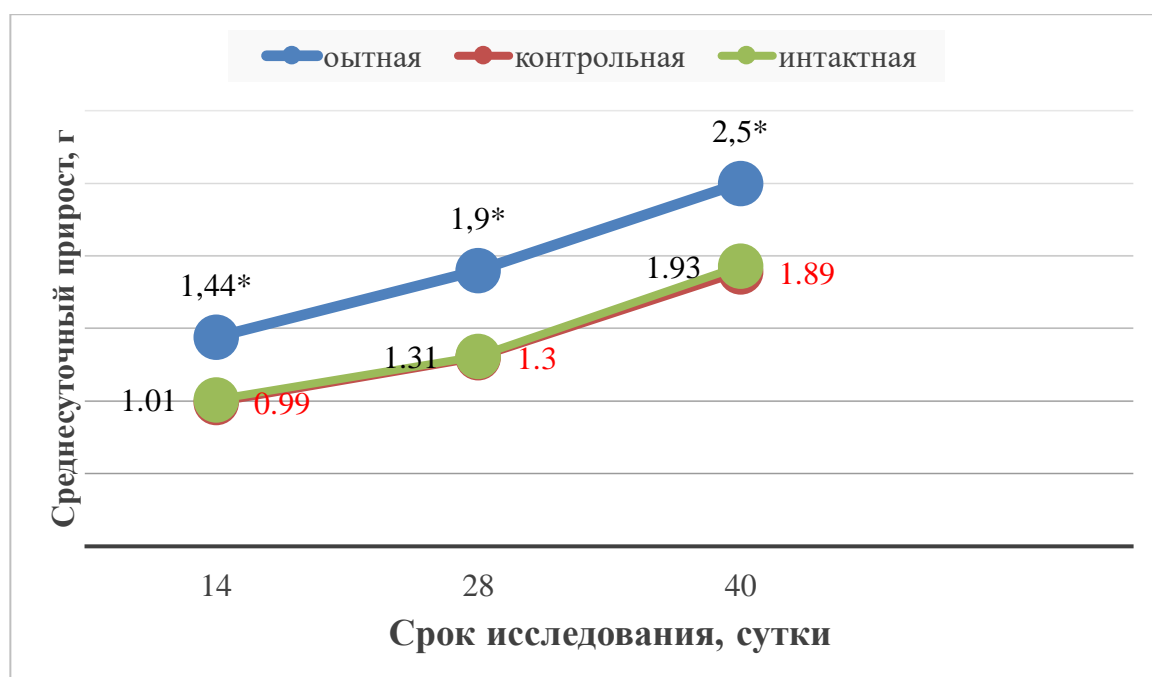


Рисунок 12 – Среднесуточный прирост, г

Для объективной оценки скорости роста животных недостаточно сведений, полученных по результатам абсолютного и среднесуточного прироста, необходим, также учет показателей относительного прироста. Из графического изображения видно, что данный показатель крысят опытной группы, которым инъецировали средство «ХДП» был достоверно выше, чем у контрольных аналогов на всем протяжении опыта (рисунок 13)

В частности, на 14 сутки его значения были выше на 9,3 %. К 28 суткам относительный прирост достиг своего максимума и составил 18,2 %, а в конце опыта его значения несколько снизились, но были выше, чем у контрольного молодняка на 14,7 % при  $p \leq 0,05$ .



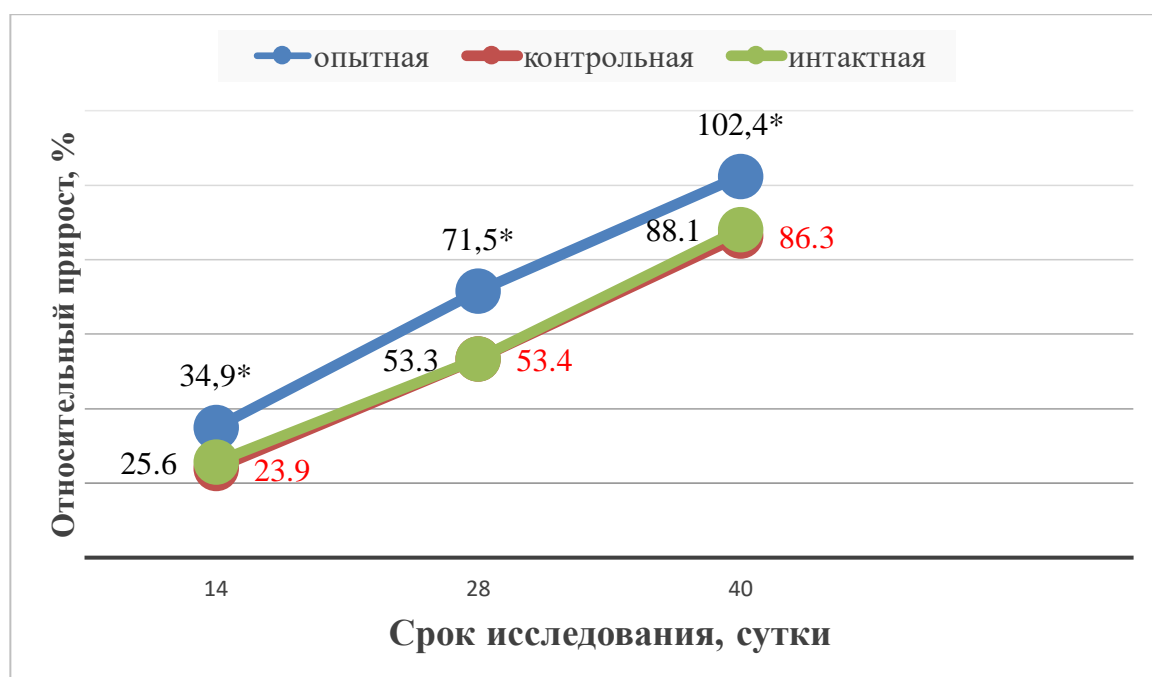


Рисунок 13 – Относительный прирост, %

Важная роль в организме теплокровных животных отводится системе крови. Кровь, являясь жидкой тканью организма, легкодоступна для клинических исследований. Кровь является внутренней средой для организма и внешней для клеток и выполняет ряд функций (дыхательную, питательную, выделительную, гуморальную, терморегуляторную, защитную и др.). Регуляторная функция крови направлена на создание и поддержание постоянства внутренней среды организма: физико-химических свойств внутри клеток и тканей, постоянства Ph, осмотического, онкотического давлений и ионного состава. Это достигается путем доставки к клеткам различных веществ и отдачи в кровь метаболитов.

Кровь доставляет гормоны, витамины, медиаторы и фармакологически активные вещества к различным органам и таким образом участвует в регуляции обмена веществ и функций организма. Поэтому, для учета уровня интенсивности обмена веществ и функциональном состоянии отдельных органов и тканей, нами было изучено влияние разработанного нами средства на морфологический состав периферической крови.

Результатами гематологических исследований установлено, что в начале опыта содержание эритроцитов, числа лейкоцитов, уровень гемоглобина, показатели гематокрита и скорости оседания эритроцитов во всех группах имели равные значения, что свидетельствует о правильности выбора животных при включении их в эксперимент не только по экстерьерным показателям, но и интерьерным (таблица 13)

Таблица 13 – Гематологические показатели белых крыс (M±m, n = 8)

Показатель	Группа		
	Контрольная	Опытная	Интактная
	Исходные данные		
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,38±0,10	5,40±0,11	5,40±0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	7,05±0,14	7,1±0,12	6,98±0,14
Гемоглобин, г/л	82,25±1,96	82,19±1,96	82,75±2,06
Гематокрит, %	41,0±0,93	40,6±0,6	40,4±0,86
СОЭ, мм/час	1,85±0,12	1,86±0,11	1,84±0,11
14 сутки			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,38±0,08	5,50±0,08	5,33±0,10
Лейкоциты, $10^9/л$	7,15±0,14	7,61±0,12	7,30±0,26
Гемоглобин, г/л	85,0±2,06	89,25±1,56	90,75±2,02
Гематокрит, %	41,0±0,9	42,1±0,82	41,5±0,7
СОЭ, мм/час	1,93±0,10	1,85±0,06	1,91±0,12
28 сутки			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,56±0,09	6,09±0,13*	5,59±0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	7,13±0,16	7,90±0,27*	7,36±0,22
Гемоглобин, г/л	90,0±1,67	97,5±1,26**	89,8±1,17
Гематокрит, %	41,9±1,19	43,8±0,63	42,9±1,06
СОЭ, мм/час	1,94±0,07	1,89±0,12	1,85±0,06
40 сутки			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,66±0,10	7,49±0,10**	6,73±0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	8,16±0,23	8,16±0,23	8,10±0,25
Гемоглобин, г/л	95,8±1,59	103,5±1,7*	96,5±2,48
Гематокрит, %	44,3±1,1	45,6±0,81	43,5±1,12
СОЭ, мм/час	1,90±0,18	1,95±0,10	1,95±0,08

Примечание: \*, \*\*, - уровни достоверности, соответственно  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ .

На 14 сутки опыта были отмечены некоторые изменения в составе цельной крови, где, несмотря на то, что число красных кровяных телец

продолжало оставаться на прежнем уровне, концентрация гемоглобина в опытной и интактной группах увеличилась на 5,0 – 6,6 % соответственно, но их разница по отношению к показателям контрольной группы была недостоверной. Гематокритное число повысилось незначительно и было достоверно не различимым по отношению к контролю. СОЭ, после внутримышечных инъекций испытуемых средств не изменилась и находилась уровне контрольных величин. Содержание лейкоцитов повысилось в крови у животных опытной группы на 6,4 % по сравнению с контрольной и на 4,2 %, чем у интактных аналогов при  $p \geq 0,05$ .

Более существенные изменения состава крови наблюдали на 28 сутки опыта, где количество эритроцитов достоверно увеличилось в крови крысят опытной группы, по отношению к контрольным значениям на 9,5 %. По отношению к аналогичному показателю интактной группы, содержание красных кровяных телец в опыте было также выше, но разница не имела достоверных различий. Концентрация гемоглобина в эритроцитах крысят опытной группы была повышена, чем у контрольных и интактных аналогов на 8,3 – 8,6 % соответственно, при  $p \leq 0,05$ . Гематокритное число увеличилось не существенно. СОЭ не претерпевала особых изменений. Число лейкоцитов продолжало увеличиваться в количественном отношении по сравнению с предыдущим сроком и по отношению к контролю. Их количество достоверно увеличилось по сравнению с контрольными показателями на 10,8. Некоторое увеличение отмечено их количества и по сравнению с аналогичными значениями интактных животных.

На заключительном этапе исследований (40 сутки) красных кровяных телец, у крысят опытной группы, которым использовали разработанные нами средство, было достоверно больше, чем у контрольных аналогов на 12,5 % и на 11,3 % соответственно, при  $p \leq 0,01$ . Уровень гемоглобина повысился во всех группах, но в опыте данный показатель был достоверно выше, чем в сравниваемых группах на 8,0 и 7,3 % соответственно. Гематокритное число повысилось во всех подопытных группах, по отношению к фоновым

показателям, находился в пределах физиологической нормы, и достоверных различий между группами не имел. СОЭ также незначительно повысилась во всех группах, по отношению к предыдущему сроку, но межгрупповых различий не установлено. По содержанию лейкоцитов отмечено равнозначное увеличение их количества во всех группах, не имея между собой достоверных различий.

Основополагающее значение для практической ветеринарии, наравне с подсчетом общего количества лейкоцитов имеет и учёт дифференцированных изменений отдельных групп лейкоцитов. Принимая во внимание данный факт нами была дана развернутая картина лейкоцитарной формулы крови подопытных животных при использовании средства по лабораторным шифром «ХДП» (таблица 14).

Расшифровка лейкограммы показала, что, как клетки гранулоцитарного ряда, так и агранулоциты в количественном отношении во все сроки исследований не имели существенных различий между группами и находились в пределах физиологических значений.

Данное обстоятельство свидетельствует об отсутствии негативного влияния изучаемых средств на оргазм белых крыс.

Таблица 14 – Лейкоцитарная формула крови крыс в динамике ( $M \pm m$ ,  $n = 8$ )

Показатель	Группа		
	Контрольная	Опытная	Интактная
1	2	3	4
	Исходные данные		
Базофилы, %	0,13±0,11	0,25±0,17	0,13±0,12
Эозинофилы, %	3,0±0,49	3,13±0,32	3,21±0,34
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,38±0,35	2,82±0,37	3,13±0,37
Нейтрофилы сегментоядерные, %	23,09±0,89	22,8±1,89	23,4±1,21
Лимфоциты, %	66,4±1,30	67,25±1,19	66,38±1,21
Моноциты, %	4,0±0,29	3,75±0,39	3,75±0,34
	14 сутки		
Базофилы, %	0±0	0±0	0,13±0,11
Эозинофилы, %	3,25±0,39	3,13±0,37	3,13±0,32

1	2	3	4
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,38±0,45	3,13±0,32	3,13±0,43
Нейтрофилы сегментоядерные, %	23,5±1,34	23,5±0,99	23,25±1,17
Лимфоциты, %	66,62±1,23	66,61±0,88	67,11±1,20
Моноциты, %	3,25±0,39	3,63±0,45	3,25±0,44
	28 сутки		
Базофилы, %	0,13±0,09	0,13±0,10	0±0
Эозинофилы, %	3,25±0,39	3,13±0,32	3,12±0,43
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,88±0,32	3,0±0,40	2,75±0,27
Нейтрофилы сегментоядерные, %	23,49±0,91	22,5±0,88	24,0±0,99
Лимфоциты, %	67,25±0,83	68,0±0,93	67,13±0,88
Моноциты, %	3,0±0,40	3,24±0,40	3,0±0,29
	40 сутки		
Базофилы, %	0,13±0,08	0±0	0,13±0,10
Эозинофилы, %	2,74±0,32	2,87±0,43	3,0±0,35
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,75±0,27	2,75±0,27	2,73±0,24
Нейтрофилы сегментоядерные, %	24,13±1,11	23,5±1,09	23,63±0,83
Лимфоциты, %	67,2±1,06	67,63±0,90	67,37±0,75
Моноциты, %	3,0±0,29	3,25±0,39	3,13±0,32

Примечание: - уровни достоверности, соответственно  $p \geq 0,05$ .

Полученные нами результаты мы склонны связать с наличием в составе сравниваемых средств комплекса физиологически активных веществ, которые оказывают на организм животного разностороннее действие. В частности, полифенолы, флавоноиды, микро и макроэлементы, входящие в состав средств обладают антиоксидантными свойствами и стимулируют кроветворение. Растения с высоким содержанием фенольных и полифенольных соединений обладают выраженной антиоксидантной способностью [1]. Между тем, по данным ряда авторов [43, с. 63-69; 198, с. 20-24] важное биологическое значение для организма имеют микроэлементы. Они являются биоактиваторами ферментов, гормонов, витаминов и тем самым участвуют в физиологических процессах.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований [111]. Автор связывает стимулирующее влияние разработанного им растительного средства Нормотрофин на рост и развитие животных с наличием в его составе важнейшего внутриклеточного биостимулятора обменных процессов – магния, и микроэлементов – железа, меди, цинка, марганца, селена, кобальта и молибдена, которые согласно данным Г.Ф. Кабирова с соавт. (2005) [66], М.П. Семененко (2011) [162], способствуют нормализации обменных процессов и увеличению прироста живой массы

### **3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА ХДП**

#### **3.4.1 Изучение влияния средства ХДП на организм поросят-сосунов в условиях Сельскохозяйственного Производственного Кооператива «Стрелецкий», Одоевского района Тульской области**

В соответствии с целью настоящей работы, исследования проведены на поросятах – сосунах крупной белой породы, начиная со 2-го дня после рождения.

Всего в эксперименте использовано 12 новорожденных поросят, разделенных на 2 группы, контрольную и опытную, по 6 животных в каждой.

Учитывая, что поросята-самцы набирают живую массу быстрее, чем самки, для чистоты эксперимента принимали во внимание их гендерную принадлежность. К тому же, для создания максимально схожих групп животных и одинакового ведения этих групп, новорожденных суточных поросят, находящихся на подсосе распределили в станках под каждой свиноматкой по принципу пар-аналогов на основании рандомизации, часть из которых в каждом станке была отнесена к контрольной, а вторая – к опытной группе.

При проведении экспериментов придерживались плана ветеринарных мероприятий предусмотренных в хозяйстве.

На вторые сутки после рождения поросётам удаляли клыки, делали инъекции железосодержащих препаратов. В этот же день молодняку первой (контрольной) группы, внутримышечно, в область шеи, вводили изотонический раствор хлорида натрия один раз в сутки, трёхкратно, с интервалом в 72 часа, в дозе 0,5 мл/кг массы тела. Поросётам опытной группы аналогичным образом инъецировали средство ХДП, один раз в сутки, трёхкратно, с интервалом в 72 часа. Повторную инъекцию ферродекстриновых препаратов делали на 8 сутки.

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

Кормление поросят осуществлялось как от свиноматки, так и специальными кормосмесями в утренние и вечерние часы.

Температурный и световой режим, влажность, фронт кормления и поения соответствовали рекомендациям предусмотренные технологическим процессом. Кроме того, при проведении эксперимента соблюдали зооветеринарные мероприятия, предусмотренные на свиноферме.

За животными вели постоянное клиническое наблюдение.

На третьи сутки жизни поросётам для профилактики железодефицитной анемии вводили препарат железа. Сразу после этого у них купировали хвосты во избежание травмирования в ходе дальнейшего роста и развития при групповом содержании их на откорме.

Для изучения влияния ХДП на темпы роста поросят, проводили взвешивание животных на 1, 7, 22, 36 и 60 сутки эксперимента.

Полученные показатели сравнивали с аналогичными данными молодняка контрольной группы. Анализ результатов проводили после каждого очередного взвешивания и подвергали статистической обработке.

Для исключения возможного негативного действия компонентов ХДП, нами была дана оценка влияния его на некоторые общеклинические показатели, такие как: температура тела, частота пульса и количество дыхательных движений. Для этого температуру тела измеряли ректально ртутным термометром, частоту пульса – по числу сердечных ударов в минуту на бедренной артерии, а количество дыханий в минуту – путем подсчета колебаний грудной клетки (акт вдоха) при спокойном состоянии животных.

Данную процедуру выполняли на следующий день после первой и последней инъекции.

Отъем поросят от матерей производили в возрасте 36 суток. Продолжительность эксперимента составила 2 месяца, в течение которого велись наблюдения за общим состоянием и динамикой роста.

Учитывая, что ХДП используется в свиноводстве впервые, с целью исключения возможных негативных последствий, со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и организма в целом, решили обратить внимание на некоторые общеклинические показатели, такие как: температура, пульс, дыхание (таблица 15).

Таблица 15 – Клинические показатели поросят при использовании ХДП (n=5)

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



Оценку возможного негативного воздействия средства на терморегуляторный центр и другие органы и ткани давали после проведения термометрии.

Термометрия – измерение температуры тела. Исследование весьма простое и доступно у поросят для получения информации методом ректального исследования. Для измерения температуры тела животных используют специальный ветеринарный термометр, который на 7-8 минут вставляют в прямую кишку, предварительно нанеся на его зауженную часть вазелин [231].

Изучая температуру тела, после использования ХДП установлено, что данный показатель оставался без изменений, как после первого, так и заключительного использования ХДП молодняку свиней внутримышечно (рисунок 14). Аналогичные данные получены и в контрольной группе поросят, которым инокулировали изотонический раствор хлорида натрия. Температура тела молодняка в обеих группах имела цифровые значения в динамике от 40,1 до 39,5°C, при референсных значениях 39,0–40,5°C и соответствовала физиологической норме.

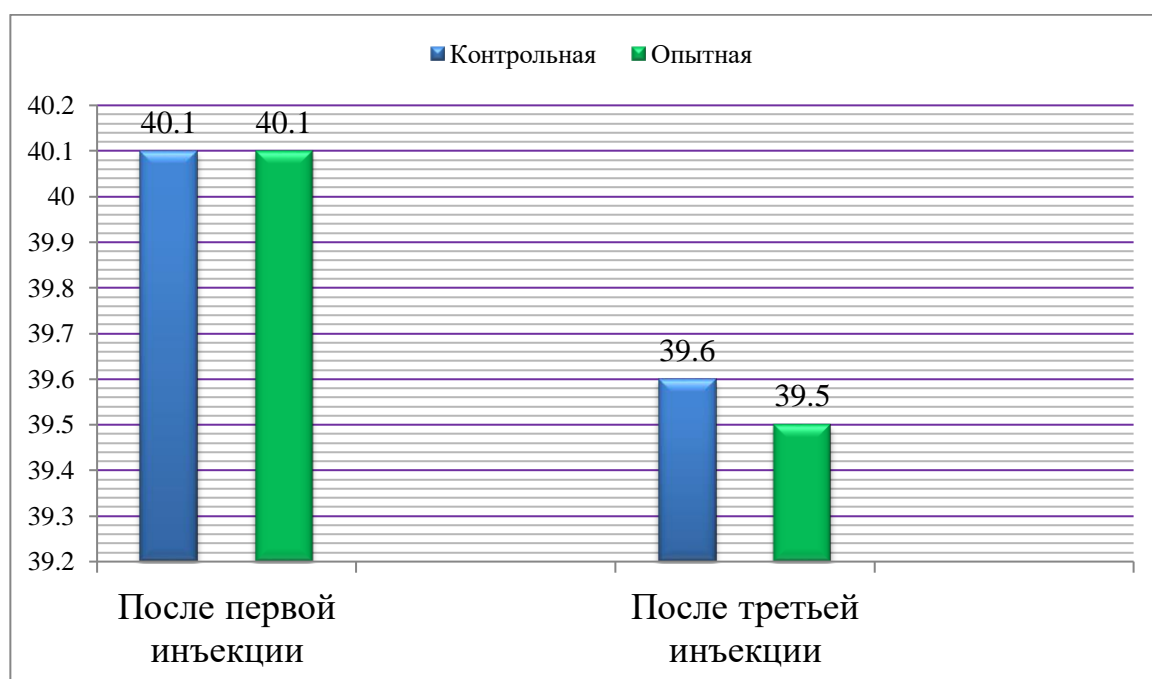


Рисунок 14 – Температура тела поросят при использовании ХДП

Оценку состояния животного и в частности влияние препарата на сердечнососудистую систему проводили по изменению пульса.

Пульс (от лат. Pulsus – удар, толчок) – толчкообразные колебания стенок артерий, связанные с сердечными циклами. В более широком смысле под пульсом понимают любые изменения в сосудистой системе, связанные с деятельностью сердца, поэтому в ветеринарии в основном исследуют артериальный пульс. Он является одним из основных и старейших биомаркеров. Его значение у взрослых свиней в минуту составляет от 60 до 80, а у более юных особей – 90 – 120. Исследования пульса проводили методом пальпации внутренней поверхности бедра, в том месте, где бедренная артерия наиболее ближе прилегает к коже. При этом после фиксации животного выжидали, чтобы оно успокоилось и через 2 – 3 минуты после этого производили подсчет числа ударов в минуту.

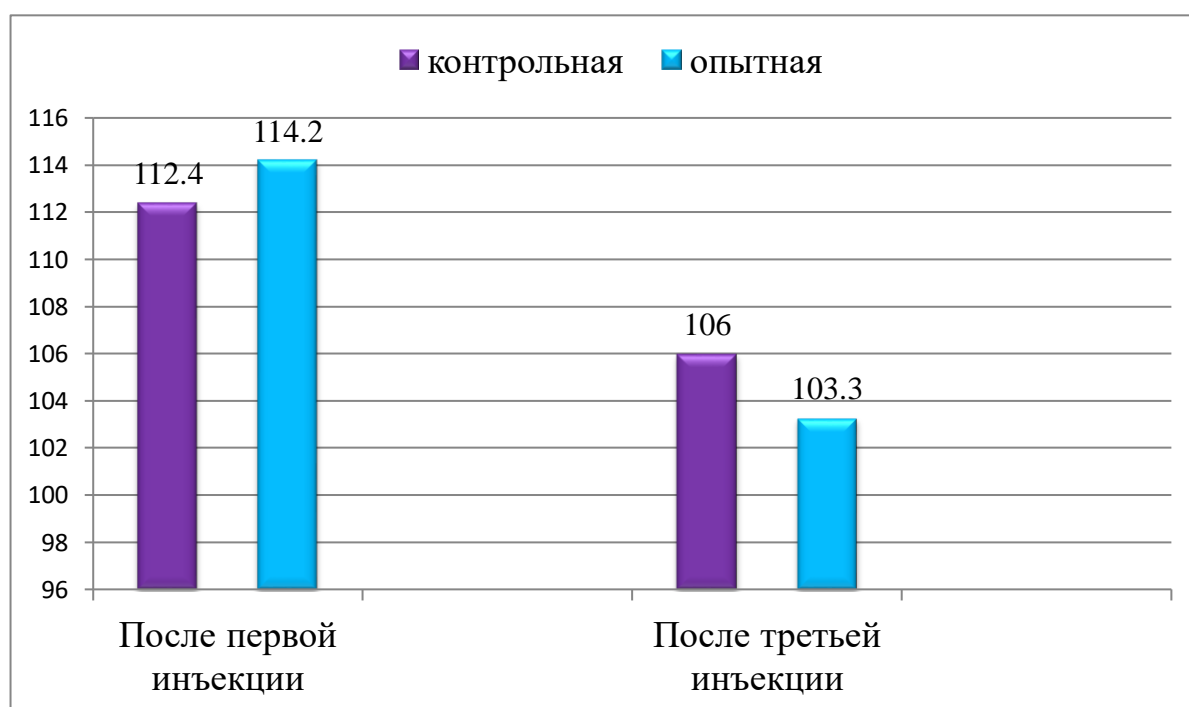


Рисунок 15 – Частота пульса поросят при использовании ХДП

Сердцебиение у поросят было учащенным, и, составило по группам после первой инъекции в опыте и контроле  $114,2 \pm 5,2$  –  $112,4 \pm 4,15$ , а после заключительного использования препарата  $103,3 \pm 6,3$  –  $106,0 \pm 6,1$  ударов в минуту соответственно, т.е. были близки к верхним границам нормы, что мы связываем с возрастом их (рисунок 15). Пульс при этом был умеренного наполнения, что характерно для здоровых животных.

Важным диагностическим тестом, характеризующим функциональную деятельность органов дыхания, является значение количества дыхательных движений.

Дыхание (лат. Respiration) – основная форма диссимиляции у животных, растений и ряда микроорганизмов жизненный цикл которых осуществляется в присутствии кислорода. Дыхание – это физиологический процесс, обеспечивающий нормальное течение метаболизма (обмена веществ и энергии) живых организмов и способствующий поддержанию гомеостаза (постоянства внутренней среды), получая из окружающей среды кислород ( $O_2$ ) и отводя в окружающую среду в газообразном состоянии некоторую часть продуктов метаболизма организма ( $CO_2$ ,  $H_2O$  и другие).

Одним из способов определения частоты дыхания является движения грудной клетки, сопровождающие акты вдоха и выдоха, поток выдыхаемого воздуха, ощущаемый ладонью при подведении его к ноздрям животного.

Число дыхательных движений в норме у поросят составляет 18-30, а взрослых свиней от 10 до 20 в минуту.

При определении данного показателя установлено, что дыхание соответствовало верхним границам нормы и составило в опыте  $25,8 \pm 1,07$  в начале и  $24,4 \pm 1,36$  в конце, у контрольных сверстников  $26,6 \pm 1,12$  в первый день инъекции и  $24,8 \pm 1,16$  после заключительной (рисунок 16). Данный показатель также как и остальные рассмотренные нами значения (температура тела, частота пульса) были у верхних референсных значений, что на наш взгляд связано с физиологией поросят раннего возраста.

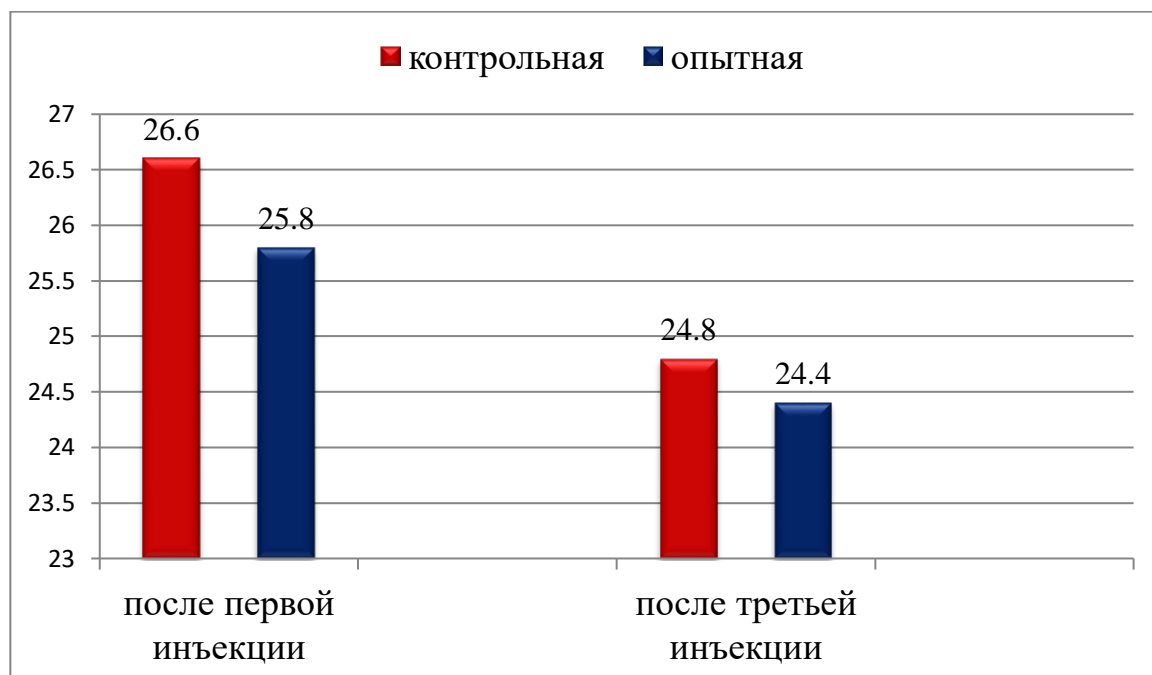


Рисунок 16 – Число дыхательных движений при использовании ХДП

Полученные данные позволяют заключить об отсутствии негативного воздействия средства ХДП на организм новорожденных поросят, что согласуется с результатами исследований проведенных коллективом авторов на лабораторных белых крысах [112].

В исследованиях нами также были изучены показатели роста и развития поросят при использовании средства ХДП.

Рост – увеличение размеров развивающегося организма. В основе роста формирующегося организма лежит непрерывное размножение клеточных элементов, способствующие увеличению их общего количества и сопровождающееся увеличением массы тела животного и его размеров.

Для учета роста животных проводят измерения, среди которых важное место отведено определению массы тела путем взвешивания. Взвешивание животных даёт исследователю определить скорость (абсолютный прирост) и интенсивность (относительный прирост) роста. Данные показатели находятся на более высоком уровне в ранние возрастные сроки, достигающие своего пика в период полного полового становления. Изучение и оценка их также

важна для внесения корректировок в рационы кормления молодняка имеющие низкие показатели роста и развития или же для направленного вмешательства в организм посредством использования стимуляторов роста. В связи с этим в животноводстве в рацион вводят различные добавки, содержащие витамины, микроэлементы, синтетические аминокислоты и ряд биологически активных веществ, оказывающих стимулирующее действие на рост животных [177].

Стимуляторы действуют длительное время без каких-либо отрицательных влияний на живой организм и обладают свойством активизировать функции организма в целом или его отдельных систем. При их помощи можно регулировать многие биохимические и физиологические процессы в организме. При этом физиологические процессы, присущие здоровому организму, сохраняются и проявляются активнее, повышается устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [80].

К числу стимуляторов можно отнести антибиотики, некоторые витамины, тканевые и другие препараты, отдельные органические и минеральные вещества. В настоящее время существуют различные стимуляторы роста: на основе органических химических веществ, на основе ферментов, поэтому получение лекарственных средств безопасных в применении и позволяющие повысить продуктивность животных остается актуальной задачей современной фармакологии.

В доклинических исследованиях на белых нелинейных крысах нами установлено ростостимулирующее влияние изучаемого средства на организм подопытных животных, поэтому большой интерес представлял его влияние на скорость роста поросят.

Исследованиями установлено, что в начале опыта масса тела поросят в обеих группах находилась на одинаковом уровне (таблица 16). На 7 сутки опыта масса тела поросят в обеих группах увеличилась и достигла 2,25 в контроле и 2,18 кг в опыте, что указывает на равнозначный рост и развитие поросят обеих групп. Среднесуточный прирост на данный срок в опыте

составил 115 г., при 130 в контроле. Относительный прирост в обеих группах имел одинаковые значения.

Таблица 16 – Показатели роста и развития поросят при использовании ХДП (n=6)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
1 сутки		
Масса тела, кг	1,52±0,29	1,50 ±0,14
7 сутки		
Масса тела, кг	2,25 ± 0,32	2,18±0,18
Среднесуточный прирост, г	130±13,56	115,0±12,2
Относительный прирост, %	38,4±3,39	37,4±4,63
22 сутки		
Масса тела, кг	5,02±0,22	5,27±1,14
Среднесуточный прирост, г	184,7±9,2	205,7±7,16
Относительный прирост, %	107,0±4,1	111,6±4,02
36 сутки		
Масса тела, кг	8,22±0,14	9,1±0,17*
Среднесуточный прирост, г	228,8±6,38	273,8±3,22*
Относительный прирост, %	137,8±3,21	143,3±2,83
60 сутки		
Масса тела, кг	15,42±0,24	18,23±0,29**
Среднесуточный прирост, г	300,0±6,7	380,7± ,4,2*
Относительный прирост, %	163,9±2,44	169,5±1,1,8
Сохранность, %	100	100

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

На 22 сутки различий по всем изучаемым показателям между группами также не установлено, однако, молодняк опытной группы, которым инокулировали средство ХДП был более активным, чем в контроле. Они чаще осуществляли подсос матери и подходили к кормушке.

На 36 сутки опыта в день отъема поросят от матерей взвешиванием установлено, что масса тела поросят опытной группы была достоверно выше,

чем у контрольных аналогов на 10,7 %, среднесуточный прирост на 19,7 %, а относительный прирост был выше на 5,5 % (при  $p \leq 0,05$ ).

В конце эксперимента разница по абсолютному приросту живой массы между группами была существенной в пользу поросят опытной группы ( $18,23 \pm 0,29$  кг.), которые достоверно превосходили своих контрольных сверстников ( $15,42 \pm 0,24$  кг) по живой массе в среднем на 2,81 кг на каждого поросенка, что дополнительно составляет 16,86 кг по группе. Среднесуточный прирост поросят опытной группы также достоверно превосходил аналогичный контрольный показатель на 27,2 %, а относительный прирост на 5,6%, но разница по данному показателю была недостоверной. Сохранность поросят в обеих группах составила 100 %.

#### **3.4.2 Изучение влияния средства ХДП на организм поросят-сосунов в условиях ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан**

Данные серии опытов проведены на 22 поросятах породы Ландрас полученных от двух свиноматок. Поросята от каждой свиноматки были распределены в 2 равноценные группы. При проведении экспериментов придерживались плана зооветеринарных мероприятий предусмотренных в хозяйстве (удаление клыков, купирование хвостов, введение железосодержащих препаратов и т.д.).

Введение средства ХДП поросятам осуществляли со 2 дня после рождения в дозе 0,5 мл/кг массы тела. Повторные инъекции делали на 5 и 8 сутки жизни.

Контрольным животным препарат не вводили. 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 ХДП в форме инъекций, развивались несколько лучше, чем контрольные аналоги.

Показатели массы тела в обеих опытных группах были выше, чем у контрольных сверстников (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика 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  $p \leq 0,05$

Как видно из таблицы начальная масса тела была на одинаковом уровне в обеих сериях опытов. В конце эксперимента масса тела в 1 опытной группе оказалась достоверно выше, чем у контрольных аналогов на 12,8 %. 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.

Во второй опытной группе наблюдали аналогичные изменения по показателям абсолютного прироста массы тела. Цифровые значения опытных поросят 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.

Значимыми индикаторами роста и резистентности животных являются количественные и качественные показатели компонентов крови [95]. Поэтому, нами, для объективной оценки всевозможных ответных реакций в



организме поросят со стороны, как самой крови, так и органов кроветворения было изучено влияние средства ХДП на морфологический состав крови (таблица 18).

Таблица 18 – Морфологический состав крови поросят при применении ХДП ( $M \pm m$ )

Группа	Показатель		
	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Гемоглобин, г/л
Норма	5,0 – 7,0	5,0 – 16,0	80,0 – 130
Контрольная 1	5,14 $\pm$ 0,66	8,9 $\pm$ 0,72	84,0 $\pm$ 1,8
Опытная 1	6,12 $\pm$ 0,18	9,2 $\pm$ 0,42	92,8 $\pm$ 2,01*
Контрольная 2	5,4 $\pm$ 0,22	9,6 $\pm$ 0,44	91,2 $\pm$ 0,42
Опытная 2	6,62 $\pm$ 0,12*	9,8 $\pm$ 0,36	102,6 $\pm$ 1,18*

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

Анализируя полученные данные, установлено, что содержание эритроцитов 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 17). По содержанию в крови лейкоцитов достоверных различий между группами не установлено (рисунок 18). В то же время концентрация гемоглобина была достоверно выше, чем в сравниваемой группе на 10,5 % (рисунок 19).

В опыте с поросятами от второй свиноматки отмечали достоверно высокое содержание в крови числа эритроцитов и гемоглобина. 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 %. Увеличение числа эритроцитов у молодняка опытной группы мы склонны связать с метаболической перестройкой организма и улучшением трофических процессов в связи с поступлением фармакологически активных веществ ХДП. Наравне с этим отмечали высокое содержание в группе и количества гемоглобина, уровень которого превышал аналогичный показатель контрольных аналогов на 12,5 %. Учитывая, что интенсивность

окислительных процессов тесно связана с уровнем гемоглобина, полученные данные позволяют предположить, что скорость обменных реакций в организме животных опытной группы была больше, чем у контрольных животных, что согласуется с данными коллектива авторов Зирук И.В. и др. [58].

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

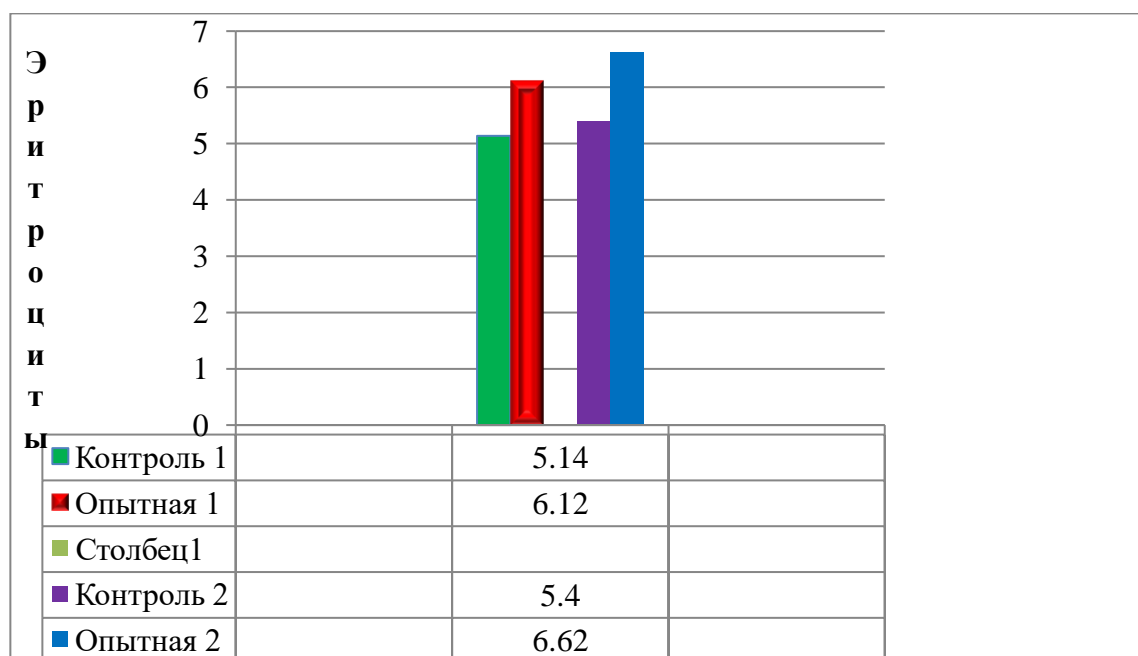


Рисунок 17 –Влияние ХДП на содержание эритроцитов крови, ( $10^{12}/л$ )

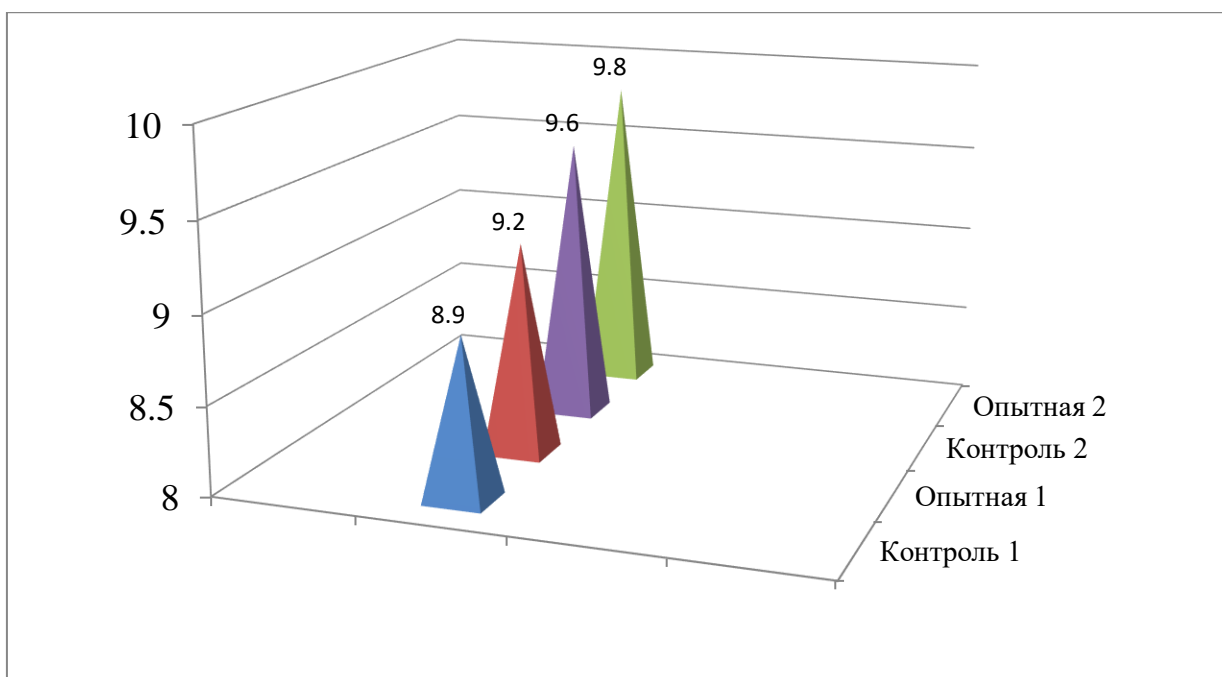


Рисунок 18 – Влияние ХДП на содержание лейкоцитов в крови, ( $10^9/l$ )

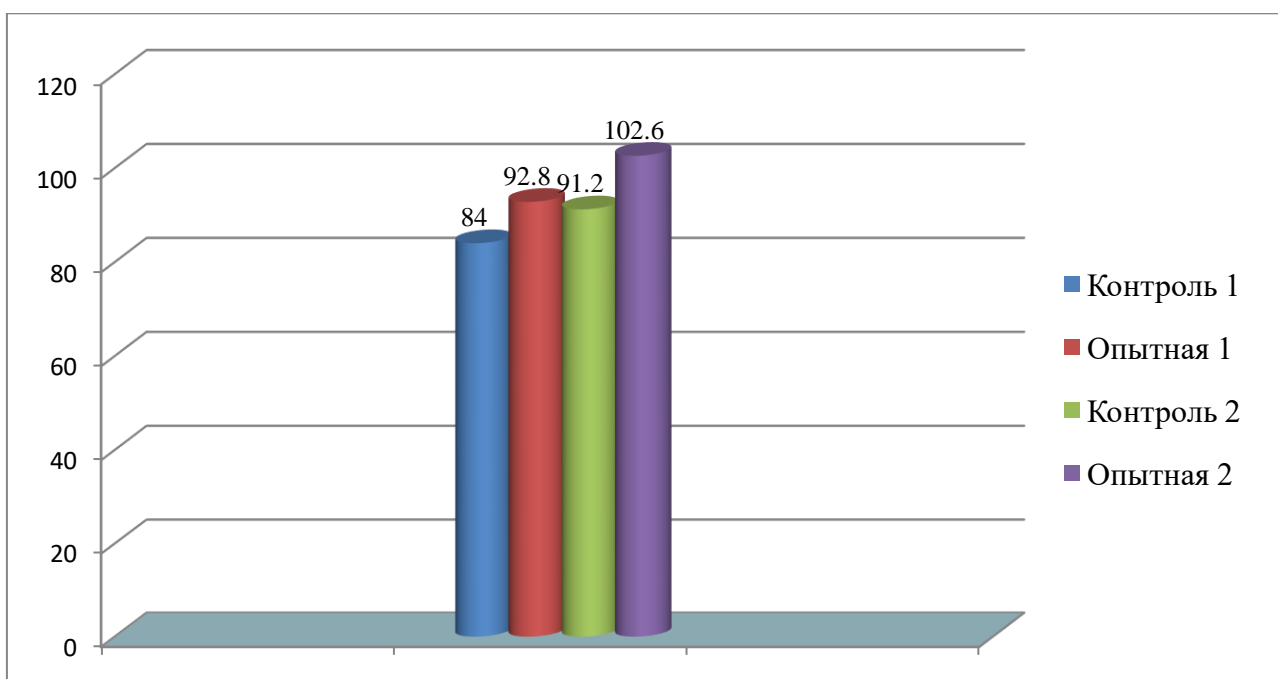


Рисунок 19 – Влияние ХДП на содержание гемоглобина в крови, (г/л)

Для оценки функционального состояния организма поросят и процессов метаболизма был проведен мониторинг биохимических показателей сыворотки крови. При этом были приняты во внимание ряд метаболитов и ферментов, что отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели биохимического состава сыворотки поросят в конце опыта

Показатель	Норма	Группа			
		Контроль-1	Опытная-1	Контроль-2	Опытная-2
Общий белок, г/л	51-70	48,4±2,12	52,2±1,38	53,5±2,26	55,6±2,18
Альбумины, г/л	22-45	36,6±0,24	37,3±0,46	39,1±0,28	42,4±0,14*
Креатинин, мкМ/л	60-170	92,7±1,66	94,1±2,14	104,2±3,16	106,6±2,88
Мочевина, мМ/л	3,0-8,0	4,2±0,42	4,8±0,22	6,2±0,37	6,6±0,44
Глюкоза, мМ/л	3,0-7,0	4,8±0,04	5,9±0,06*	5,4±0,08	6,3±0,02*
АсАТ, Е/л	20-35	42,6±0,24	44,8±0,66	39,6±1,08	41,2±0,64
АлАТ, Е/л	14-33	44,4±1,62	45,8±1,12	37,2±1,16	39,6±0,88
ЩФ, Е/л	140-200	248,0±8,25	266,8±12,1	312,2±14,1	338,6±16,3

При анализе данных биохимического состава сыворотки крови установлено, что содержание белка у контрольных поросят первой группы был ниже, чем значения нормы. В первой опытной группе его уровень был выше, чем у контрольных аналогов на 7,8 %, однако разница была не достоверной. Во второй опытной группе данный показатель был выше также, чем в сравниваемой группе, но разница была также не достоверна.

Содержание альбуминов, как в контрольных, так и в опытных группах находилось в пределах нормы, однако во второй опытной группе его значения были достоверно выше, чем у контрольных сверстников.

Креатинина в обеих опытных группах было больше, чем в контроле по первой на 1,5 % и по второй на 2,3 % не имея достоверных различий. Данный показатель также не выходил за пределы референтных значений.

Уровень мочевины в сравниваемых группах также не имел явно выраженных отличий между группами и не укладывался в пределы нормы.

Содержание глюкозы в опыте было выше, чем в контроле по первой группе на 22,9 % и по второй на 16,7% при  $p \leq 0,05$ .

Активность трансаминаз была выше, чем референтные показатели во всех подопытных группах. Установлено более высокое содержание в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы у поросят опытных групп, по сравнению с контролем. По первой опытной группе на 5,2 % и по второй на 4,0 % соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Уровень аланинаминотрансферазы также был выше, чем в контроле в обеих опытных группах на 3,2 % и 6,5 % соответственно. Данный показатель во всех подопытных группах был выше, чем допустимые значения.

Щелочная фосфатаза во всех подопытных группах была выше нормы, однако в опыте её уровень был выше, чем в контроле по первой и второй группам на 7,6 и 8,5 % при  $p \leq 0,05$ .

Таким образом, полученные данные в определенной степени характеризуют интенсивность обменных процессов, особенно в группах животных, которым использовали разработанное средство ХДП. В частности, усиление активности ферментов АсАТ и АлАТ участвующих в синтетических процессах напрямую характеризуют интенсификацию роста молодняка свиней. Данные фермента наравне с креатинином и мочевиной также указывают на уровень белкового обмена, содержание которого находится в пределах низких границ нормы.

### 3.5 Экономическая эффективность

Экономическую эффективность рассчитывали по результатам, полученным при использовании комплексного средства ХДП новорожденным поросятам в условиях ООО «Агрофирма Ялтау» Лениногорского района Республики Татарстан. Расчеты экономической эффективности проведены по методике И.Н. Никитина (2006) [132 (а)]. Расчеты по формулам:

$\text{Э} = (M_o * D_n * \Pi)$ , где:

Э – экономический эффект (в рублях);

$M_o$  – число животных в опытной группе;

$D_{п}$  – продукция, полученная на 1 животное после использования средства ХДП;

$C$  – цена реализации единицы продукции (в рублях);

При вычислении экономической эффективности на рубль затрат ( $\mathcal{E}_p$ ) использовали формулу:  $\mathcal{E}_p = \mathcal{E} : Z_v$ , где:

$Z_v$  – стоимость израсходованного препарата (руб.).

Экономическая эффективность проведенных расчетов представлена в таблице 20.

Расчеты проведены с учетом цен на продукцию свиноводства и стоимости комплексного средства ХДП.

Таблица 20 – Показатели экономической эффективности при использовании средства ХДП

Показатель	Группа	
	1 опытная	2 опытная
Количество животных	5	6
Дополнительная продукция, кг	12,0	15,6
Цена реализации единицы продукции, руб.	187,5	187,5
Экономический эффект, руб.	2250,0	2925,0
Затраты на профилактические мероприятия, руб.	350,46	463,54
Экономическая эффективность на рубль затрат, руб.	6,42	6,31

Как видно из таблицы при использовании средства ХДП получено продукции по первой группе 12,0 кг и по второй – 15,6 кг. Цена за реализацию единицу продукции в обеих группах составила 187,5 рублей. Экономический эффект по первой группе составила 2250,0 и по второй 2925 рублей. Затраты на профилактические мероприятия составили при каждом

ветеринарном вмешательстве по первой группе 350,46 рублей и по второй 463,54 рубля.

Таким образом, при расчете экономической эффективности по результатам проведенных мероприятий 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 копеек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать следующие

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 пороссятам-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 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, начиная с второго-третьего дня жизни, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

РФ – Российская Федерация

КМ РТ – Кабинет Министров Республики Татарстан

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

КГАВМ – Казанская государственная академия ветеринарной медицины

ГАУ – Государственный аграрный университет

БАВ – биологически активные вещества

ХДП – лабораторный шифр разработанного средства

ООО – общество с ограниченной ответственностью

СХПК – сельскохозяйственный производственный кооператив

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

Е/л – единиц/литр

мкМ/л – микромоль /литр

мм/л – миллимоль/литр (единица молярности)

рН – водородный показатель

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

в/м – внутримышечно

г – грамм

кг – килограмм

мл – миллилитр

мм – миллиметр

см – сантиметр

сут. – сутки

руб. - рубль

ч – час

лат. – латинское

LD<sub>50</sub> – доза вещества вызывающая гибель 50 % подопытных животных

n – число животных в группе

др. – другие

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллин, И.Ф. Экспрессная оценка антиоксидантной активности растительного сырья / И.Ф. Абдуллин, Н.Н. Чернышева, Е.Н. Турова и др. // Сырье и упаковка. – 2002. - № 98 (28). – С. 24-26.
2. Абилов Б.Т. Использование отходов подсолнечника в рационах откормочного молодняка крупного рогатого скота / Б.Т. Абилов, П.Г. Крючков, Н.М. Джафаров /Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2004. – Т2. №2 – 2. – С. 28 – 30.
3. Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. – 116 с.
4. Алимов, А.М. Влияние «Винивет» на продуктивность и качество продукции птицеводства /А.М. Алимов, М.Ш. Алиев, Л.Т. Ахметова, Ж.Ж. Сибэгатуллин, И.А. Егоров // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 212. – С. 245-252.
5. Антипов, В.А. Применение 100olysaccharides100их100 препарата ДАФС-25 в животноводстве / В.А. Антипов, Т.Н. Родионова, Т.С. Терещенко // Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных: мат. Междунар. Науч.-практ. конф. 21- 23 сентября 2004 г. – Воронеж: Воронежский госуниверситет, 2004. – С. 159- 161.
6. Артемова, А. Мед исцеляющий и омолаживающий /А. Артемова. – М.: Диля, 2004. – 160 с.
7. Бакиров, А.Б. Композиционные формы с продуктами пчеловодства, их влияние на продуктивные свойства и показатели резистентности организма животных: дис... канд. биол. наук: 06.02.04 /Бакиров Альберт Абдулхакович. – Уфа, 2000. – 131 с.

8. Бакирова, Г.Х. Иммуноморфологические реакции в организме животных под влиянием медовых композиций с лекарственными растениями: дис... канд. биол. наук: 16.00.02 /Бакирова Гульфира Хатмутдиновна. – Уфа, 2005. – 139 с.
9. Балакирев, Н.А. Природные адсорбенты в рационах пушных зверей / Н.А. Балакирев, В.С. Снытко // Зоотехния. – 2001. - № 2. – С. 22-23.  
Бассет Р. Секрет действия «Орего-Стим» //Животноводство России. – 2001. - № 12. – С. 20.
10. Бачинская В.М. Ветеринарно-санитарная оценка мяса цыплят-бройлеров при применении белкового гидролизатаабиопептида / В.М. Бачинская, А.А. Дельцов // Журнал Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. – 2017. – С. 278-283.
11. Бельков, Г.И. Влияние мультиэнзимных ферментных препаратов на мясную продуктивность свиней / Г. И. Бельков // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2018. – №2(70). – С. 233 – 235.
12. Берестов, В. А. Применение белковых гидролизатов в ветеринарии / В. А. Берестов, К. Койчев, К. К. Мовсум-Заде, И. А. Попдимитров; Пер. с болг. Г.Н. Мирошниченко; под ред. К. К. Мовсум-Заде. – М.: «Колос». – 1978. – 207с.
13. Блинова, О.А.Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения: дис...д-ра фармацевтических наук: 15.00.01 /Блинова Ольга Алексеевна. – Пермь, 2009. – 329 с.
14. Бурдашкина, В. Селенопиран улучшает качество мяса / В. Бурдашкина // Животноводство России. – 2011. – № 4. – С. 5.
15. Буцик, Ю.В. Скрининг штаммов микроорганизмов рода *Vac.*, перспективных для создания пробиотиков / Ю.В. Буцик, А.Г. Кощаев, А.О. Бадякина и др. // Матер. 4 междуна. Конф. «Актуальные проблемы биологии в животноводстве».– Боровск, 2006.- С. 292.

16. Ваниева, Б.А. Полнорационный комбикорм, обогащенный кормовой добавкой «Гидролактив» и антиоксидантом «Эпофен» повышает продуктивность цыплят-бройлеров. / Б.А. Гайнулина, И.Д. Тменов. // Известия Горского Государственного аграрного университета. – 2013. – № 3. – С. 90-95.

17. Великанов, В.И. Изучение некоторых показателей естественной резистентности новорожденных телят после применения препарата «Полиоксидоний» в антенатальный период / В.И. Великанов, А.В. Кляпнев, Л.В. Харитонов, С.С. Терентьев, Е.А. Елизарова, Г.Д. Тушина // Журнал «Иппология и ветеринария». – 2017. - № 2 (24). – С. 20-29.

18. Виноградова, Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А. Виноградова, Б.Н. Гажев, В.М. Виноградов, В.К. Мартынов. – М.; СПб.: Нева, Олма-Пресс, Валери СПД, 1998. – 640 с.

19. Вишневец, А. В. Влияние ферментной кормовой добавки «Фекорд У4» на качество свинины / А. В. Вишневец // Ветеринарная медицина Беларуси. -2003. - № 1. – С. 31-32.

20. Вяйзенен, Г. Н. Влияние скармливания кормовых добавок лактирующим коровам при раздое на продуктивность / Г. Н. Вяйзенен // Главный зоотехник. – 2015. - № 4. – С. 27-33.

21. Вяйзенен, Г.Н. Эффективность выращивания цыплят кросса «Росс – 508» и «Хаббард» / Г.Н. Вяйзенен, Н.В. Попова // Кормление птицы. – 2012. - №8. – С.44 – 54.

22. Гамко, Л.Н. Скармливание коровам кормосмесей с добавлением цеолита/ Л.Н. Гамко, В.Е. Подольников, Д.А. Сазонкин /Аграрная наука. - 2007. - №12. – С. 21-22.

23. Гарнов, И.О. Пихтовые экстракты как средство повышения физиологических резервов организма / И.О. Гарнов, А.В. Кучин, Н.К. Мазина [и др.] // Известия Коми НЦ Ур О РАН. – 2014. – №3 (19) – С.44-52.

24. Гасанов, А.С. Иммунологический статус индеек после применения препарата «Ферсел» / А.С. Гасанов, Б.Ф. Тамимдаров, А.Р. Газеев // Ученые записки КГАВМ . – 2012. – Т. 2011. – С. 237 – 244.
25. Гафарова, А.З. Влияние тимо- и лиенолизата на клинико-гематологические и иммунобиологические показатели крыс // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. Казан, 2003. Т. 175. С. 45-52.
26. Гафарова, А.З. Влияние тимоллизата и лиенолизата на иммунный статус животных: дис... канд. ветер. наук: 16.00.02 / Гафарова Алсу Зуфаровна. – Казань, 2003. – 164 с.
27. Генес, С.Г. Лизаты и лизатотерапия / С.Г. Генес, В.Я. Данилевский, Л.Л. Клаф и др. // Под общей редакцией С.Г. Генеса. – Часть 2. – Харьков, 1936. – 193 с.
28. Гертман, А.М. Фармакокоррекция обменных процессов в организме высокопродуктивных коров / А.М. Гертман, Т.С. Самсонова// Аграрный вестник Урала. – 2012. - №5(97). – С. 29-32.
29. Гершанович, М.Л. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / М.Л. Гершанович и др. – М.: Медицина. – 1954. – С. 26-28.
30. Головкин, Б.Н. Параллели фитохимии с химией животных организмов / Б.Н. Головкин // Бюллетень главного ботанического сада РАН. – 2012. –Т. 198. - № 1. – С. 69-70.
31. Голыщенко, В.В. Лекарственные растения в комплексной терапии молодняка при респираторных болезнях // Ветеринария. – 1989. – № 5. – С. 11-15.
32. Горковенко, Л.Г. Эффективность использования пробиотиков «Бацелл» и «Моноспорин» в рационах коров и телят / Л.Г. Горковенко, А.Е. Чиков, Н.А. Омельченко, Н.А. Пышманцева // Зоотехния. – 2011. – № 3. – С. 13-14.
33. Горлов, И.Ф. Эффективные кормовые добавки для лактирующих коров / И. Горлов // Комбикорма. – 2007. - № 8. – С. 86 – 87.

34. Грим, Р.Е. Минералогия и практическое использование глин /Р.Е. Грим.- Перевод с англ. – Мир, Москва, 1967. – 510 с.
35. Грозина, А.А. Состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у цыплят-бройлеров при воздействии пробиотика и антибиотика (по данным T-RFLP-RT-PCR) / А.А. Грозина // Сельскохозяйственная биология.- 2014.- №6.-С.46-58.
36. Данилова, Н.В. Продуктивное действие кормов при использовании ферментных препаратов в кормлении свиней / Н.В. Данилова, А.Ю. Лаврентьев // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2017. - № 6 (68). – С. 189 – 191.
37. Даричева, Н.Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине: монография / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. – ФГОУ ВПО «Ульяновская сельскохозяйственная академия», 2011. – 168 с.
38. Даричева, Н.Н. Тканевой фетальный препарат из плодов свиньи «Суифет» его изготовление и применение в ветеринарии / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев // Мат. Всеросс. Науч.-практич. конф. – Ульяновск. – 2009. – С. 74-76.
39. Диких, А.А. Пищевая ценность мяса птицы, получавших кормовую добавку «Микофикс». / А.А. Диких, М.В. Заболотных // Омский научный вестник. – 2013. - № 1. – С. 216-218.
40. Дикусаров, В.Г. Интенсификация производства свинины и улучшение её качества за счет оптимизации факторов кормления: автореф. дис.... докт. с/х наук /Дикусаров Вячеслав Геннадьевич. – Кинель, 2010. - 40 с.
41. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012. – 48 с.
42. Драганов, И.Ф. Влияние мультиферментного препарата на обмен веществ и продуктивность у цыплят-бройлеров /И.Ф. Драганов, Г.Ш.



Рабданова // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. - № 3. – С. 105-113.

43. Евдокимов, П.Д. Витамины, микроэлементы, биостимуляторы и антибиотики в животноводстве и ветеринарии / П.Д.Евдокимов, В.И. Артемьев // Лениздат, 1974. – 215 с.

44. Егоров, И. Научные основы использования кормов в промышленном птицеводстве / И. Егоров // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2006. - № 8. – С. 67-68.

45. Егоров, И. О тенденциях в кормлении мясных кур / И. Егоров, Н. Топорков // Птицеводство. – 2007. - №6. – С.54- 56.

46. Егоров, И. Растительная кормовая добавка Биостронг 510 для бройлеров / И. Егоров, Т. Егорова, Б. Розанов // Птицеводство. – 2012. -№ 1. – С. 17 – 20.

47. Ездаков, Н.В. Применение ферментных препаратов в животноводстве / Н.В. Ездаков. – М.: Колос, 1976. – 224 с.

48. 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.

49. Епифанов, В. Г. Влияние белковой кормовой добавки Белкофф-М на качество молока коров чёрно-пёстрой породы / В. Г. Епифанов, Г. А. Симонов, В. С. Зотеев, А. Е. Заикин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2014. - № 6 (50). – С.102-104.

50. Епифанов, В. Г. Эффективность использования кормовой добавки Белкофф-М в рационах высокопродуктивных коров / В. Г. Епифанов, В. С. Зотеев, Г. А. Симонов [и др.] // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. - № 1. – С. 102-105.

51. Есауленко, Н.Н. Эффективность использования пробиотика «Споротермин» в рационах для телок: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.08. / Есауленко Николай Николаевич . – Владикавказ.- 2015. – 118 с.

52. Жолобова, И. С. Получение функциональной кормовой добавки на основе бентонитовых глин и каротинсодержащего сырья / И. С. Жолобова, С. Б. Хусид, М. П. Семененко, Ю. А. Лопатина// Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2014. – № 96 (02). – С.836–846.

53. Захарова, С.А. Влияние тимоллизата на некоторые клинико-гематологические показатели серебристо-черных лисят при однократном введении /С.А. Захарова // 2-я Респ. Науч. Конф. Молодых ученых и специалистов: тезисы докладов. Казань, 1996. – С. 25.)

54. Земсков, А.М. Иммуностимулирующие действие РНК/ А.М. Земсков// Актуальные вопросы иммунологии. – М. – 1991. Т.1. – С. 29-30.

55. Зиганшина Ю.С., Ф.А. Медетханов, Аладышкин А.С., Шарипов Д.Ш., Влияние тимоллизата на гематологические показатели поросят (статья) Материалы Респ. Научно-производственной конф. По актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. Казань, 1996 г. – с. 123.

56. Зиганшина Ю.С., Шарипов Д.Ш. К оценке профилактической и лечебной эффективности тимоллизата при экспериментальном иммунодефицитном состоянии у белых крыс. Проблемы инфекционной и незаразной патологии с.-х. животных. Материалы Всероссийской научно-методической конференции по патологической анатомии с.-х. животных. Г. Казань, 1998 г. – с.112-114.

57. Зиганшина, Ю. С. Иммунодефицитные состояния, их профилактика и лечение тимоллизатом: дис. ... канд. 10601y. наук: 16.00.02 / Зиганшина Юлия Сабировна. – Казань, 1998. – 180 с.

58. Зирук И.В. Основные морфологические показатели крови свиней при использовании аспарагинатов, а также новых стимулирующих средств (тканевого препарата, седимина и фракций ЭХАВ) / Зирук И.В., Салаутин В.В., Чечеткина Е.О. и др. [http://www.kubanvet.ru/journal\\_n2\\_1211.html](http://www.kubanvet.ru/journal_n2_1211.html) .

59. Злепкин, В.А. Продуктивность и физиологические показатели молодняка свиней на откорме при использовании в рационах бишофита и

премиксов: автореф. дис. канд .биол. наук/ Залепкин Владислав Алексеевич. – Волгоград. – 2001. – 22 с.

60. Зотеев, В.С. Эффективность использования природных сорбентов в рационах высокопродуктивных коров / В.С. Зотеев, М.П. Кирилов // Известия ФГОУ ВПО СГСХА. – 2006. - №2. – С. 62 – 65.

61. Зухрабов, М.Г. Состояние минерального обмена у высокопродуктивных коров: монография /М.Г. Зухрабов, С.Р. Юсупов, З.М. Зухрабова. – Казань: Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2011. – 110 с.

62. Зухрабова, Л. М. Фармако-токсикологическая оценка «хлорофитовит» и обоснование его применения для птиц и кроликов: дис. ... канд. биол. наук: 06.02.03 / Зухрабова Лиана Мирзабековна. – Казань, 2015. – 146 с.

63. Игнатович, Л. С. Перспективные методы повышения продуктивности кур-несушек и качества производимой продукции в условиях Магаданской области / Л.С. // Дальневосточный аграрный вестник. – 2013. – № 4. – с. 25- 28.

64. Игнатович, Л.А. Компонентные кормовые добавки на основе травяной муки в рационах кур-несушек Л.А. Игнатович // Птица и птицепродукты. – 2015. – №3. – С. 31.

65. Идиатуллин, Ф.И. Природные минеральные ресурсы в системе оптимизации питания животных и повышения их продуктивности в Республике Татарстан: автореф. дис. д-ра биол. наук: 06.02.02 / Идиатуллин Фарук Исламович. – Ульяновск. 2002., - 45 с.

66. Кабиров, Г.Ф. Использование хелатных форм микроэлементов в животноводстве: монография / Г.Ф. Кабиров, Г.П. Логинов, Н.З. Хазипов. – Казань: издательство ФГОУ ВПО «КГАВМ», 2005. – 298 с.

67. Кавтрашвили, А. Обмен воды и потребность в ней птицы / А. Кавтрашвили// Птицеводство. – 2012. - №7. – С. 13 – 17

68. Кальницкий, Б.Д. Минеральные вещества в кормлении животных / Б.Д. Кальницкий. – JL: Агропромиздат. – 1985. – 207 с.
69. Карагодина, Н.В. Сравнительная оценка использования различных биостимуляторов в свиноводстве: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.10 / Карагодина Нелли Владимировна. – пос.Персиановка, 2013. – 178с.
70. Кармацких, Ю. А. Использование бентонита Зырянского месторождения в животноводстве и птицеводстве: дис... д-ра с.-х. наук: 06.02.02 / Кармацких Юлия Анатольевна. – Курган, 2009. – 404 с.
71. Карпеев, А.А. Очерки истории фитотерапии /А.А. Карпеев // Традиционная медицина. – 2012. - № 2. – С. 51-58.
72. Карпеня, М.М. Органический селен в кормлении племенных бычков / М.М. Карпеня, Ю.В. Шамин // Ученые записки. –Витебск. – 2009. – Т.45 – Ч2. – С. 69 – 73
73. Кирилов, М.П. Препараты биологически активных веществ нового поколения в составе комбикормов для сельскохозяйственных животных / М.П. Кирилов [и др.] // Материалы науч.- практ. конференции «Прошлое, настоящее и будущее зоотехнической науки». – Дубровицы, 2004.- Т.3.- С. 300-305.
74. Кислухина, О.В. Витаминные комплексы из растительного сырья. М.; Дели принт, 2004. – 308с.
75. Кляпнев, А.В. Формирование колострального иммунитета и становление неспецифической резистентности у новорожденных телят под действием Ронколейкина / А.В. Кляпнев // Журнал «Ветеринарный врач». – 2016. - № 5.- С. 27-31.
76. Ковалева, Н. Г. Лечение растениями: очерки по фитотерапии / Н.Г. Ковалева. – Москва: Медицина, 1972. – 356 с.
77. Колесень, В.П. Эффективность применения ферментных препаратов в кормлении сельскохозяйственных животных / В.П. Колесень// Зоотехническая наука Беларуси. – 2011. – Т.46. - №2. – С. 79 – 86.

78. Конакова И.А. Изучение аллергизирующих и местно-раздражающих свойств средства на основе продуктов пчеловодства/И.А. Конакова, Ф.А. Медетханов // Аграрный научный журнал, Саратов, 2019. – № 2. – С. 30-32.

79. Конакова, И.А. Фармакологические свойства прополиса и его применение в ветеринарии /И.А. Конакова, Ф.А. Медетханов // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т. 235 (III). – С. 100 – 104.

80. Константинов, В.А., Влияние стимулятора роста нового поколения Полизон на откорм свиней и выращивание цыплят-бройлеров: дис... д-ра с/х наук: 06.02.08 / Константинов Виктор Алексеевич. – Кинель, 2011. – 390 с.

81. Кочиш, И.И. Гигиена микробиоты цыплят-бройлеров при введении добавки – сорбента на основе трепела / И.И. Кочиш, П.А. Красочко, Е.А. Капитонова, А.А. Лысенко, Р.А. Кривонос, О.Ю. Черных // Ветеринария Кубани. – Краснодар, 2020,- № 6,- С. 25-27.

82. Краснова, О.А. Повышение молочной и мясной продуктивности крупного рогатого скота при использовании биологически активных веществ: дис.... д-ра.с/х. наук: 06.02.10 /Краснова Оксана. Анатольевна.– Ижевск, 2017. – 285 с.

83. Кривошеева, Е.М. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов /Е.М. Кривошеева, Е.В. Фефелова, С.Т. Кохан // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 85-88.

84. Кузнецов С.В. Микроэлементы в кормлении животных /С.В. Кузнецов, А.С. Кузнецов // Животноводство России. – 2003. - № 3. – С. 16-18.

85. Кузнецова М.А., Резникова А.С. Сказания о лекарственных растениях /М.А. Кузнецова, А.С. Резникова. – М.: Высшая школа, 1992. – 272 с.

86. Кузьминова, Е. Лечебно – профилактический премикс / Е. Кузьминова, М. Семененко, А. Фонтанецкий // Животноводство России. – 2008. - №1. – С. 61-62.

87. Кузьминова, Е.В. Применение биологически активных веществ для нормализации обменных процессов у животных / Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. - №11. – С. 80 – 83.

88. Кузьминова, Е.В. Фармакология и применение каротиноидов в ветеринарии и животноводстве: дис. ... д-р. ветеринар. наук: 16.00.04 / Кузьминова Елена Васильевна. – Краснодар, 2007. – 381 с.

89. Кушнирук, Т.Н. Интенсивность роста, сохранность, гематологические и иммунологические показатели у птиц, потреблявших добавки эхинацеи к корму: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Кушнирук Татьяна Николаевна. – Белгород, 2008. – 19 с.

90. Л.Б. Блехер, Т.И. Колосова Лечебное применение лекарственных растений // ТЦ «Северо-Запад» СпБО СФК Санкт-Петербург, 1992. – 278 с.

91. Лаврентьев, А.Ю. Продуктивные и мясные качества свиней при использовании в комбикормах смеси ферментных препаратов / А. Ю. Лаврентьев // Вестник Сумского национального аграрного университета. – 2014. - № 2/1. – С. 152 – 156.

92. Ланская, Н.В. Дисфункция молочной железы: Диагностика и стабилизация функционального гомеостаза препаратами растительного происхождения: дис... канд. биол. наук: 03.00.13 / Ланская Наталья Васильевна. – Орёл, 2001. – 125 стр,

93. Лебедева, И.А. Влияние спорообразующих пробиотических препаратов на микробиологические и морфологические показатели цыплят-бройлеров / И.А. Лебедева, Т.В. Просвирина // Матер. 4 междунар. Конф. «Актуальные проблемы биологии в животноводстве». – Боровск, 2006. – С. 309 – 310.

94. Лекарственные растения [Электронный ресурс]. – режим доступа: [oblepiha.com/lekarstvennyye\\_rasteniya/2065-klen...](http://oblepiha.com/lekarstvennyye_rasteniya/2065-klen...)

95. Лысов, В. Ф. Здоровый молодняк – основа высокопродуктивного стада / В. Ф. Лысов, Л. Г. Замарин, А. И. Чернышев // Казань: Татарское книжное издательство. – 1988. – 165с.
96. Любина, Е. Н. Влияние препаратов  $\beta$ -каротина на антиоксидантную систему и иммунобиохимический статус организма свиней: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Любина Екатерина Николаевна. – Боровск, 2006. – 126 с.
97. Макарец, Н.Г. Кормление сельскохозяйственных животных / Н.Г. Макарец // 2-е изд., перераб. И доп. Калуга: из-во Н.Ф. Бочкаревой. – Калуга. – 2007. – 608 с.
98. Малахов, В.А., Гетманенко А.В., Завгородняя А.Н., Чернышова Т.И. Энциклопедия натуропатии / В.А. Малахов, А.В. Гетманенко, А.Н. Завгородняя, Т.И. Чернышова. – М.: Эксмо, 2008. – 400 с.
99. Матюшевский, Л. А. Фармакология и применение препаратов кремния в животноводстве: дис... д-ра биол. наук: 16.00.04 / Матюшевский Леонид Артёмович. – Краснодр, 2004. – 297 с.
100. Матюшевский, Л.А. Bentonит как перспективный донор макро- и микроэлементов в рационе животных и птиц / Л.А. Матюшевский // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии. Материалы научно-практ. конф., посвященной 55- летию ГУ КНИВС. – Краснодар, 2001. – Т.1. – С.107-108.
101. Махаев, Е.А. Кормление свиней / Справочник по промышленному производству свинины / Е.А. Махаев, И.И. Мошкучело, П.А. Михайлов.- М.: Россельхозиздат, 1985. – С. 81-130.
102. Махалов, А.Г. Качество инкубационных яиц и продуктивность гусынь, потреблявших кормовую добавку Стимул / А.Г. Махалов, С.Ф. Суханова // Аграрная наука – основа инновационного развития АПК: Материалы международной научно-практической конференции (19 – 20 апреля 2011 г.). – Курган: Изд-во Курганской ГСХА, 2011. – В 2-х т. – Т.2. – С. 59– 63.

103. Машковский, М. Д. Лекарственные средства.– 15-е изд., перераб., испр. И доп. – М.: ООО «Новая волна», 2005. – 1200 с.
104. 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.
105. Медетханов, Ф.А. Эффективность применения «Нормотрофина» поросятам подсосного периода / Ф.А. Медетханов // Вестник Башкирского государственного университета. – 2011. - № 1(21). – С. 141-144.
106. Медетханов, Ф.А. Воспроизводительная способность самок норок при использовании фитобиотика «Нормотрофин» / Ф.А. Медетханов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 210.– С. 130-133.
107. Медетханов, Ф.А. Изучение гастропротекторных свойств «Нормотрофина» в условиях экспериментального ulcerогенеза слизистой оболочки желудка / Ф.А. Медетханов // Вестник ветеринарии. – 2012. - № 4 (63). – С. 139-142.
108. Медетханов, Ф.А. Сравнительная оценка влияния Тимолизата и «Нормотрофина» на организм лабораторных белых крыс / Ф.А. Медетханов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.– 2013. – Т. 213. – С. 146-151.
109. Медетханов, Ф.А. Влияние Нормотрофина на осмотическую резистентность эритроцитов телят-гипотрофиков с сопутствующей патологией органов дыхания / Ф.А. Медетханов, И.Г. Галимзянов, Ф.К. Каримов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 217. – С. 157-160.
110. Медетханов, Ф.А. Влияние Нормотрофина на качество пушно-мехового сырья норок-гипотрофиков/Ф.А. Медетханов, В.А. Баранов// Вестник ветеринарии. – 2015. - № 1 (72). – С. 51-54.
111. Медетханов, Ф.А. Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии:



дис... д-ра биол. наук: 06.02.03 /Медетханов Фазил Акберович. – Казань, 2015. – 357 с.

112. Медетханов, Ф.А. О перспективах использования экстрактов грибов в качестве стимуляторов роста и развития животных /Ф.А. Медетханов, А.С. Соловьева, Г.М. Ахметзянова, Е.О. Баканова, Е.А. Никитина, З.Г. Чурина // Ученые записки КГАВМ. – 2016. – Т. 228 (IV). – С. 71-74.

113. 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.

114. Медетханов, Ф.А., Изучение острой токсичности средства из растительных компонентов на белых крысах /Ф.А. Медетханов, К.В. Муравьева, Д.П. Хадеев// Ученые записки КГАВМ, 2017. Т. 231 (III). – С. 97 – 99.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

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

119. Медетханов, Ф.А. Влияние фитобиотика Ксенивет на ростовые показатели цыплят-бройлеров мясного кросса /Ф.А. Медетханов, М.И. Гилемханов, К.В. Муравьева// Ученые записки Казанской ГАВМ. – 2021. – Т.245 (I). – С. 98-101.

120. Медянцев, П.Л. Влияние препарата «Витагмал» на рост, развитие и неспецифическую резистентность организма кроликов и свиней: дис... канд. биол. наук: 03.00.13 /Медянцев Павел Львович. – Курск, 2006. – 140 с.

121. Мельникова, Т.Е. Фармако-токсикологическая оценка селекора и его влияние на иммунный статус свиней при вакцинации Текст. :Автореф. дис. . канд. 114 олу. наук : 06.00.04 ; 06.00.03 / Мельникова Татьяна Евгеньевна. Воронеж, 2004. – 22 с.

122. Мерзленко, Р.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения новых витаминно-минеральных комплексов и побочных продуктов производства витаминных препаратов в животноводстве и ветеринарии: дис. ... д-р ветеринар. наук: 16.00.01 / Мерзленко Руслан Александрович. – Белгород. – 2005. – 386 с.

123. Миколайчик, И.Н. Совершенствование системы кормления молодняка свиней на основе кормовых ресурсов местного производства: дис... д-ра с.-х. наук: 06.02.02 / Миколайчик Иван Николаевич. – Курган, 2006. – 342 с.

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

125. Мишин, В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / В.Ю. Мишин// М., 2009. – 201 с.
126. Морару, И. Кормление свиней / И. Морару.- Киев.- 2011.- 333 с.
127. Муравьева, К.В. Доклинические исследования кумулятивных свойств средства «КВ»/Ф,А. Медетханов, К.В. Муравьева // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Наука и инновации в АПК XXI века», посвященной 145-летию Академии. Казань, 2018. – с. 228-230.
128. Мухамедьярова, З.П. Фармакологическое обоснование сочетанного применения кремнийсодержащего препарата и синбиотика при выращивании цыплят-бройлеров: автореф. дис.... канд. 115 олу. наук /Мухамедьярова Зульфия Петровна. – Троицк, 2021. – 24 с.
129. Невзорова, О.А. Влияние селенсодержащих препаратов на качество инкубационных яиц / О.А. Невзорова, С.Ф. Суханова // Достижения птицеводов в реализацию национального проекта развития АПК: Материалы международной научно-практической конференции. – Курган, 24 ноября 2006 г. – С. 129 – 133
130. Некрасов, Р.В. Система кормления свиней на доращивании и откорме с использованием про- и пребиотиков / Р.В. Некрасов, Махаев Е.А. – Дубровицы: ВИЖ, 2010. – 116 с.
131. Некрасова, Р.В. Нормы потребностей молочного скота и свиней в питательных веществах/ Р.В. Некрасова [и др.] //Монография. –Москва. – 2018. – 290 с.
132. Нестеров, Ю.А. Выращивание молодняка свиней при комплексном использовании добавок эхинацеи пурпурной и бентонитовой глины: дис... канд. с/х наук: 06.02.08 / Нестеров Юрий Александрович. – Пенза, 2013. – 109 с.
- 132 (а). Никитин, И.Н. Организация и экономика ветеринарного дела / И.Н. Никитин, В.А. Альпакин // Издательство: КолосС, 2006. – 368 с.

133. Николаев, Н.И. Биологические особенности нормированного кормления: учебно-методическое пособие для студентов высших аграрных учебных заведений, обучающихся по направлению «Зоотехния», «Технология производства и переработки сельскохозяйственной продукции» и специальности «Ветеринария» / С. И. Николаев и др. – Волгоград: Волгоградский ГАУ, 2013. – 124 с.

134. Николаева, И.Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук: 14.04.02 / Николаева Ирина Геннадьевна. – Улан-Удэ, 2012. – 48 с.

135. Овчаренко, Т.М. Морфофункциональное состояние органов лимфоидной системы у поросят при рахите и ее коррекция: дис. ... канд. ветеринар.наук: 06.02.01 / Овчаренко Татьяна Михайловна. – пос. Персивновка, 2010. – 139 с.

136. Ольха серая [Электронный ресурс]. – режим доступа: ([http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/dube/alnus\\_incala/](http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/dube/alnus_incala/) 14.05.19)

137. Оробец, В.А. Фармакокоррекция метаболических процессов у высокопродуктивных животных / В.А. Оробец, И.В. Киреев, О.И. Севастьянова //Сборник научных статей по материалам 85-й Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу». – 2020. – С. 314-321.

138. Павловский, Е.Н. Об использовании лизатов в животноводстве / Е.Н. Павловский // Применение стимуляторов в животноводстве // Казань. – 1966. – С. 34-45.

139. Панин, А. Н. Пробиотики неотъемлемый компонент рационального кормления животных / А. Н. Панин, Н. И. [Малик](#) // Ветеринария. – 2006. - № 7. – С. 3-6.

140. Патент № 2487721 Российская Федерация, (51) МПК, А61К 36/20, А 61Р 43/00 – Способ приготовления препарата для стимуляции роста животных /Ф.А. Медетханов, И.Г. Галимзянов, Г.Р. Юсупова [и др.];

заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. - № 2012130193/15; заявл.: 16.07.2012; опубл.20.07.2013, Бюл. № 20.

141. Патент №2114853 Российская Федерация, МПК C07F1/02, A61K31/185. L-амино-метилмеркаптобутират лития, проявляющий противоопухолевую и противоязвенную активность / Р.Х. Хафизьянова, В.Г. Штырлин, Л.Н. Залялютдинова [и др.]; заявитель и патентообладатель: Казанский государственный университет, Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова. – № 94011588/04; заявл.: 04.04.94; опубл.10.07.98, Бюл. №19.

142. Пашетко, А.В. Эффективность применения природных кормовых добавок в кормлении молодняка крупного рогатого скота / А.В. Пашетко, О.В. Горелик// Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2014. - №1 (45) – С. 102-105.

143. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии: (Практ. руководство) / Под ред. Г. Н. Першина. – 2-е изд. – Москва : Медицина, 1971. – 539 с.

144. Петрова, Ж.Г. Эффективность средств иммунометаболической и энергометаболической направленности в системе мер обеспечения здоровья и профилактики цирковирусной болезни свиней: дис. ... канд. ветеринар.наук: 06.02.02 / Петрова Жанна Геннадьевна. – Курск, 2013. – 136 с.

145. Платонова, Е.Н. Влияние композиционных форм маточного молочка с продуктами пчеловодства на показатели иммунного статуса и микробиоценоз кишечника: дис... канд. биол. наук: 16.00.03 /Платонова Елена Николаевна. – Уфа, 2005. – 167 с.

146. Платонова, О.О. Применение биостимуляторов ПС-1 и ПВ-1 в технологии получения и выращивания молодняка свиней цивильской

породы: дис. ... канд. с-х. наук: 06.02.04 / Платонова Ольга Олеговна. – Чебоксары, 2009. – 150 с.

147. Поддубный, Н.П. Бета-каротин: опыт и перспективы применения в медицине / Н.П. Поддубный, А.М. Сампиев // Краснодар, 2000.- 73с.

147 (а). Пономарев, Н.В. Эффективность введения целлобактерина в рационы молодняка свиней / Н.В. Пономарев, С.М. Бедный, П.И. Фарион // Материалы межд. Науч.- практ. конф.- пос. Быково, МО, ФГБОУ РАМЖ.- 2009. – Вып.15. – С.144-148.

148. Пономаренко, Ю.А. Корма, кормовые добавки, биологически активные вещества для сельскохозяйственной птицы / Ю.А. Пономаренко, В.И. Фисинин, И.А. Егоров, В.С. Пономаренко. – Сергиев Посад, ВНИТИП, 2009. – 656 с.

149. Попов, Р.М. Эффективность использования в комбикормах для молодняка свиней пробиотика«ПРО-А» различной модификации: автореф. дис. ... канд. с-х. наук: 06.02.02 / Попов Роман Михайлович. – п. Дубровицы Московской обл., 2009.- 21 с.

150. Пышманцева, Н.А. Новые способы использования пробиотиков в животноводстве: дис. ... д-р. с.-х. наук: 06.02.08 / Пышманцева Наталья Александровна. – Краснодар. – 2012. – 296 с.

151. Ратошный, А.Н. Биохимический контроль за адекватностью кормления коров в разные фазы лактации и сухостойный период / А.Н. Ратошный, Н.В. Трошин, В.В. Казарцев// Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2006. - № 1. – С. 193 – 200.

152. Ратошный, А.Н. Использование биологически активных веществ при выращивании молодняка крупного рогатого скота и кормлении высокопродуктивных коров: дис... д-ра с/х наук: 06.02.02 / Ратошный Александр Николаевич. – Персиановский, 2002. – 285 с.

153. Реутов, Р.В. Эффективность использования ферментных препаратов отечественного и зарубежного производства в кормлении

цыплят-бройлеров: дис. ... канд. с.-х. наук:06.02.02 / Реутов Роман Вячеславович. – Курск. – 2005. – 122 с.

154. Роговнин, Ф.И. Амоксилав и профилактика бактериальных инфекций бройлеров/ Ф.И. Роговнин, В.Ф. Иванова // Био. – 2003. – №1. – С. 16.

155. Романов, В. Н. Комплексное применение биологически активных веществ как способ улучшения продуктивного здоровья скота / В. Н. Романов, Н. В. Боголюбова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. - № 6. – С. 75-84.

156. Романов, В.Ю. Использование белково-витаминно-минерального концентрата с фруктозой в кормлении молодняка свиней / В.Ю. Романов, В.А. Алексеев, Р.И. Александров // Вестник Оренбургского государственного аграрного университета. – Оренбург. – 2012. - №4(36). – С. 110 – 113.

157. Романова, Е.В. Оценка качества и безопасности мяса птицы при использовании препарата ветеринарного «Мультиомицин 1%», /Е.В. Романова, В.В. Петров / Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2018. - № 21. – С. 39-44.

158. Ряднов, А.А. Научно-практическое обоснование использования 119 оlysaccharides 119 их препаратов и ростостимулирующих средств при производстве свинины: дис. ... д-р. биол. наук: 06.02.10 / Ряднов Алексей Анатольевич. – Волгоград. – 2012. – 425 с.

159. Савинков, А. В. Фармакокоррекция гипотрофии и рахита молодняка свиней: монография / А. В. Савинков, М. П. Семененко, О. С. Гусева, А. И. Рязанцева. – Кинель : РИО Самарского ГАУ, 2020. –222 с.

160. Саломатин, В.В. Мясная продуктивность откармливаемых свиней при введении в рационы селенорганическогои ферментного препаратов / В.В. Саломатин, А.А.Ряднов // Главный зоотехник. – 2010. - № 9. – С. 34 – 36

161. Семененко, М. П. Bentonites: и подкормка и лекарство /М. П. Семененко // Животноводство России. – 2006. – № 3. –С. 34.

162. Семененко, М. П. Влияние минеральных веществ на продуктивное здоровье молочного скота // Материалы семинаров «Комплексное обеспечение благополучного развития животноводства». – Казань, 2011. – С. 34-39.

163. Семененко, М. П. Некоторые биологические аспекты применения моренита в свиноводстве / М. П. Семененко// В сборнике: Совершенствование технологий производства и переработки продукции животноводства. Материалы Всероссийской научно-практической конференции ГУ ВНИТИ и ППЖ Россельхозакадемии. – 2005. – С. 262–263.

164. Семененко, М. П. Токсикологическая оценка препарата моренит /М. П. Семененко// Ветеринарная патология. – 2008. – № 2. – С. 101–104.

165. Семененко, М.П. Оценка профилактической эффективности моренита при антенатальной гипотрофии поросят / М.П. Семененко // Свиноводство. –2006. - №3. – С. 29 – 30.

166. Семененко, М.П. Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии: дис... д-ра ветеринар. наук: 16.00.04 / СемененкоМарина Петровна. – Краснодар, 2008. – 345 с.

167. Семькин, И. Антибиотики завели нас в тупик, но выход есть /И. Семькин // Алтайская правда, 2001.

168. Симонян, Н.С. Изучение эффективности различных способов введения энрофлоксацина при лечении бронхопневмонии телят // Биотика. – 2015. –Т. 7. – № 6. – С. 66-77.

169. Сисягина, Е.П. Профилактическая эффективность фитацеи при респираторных болезнях телят / Е.П. Сисягина, П.Н. Сисягин, Г.Р. Реджепова [и др.] //Ветеринарная патология. – 2012. – Т. 41. – № 3. – С. 29-31.

170. Ситникова, О.В. Теоретические и практические аспекты применения средств иммунометаболической направленности при желудочно-кишечных болезнях (лавсониоз) молодняка свиней: дис. ... канд. ветеринар.наук: 06.02.02 / Ситникова Ольга Борисовна. – Курск, 2015. – 130 с.



171. Скворцова, Т.Н. Эффективность использования пробиотиков отечественного производства при выращивании цыплят-бройлеров / Л.Н. Скворцова, Д.В. Осепчук, Н.А. Пышманцева// Ветеринария Кубани. – 2008. – №5. – С. 18-19.
172. Соболева, Л. С. Зеленая аптека Татарии / Л.С. Соболева, И.Л. Крылова. – Казань: Татарское книжное издательство, 1990. – 156с.
173. Соколенко, Г.Г. Пробиотики в рациональном кормлении животных/ Г.Г. Соколенко, Б.П. Лазарев, С.В. Миньченко// Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. – 2015. - №1. – С.72-78.
174. Соколов, В.Д. Пневмонии при бронхопневмонии телят и поросят / В.Д.Соколов, Л.С.Фогель, А.А.Головяшкин // Матер. XVIII междунар. Науч.-практ. конф «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб., 2006. – С. 30.
175. Соколов, М.Н. Фармако-токсикологические свойства Гепрасана и его применение в птицеводстве: дис... канд. 1210у. наук: 06.02.03 /Соколов Максим Николаевич. – Краснодар, 2018. – 175 с.
176. Страсбург, 1986 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.msu.ru/bioetika/doc/konv.doc](http://www.msu.ru/bioetika/doc/konv.doc).
177. Субботин В.М. Современные лекарственные средства в ветеринарии / В.М. Субботин, С.Г. Субботина, И.Д. Александров / Ростов-на Дону: «Феникс», 2000. – 200 с.
178. Сунагатуллин, Ф.А. Фармакотоксикологические свойства эраконда и его испытание: дис.. д-ра биол. наук : 16.00.04 /Сунагатуллин, ФарукАхмадуллоевич. – Казань, 1999. – 322 с.
179. Сунцова, О. А. Применение препаратов растительного происхождения при гепатозах кур / О. А. Сунцова, А. Б. Лыско // Птицеводство. – 2012. – №9. – С. 40-44.
180. Сурай, П.Ф. От регуляции витагенов к оптимизации иммунного от вета: новые подходы к иммуномодуляции в птицеводстве / П.Ф. Сурай,

В.И. Фисинин, И.И. Кочиш // Мировое и Российское птицеводство: состояние, динамика развития, инновационные перспективы: Мат. Междунар. Науч. Конф.,-Сергиев Посад, 2020,- С. 58-68.

181. Суханова, С.Ф.Азаубаева Г.С. Продуктивность гусят-бройлеров при использовании кормовой добавки Лив 52 / С. Ф. Суханова, Г.С. Азаубаева// Ветеринарный вестник Курганской ГСХА. – 2015. -№1. – С. 55 – 59.

182. Тараканов, Б.В. Механизм действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животного/ Б.В. Тараканов // Ветеринария. – 2000. - № 1. – С. 47.

183. Тараканов, Б.В. Механизмы действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животных / Б.В. Тараканов // Ветеринария. – 2000. – №1. – С. 23-26.

184. Тараканов, Б.В. Механизмы действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животных / Б.В. Тараканов // Ветеринария.-2000.- №1.- С. 23-26.

185. Тарасов, А.В. Фармако-токсикологическая оценка мази Гентадиовет и её применение при лечении инфицированных кожно-мышечных ран у крупного рогатого скота: дис... канд. 122о1у. наук: 06.02.03; 06.02.04 /Тарасов Александр Вячеславович Николаевич. – Краснодар, 2018. – 165 с.

186. Терентьев, В.И. Питательная ценность и химический состав пихтовой хвойной муки, производимой ООО «Эковит» / В.И. Терентьев, Т.И. Аникиенко// Вестник КрасГАУ. – 2011. -№5. –С. 163-166.

187. Терещенко, В.А. Влияние скармливания пробиотика и бентонитовой глины на молочную продуктивность и биохимические показатели крови коров / В.А. Терещенко, Е.А. Иванов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. - №8 (154). – С. 117 – 124.

188. Теселкина, О.С. Цеолитовые туфы шивыртуйского и опоки балашейского месторождений в кормлении телят / О.С. Теселкина, В.С. Зотеев В.С. // Известия Самарской ГСХА. - №1. – 2012. – С. 111 – 114.

189. Ткаченко, М.Г. Эффективность использования бентонитов Хакасии в кормлении мясных индюшат :дис... канд.с/х наук: 06.02.10 / Ткаченко Марина Геннадьевна. – Красноярск, 2012. – 101 с.

190. Топурия, Г.М. Количественное содержание иммунокомпетентных клеток в крови поросят-отъемышей при стимуляции иммунных реакций / Г.М. Топурия, Л.Ю. Топурия, Д.Р. Бибилова// Вестник мясного скотоводства. – 2014. – Т.1. - №84. – С.87 – 90.

191. Топурия, Л.Ю. Влияние препарата максидин-0,4 на механизмы естественной резистентности крупного рогатого скота / Л.Ю. Топурия, А.Б. Есказина// Вестник ветеринарии. – 2012. – Т.60. - №1. – С.34- 36.

192. Трахтенберг, И.М. Проблемы нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко // Под общей редакцией И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.

193. Трифонова, О. С. Ветеринарно-гигиеническое обоснование использования иммуностимуляторов нового поколения для активизации естественной резистентности свиней: дис. ... канд. ветеринар.наук: 16.00.06. / Трифонова Ольга Славовна. – Чебоксары, 2005. – 146 с.

194. Тушнов, М. П. Лизатотерапия и её теоретическое обоснование / М.П. Тушнов // Сб. трудов по изучению гистолизатов. – Казань. – 1935. – Вып.V. – С.5-16.

195. Тушнов, М.П. Натуральные клеточные яды / М.П. Тушнов // Сборник трудов по изучению гистолизатов. – Казань. – 1931. – Вып. I. – С.3-30.

196. Тяпкина Е. В. Некоторые аспекты применения обогащенных бентонитов при гипотрофии поросят / Е.В. Тяпкина // Молодой ученый. – 2015. - №7. – С. 1051-1053.

197. Тяпкина, Е. В. Фармако-токсикологическое обоснование применения нитронита в ветеринарии: дис... канд. ветер. наук: 16.00.04 / Тяпкина Евгения Викторовна. – Краснодар, 2002. – 169 с.
198. Уразаев, Н.А. Энзоотическая остеодистрофия крупного рогатого скота / Н.А. Уразаев, М.Я. Сальникова // Казань. Татарское книжное издательство. – 1971. – 104 с.
199. Уша, Б.В. Новые высокоэффективные препараты из сырья животного происхождения / Б.В. Уша, И.М. Беляков // Ветеринария. – 1999. - №.1. – С.47-48.
200. Ушакова, Н.А. Выделение соматостатинподобного пептида клетками *Bacillus subtilis* В-8130, кишечного симбионта дикой птицы *Tetraoerogallus*, и влияние бациллы на животный организм / Н.А. Ушакова [и др.] // Доклады АН.- 2010.- Т. 434. - № 2. – С. 282-285.
201. Федеральный закон Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/document/>.
202. Федин, А. Цеолитсодержащие добавки / А. Федин, Г. Симонов, С. Теплухов, А. Пресняков // Птицеводство. – 2006. - № 9. – С. 24.
203. Федотов В.А. Влияние бентонита на продуктивность, состав и свойства молока коров черно-пестрой породы: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Федотов Владимир Александрович. – Курган, 2002.- 134 с.
204. Филатов, В.П. Рабочая гипотеза тканевого лечения / В.П. Филатов // Ветеринария. – 1943. - №12. – С.34-35.
205. Филатов, В.П. Тканевая терапия хирургических заболеваний сельскохозяйственных животных / В.П. Филатов. – Л., 1962. – 218с.
206. Филиппова, О.Б. Повышение продуктивности молочного крупного рогатого скота и качества получаемой продукции при использовании кормовых добавок природного происхождения: дис. ... д-р. биол. наук: 06.02.10 / Филиппова Ольга Борисовна. – Москва, 2020. – 258 с.

207. Фисинин, В. Природные минералы в кормлении животных и птицы / В. Фисинин, П. Сурай// Животноводство России. – 2008. - №9. – С. 62 – 63.

208. Фисинин, В.И. Динамика российского экспорта птицепродукции в 2016-2020 гг. / В.И. Фисинин // В сборнике: Мировое и российское птицеводство: состояние, динамика развития, инновационные перспективы, - Мат. XX междунар. Конф. Российское отделение Всемирной научной ассоциации по птицеводству, НП «Научный центр по птицеводству», - Сергиев Посад, 2020. С. 734-739.

209. Фомичев, Ю.П. Влияние энергетических кормовых добавок на метаболическое здоровье и продуктивность молочных коров / Ю.П. Фомичев, И.В. Гусев // Кормопроизводство. – 2018. - №1. – С. 40-48.

210. 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. – 832с.

211. 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.

212. 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.

213. Харченко, Ю.А. Влияние биофлавоноидного комплекса лиственницы на физиологическое состояние, биохимический состав крови поросят и функциональное состояние печени крыс: дис... канд. биол. наук: 03.03.01 / Харченко Юрий Алексеевич. – Белгород, 2013. – 108 с.

214. Хлыстунова, В.А. Использование ферментных препаратов в кормлении коров в период раздоя: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 /Хлыстунова Виктория Александровна. - Омск. – 2009. – 153 с.
215. Хмылов, А.Г. Коррекция иммунодефицитных состояний для профилактики массовых респираторных болезней свиней //Веткорм. - № 2. - 2010. – С. 34-35.
216. Хуснутдинов, Б. Влияние фитобиотика серпухи на яичную продуктивность гусынь / Б. Хуснутдинов, Г. Гумарова // Птицеводство. - 2009. - №10. С. 26 – 27.
217. Черкашина, Н.В анализ современного состояния проблемы использования антибиотиков в качестве кормовой добавки / Н.В. Черкашина, Л.И. Дроздова, В.Л. Махортов и др. // Аграрный вестник Урала. – 2011. – №3 (82) – с. 39-42.
218. Чернокожев, А.И. Интенсивность роста бычков при применении гермивита / А.И. Чернокожев, Г.М. Топурия // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2010. – Т.2. - №26-1. – С.91-93.
219. Чиков, А. Продуктивное действие пробиотика на молодняк кур-несушек / А. Чиков, С. Кононенко, Н. Пышманцева, Д. Осепчук // Комбикорма. – 2012. – № 2. – С. 96-97.
220. Чиков, А.Е. Влияние препарата «Пробицелл» на продуктивность поросят-сосунов / А.Е. Чиков // Материалы 3-й Международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию факультета технологического менеджмента Ставропольского ГАУ – Ставрополь. – 2005. – С. 26.
221. Шабунин, С.В. Перспективы развития инновации в ветеринарной фармакологии /Ветеринарный фармакологический вестник. – 2017. - №1(1). – С. 7-11.
222. Шайхулов, Р.Р. Коррекция иммунного статуса цыплят-бройлеров прополисом, пробиотиком, цеолитами и их композиционными формами:

автореф. дис. канд. биол. наук: 16.00.03 / Шайхулов Рустем Раисович. – Уфа, 2002. – 147 с.

223. Шантыз, А.Х. Эффективность применения кормовой добавки в рационе цыплят-бройлеров при изучении её фармакологических свойств / А.Х. Шантыз, Е.С. Еганян, А.В. Лунева, И.С. Жолобова и др. // Ученые записки Казанской ГАВМ. – 2021. – Т.245 (I). – С. 218-224.

224. Шарипов, Д.Ш. К обоснованию применения гистолизатов в ветеринарии и зоотехнии / Д.Ш. Шарипов // Ученые записки КГАВМ.–2003.– Т.175.– С.177-186.

225. Шарипов, Д.Ш. Оценка безвредности, биологической активности Тимолизата и его профилактической эффективности при экспериментальном иммунодефицитном состоянии у животных (статья) /Д.Ш. Шарипов, А.С. Аладышкин, Ф.А. Медетханов, С.А. Захарова// Материалы научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и животноводства. Г. Казань, 1995 г. – с. 65-66.

226. Швыдков, А.Н. Влияние пробиотического препарата «Молочно – кислая кормовая добавка» в комплексе с пребиотиком «Аутолизат» на продуктивность цып-лят-бройлеров. / А.Н. Швыдков, Н.Н. Ланцева, Л.А. Рябуха. // Вестник Новоси-бирского Государственного аграрного университета. – 2016. - № 2. – С. 165-171.

227. Шилов, С.О. Иммунный статус, естественный микробиоценоз кишечника птиц и методы их коррекции :дис... канд. биол. наук: 03.00.07 /Шилов Сергей Олегович. – Уфа, 2000. – 192 с.

228. Шульга, Н. Сохранность новорожденных поросят / Н. Шульга // Свиноводство. – 2005. - №5. – С. 28-29.

229. Щербакова, Т. Эффективность отечественной кормовой добавки ГидроЛак-тив / Т. Щербакова, И. Салеева, С. Алексеева // Птицеводство. – 2010. - №7. – С. 21-22.

230. Щукарева, Е.А. Влияние Норомотрофина на морфометрические показатели тимуса у индеек в возрастном аспекте /Е.А. Щукарева, Р.И.

Ситдииков, Ф.А. Медетханов// Ученые записки КГАВМ. – 2016. – Т. 227. – С.60-64.

231. Энциклопедия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (<http://www.km.ru/zdorove/encyclopedia/termometriya>).

232. 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.

233. 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.

234. Abudabos, A. Enzyme Supplementation of Corn – Soybean Meal Diets Improves Performance in Broiler Chicken / A. Abudabos // International Journal of Poultry Science. – 2010. – Vol.9. - №3. – P. 292 – 297.

235. Adeola, O. Opportunities and challenges in using exogenous enzymes to improve non ruminant animal production/ Adeola, O [etal] // J Anim. Sci. - 2011. - №89. – PP. 3189 – 3218.

236. Akers, Michael R. A 100-Year Review: Mammary development and lactation / Michael R. Akers // Journal of Dairy Science. – 2017. – Vol. 100. – Iss. 12. – P. 10332-10352.

237. Al-Yasiry, A.R.M. The effect of Boswellia serrate resin diet supplementation on production, hematological, biochemical and immunological parameters in broiler chickens / A.R.M. Al-Yasiry [et al] // Animal. – 2017. – №11. – pp.1890 -1898.



238. Ayrle, H. Medicinal plants – prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review. / H. Ayrle, M. Mevissen, M. Kaske [et al.] // BMC Veterinary Research. – 2016. – 31 p.
239. Beer, G. Antibiotika einatz in der Schweizer Kälbermast / G. Beer, M.G. Doherr, C. Bähler, M. Meylan // Schweiz Arch Tierheilkd. – 2015. – Vol. 157(1). – pp. 55–62.
240. Cermelli, C. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses /C. Cermelli, A. Fabio, G. Fabio, P. Quaglio // Current microbiology. – 2008. –Vol. 56. – №. 1. – pp. 89-92.
241. Charleux, J.L. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E: the protective micro-nutrients //Nutr. Rev. -1996.-№ 54(11).- Pt. 2.- p.109-114.
242. Cherniack E. P. Bugs as drugs, Part 1: Insects: the «new» alternative medicine for the 21<sup>st</sup> century. – Altern. Med. Rev. – 2010. – Jul. – 15(2) – 124–135.
243. Cho, JH. Probiotics as a dietary additive for pigs: a review / Cho JH, Zhao PY, Kim IH // J. Animal Vet. Adv. 2011. – N 10. – p. 2127–2134.
244. Choct, M. Increased small intestinal fermentation is partly responsible for the anti-nutritive activity of non-starch polysaccharides in chickens/ M. Choct, R.J. Hunhes, J. Wang // Brit. Poultry Sc. -1996. Vol. 27. – p. 345-348.
245. Collins, M.D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut/ M.D. Collins, G.R. Gibson // American journal of clinical nutrition. – 1999. – May 69 (5) (suppl). – p. 1052-1057 .
246. Chunlong Mu. Alteration of metabolomic markers of amino-acid metabolism in piglets within-feed antibiotics / Mu. Chunlong, Yang. Yuxiang, Yu. Kaifan // Published online. – 2017. – 49 (4): - p. 771-781.
247. Cutler, S.A. Dietary inclusion of colic in E1 is effective in preventing post weaning diarrhea caused by F18-positive Escherichia coli in pigs / S.A. Cuiiter [et al] // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 2007. - № 51.– p. 3830–3835.

248. Donghyun, Shin Beneficial roles of probiotics on the modulation of gut microbiota and immune response in pigs / Donghyun Shin [et al] // PLOS One. – 2019.-№14(8).
249. Fattorusso, E. Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology / E. Fattorusso, O. Tagliatela-Scafati // Wiley-VCH. – 2008. – p.53.
250. Franciosini, M.P. Effects of oregano (*Origanum vulgare* L.) and rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) aqueous extracts on broiler performance, immune function and intestinal microbial population / M.P. Franciosini [et al] // J. Appl. Anim. Res. – 2016. - №44(1). – p. 474–479.
251. Ganguli, N.C. Probiotics: A future feed additive for livestock / N.C. Ganguli // Indian Dairyman. – 2005. – Vol. 40. - № 9. – p. 505-510.
252. Jiang, Z. Effects of dietary selenomethionine supplementation, meat quality and antioxidant property in yellow broilers / Z. Jiang [et al] // Agricultural and Food Chemistry. – 2009. – Vol. 57. – p. 9769–9772.
253. Konakova, I. Influence of secondary raw material of beekeeping foods on indicators of growth and development of experimental animals/ I. Konakova F.A. Medetkhanov// Danish Scientific Journal (DSJ), Kobenhavn. – 2017. – p. 63-65.
254. Koshchaev, A.G. Development of feed additives for poultry farming / A.G. Koshchaev, Y.A. Lysenko, A.A. Nesterenko, A.V. Luneva and A.N. Gneush // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. –Vol. 10(1). – P. 1567-1572.
255. Li, P.F. Effects of adding essential oil to the diet of weaned pigs on performance, nutrient utilization, immune response and intestinal health/ P.F. Li// Asian-AustJAnimSci. – 2012.-№ 25.- p. 1617– 1626.
256. Liu, F. Effects of a short – term supra nutritional selenium supplementation on redox balance, physiology and insulin-related metabolism in heat – stressed pigs / F. Liu [et al]// J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2018 Feb. - №102 (1) – pp. – 276 – 285.

257. Mahmoud, Alagawany. The use of probiotic Safeco-friendly alternatives for antibiotics in poultry nutrition / Mahmoud Alagawany [et al] // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2018. - № 25(11). – pp. 10611-10618.

258. Medetkhanov, F.A. The influence of Normotrophine on the indices of nonspecific resistance of calves patient with bronchopneumonia /F.A. Medetkhanov, I.G. Galimzyanov //“European Conference on Innovations and Technical and Natural Sciences”. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International scientific conference (December 23, 2014). “East West” Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 2014. – p. 173-177.

259. Medetkhanov, F.A., The study of the hepatoprotective characteristics of Normotrofin on the model of the acute toxic hepatitis in rats/F.A. Medetkhanov, I.G. Galimzyanov , E.A. Nicitina // *Advances in agricultural and biological sciences* (Science and Business Publishing UK Limited (*Newport*),- 2016. – T.2. - № 5. – p. 5-12.

260. Medethanov, 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 of Conferences.* – 2020. - Volume 17. – 5 p. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700146>

261. Owen, L. Review Article Synchronous application of antibiotics and essential oils: dual mechanisms of action as a potential solution to antibiotic resistance / L. Owen, K. Laird // *Critical Reviews in Microbiology.* – 2018. – pp. 1-22.

262. Philip, A. Thacker “Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production ”. Thacker journal of Animal Science and Biotechnology, 2013. – 12 p.

263. Poole, T.L. Competitive exclusion of a glycopeptides-resistant *Enterococcus faecium* in the presence of vancomycin but not equivalent concentrations of tylosin or gentamicin / T.L. Poole, K.J. Genovese, T. R. Callaway et al. // *Poultry Sci.* – 2004. – V.83 (7). – P.1099-1105.

264. Ragland, D. Oregano oil and multi component carbohydrases as alternatives to antimicrobial sinnursery diets/ D. Ragland [et al]// Swine Health Prod. - 2008. – Vol. 16 .- №5.–P. 238–243.
265. Ross, A. Regulation of Retinol Metabolism: Perspectives from Studies of Vitamin A Status / A. Ross, R. Zolfaghari // J. Nutrition. – 2004. – 134. – p.269-275.
266. Shimaa, A. Amer. Impacts of bentonite supplementation on growth, carcass traits, nutrient digestibility, and histopathology of certain organs of rabbits fed diet naturally contaminated with aflatoxin / [Shimaa A Amer](#), [Asmaa T Y Kishawy](#), Nora M. [Mohamed E Abd El-Hack](#)// Environ Sci Pollut Res Int. – 2018. – Jan. – 25 (2). – p. 1340-1349.
267. Shinwari, Z.K. Assessment of antibacterial activity of three plants used in Pakistan to cure respiratory diseases / Z.K. Shinwari, I. Khan, S. Naz, A. Hussain // Afr J Biotechnol. – 2009. – Vol. 8(24). – pp. 7082–7086.
268. Sitko, V.A. Influence of liquid enzyme composition on physical and chemical characteristics of broiler meat/ V.A. Sitko, B. Cermak// Sbornik Jihoceska Univerzita Zemedelska Fakulta. – 1998. –Vol. 15. – pp. 101-105.
269. Stein, H.H. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, Part 2 / H.H. Stein //Anim. Biotechnol. – 2006. - №17. – p. 217 – 231.
270. Switkiewicz, S. Application of micro algae biomass in poultry nutrition / S.Switkiewicz, A. Arczewska-Wlosek, D. Jozefiak // World's Poultry Science Journal. – 2015. - №71 (4). – p. 663-672.
271. Tannock, G.W. Probiotics and prebiotics: scientific aspects, Ed. Caister Academic Press, Wymondham, UK. – 2005. – 230 pp.
272. Upadhaya, S.D. Effects of gel-based phytogetic feed supplement on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics and intestinal morphology in weanling pigs/ S.D. Upadhaya [et al] // J. Appl. Anim. Res. – 2016. - № 44 (1). – p. 384-389.

273. Wang, J.H. Effect of dietary antibacterial peptide and zinc-methionine on performance and serum biochemical parameters in piglets/ J.H. Wang // *Czech J Anim. Sci.* – 2011. - № 56. – p. 30–36.
274. Windisch, W. The effect of phytobiotics on performance and gut function in monogastrics / W. Windisch, A. Kroismayr // *Biomim World Nutrition Forum.* – 2007. – P. 140 – 148.
275. Windisch, W. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry / W. Windisch [et al] // *J. Anim. Sci.* – 2008. -№ 86 (Suppl. 14). – p. 140-148.
276. Wu, S.D. Effect of the antibacterial peptide cecropin A on performance and intestinal health in weaned piglets challenged with *Escherichia coli*/ S.D/ Wu [et al] // *Peptides.* – 2012. - № 35. – p. 225–230.
277. Xia Ma. The Humoral and Cellular Immune Response Characteristic of Propolis Flavonoid Used as Adjuvant to Inactivated PPV Vaccine in Sows / Xia Ma, Zhenhuan Guo, Yonglu Liu et al. // *Biochemistry and Analytical Biochemistry.* – V.5. – 2016. – p. 5:1.
278. Yoon, J.H. Effects of dietary supplementation of antimicrobial peptide-A3 on growth performance, nutrient digestibility, intestinal and fecal microflora and intestinal morphology in weanling pigs/ J.H. Yoon [et al] // *Anim. Feed Sci Technol.* – 2012. - № 177. – p. 98–107.
279. Yoon, J.H. Effects of dietary supplementation with antimicrobial peptide-P5 on growth performance, apparent to attract digestibility, faecal and intestinal microflora and intestinal morphology of weanling pigs/ J.H. Yoon [et al] // *J. Sci. Food Agric.* – 2013. - № 93. – p. 587–592.
280. Zhang, X.D. Size – dependent in vivo toxicity of PEG-coated gold nanoparticles / X.D. Zhang [et al] // *Int. J Nanomedicine.* – 2011. - № 6. – pp. 2071 – 2081
281. Zhang, Y. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhang, W. Yewt // *Туберкулез и легочные заболевания.* – 2011. - №1. – Т. 2. – С. 7 – 20.


282. Zhong Fa, C. Effects of different selenium resources on growth performance and meat quality in broiler / C. Zhong Fa, Y. Xin Guang, H. Zhe Jian // *Acta Agriculturae Zhejiangensis*. – 2005. – № 6. – p. 68– 76.

283. Zignol, M. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis / M. Zignol, M.S. Hosseini, A. Wright, et al. // *J Infect Dis*. – 2006. – V. 194. – p. 479– 485.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

СОГЛАСОВАНО:

Начальник Главного  
управления  
ветеринарии КМ Республики  
Татарстан к.б.н.  
 А.Г. Хисамутдинов  
« 02 » « 07 » 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ:

Ректор Казанской  
государственной академии  
ветеринарной медицины  
профессор  
 Р.Х. Равилов  
« 30 » « 06 » 2020 г.

**ВРЕМЕННЫЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРАВИЛА**

по применению средства из растительного сырья «ХДП» в свиноводстве  
(в порядке производственных испытаний)

**I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.**

1.1 «ХДП» - комплексное фармакологически активное средство, полученное путём сухой возгонки из коры деревьев и тысячелистника обыкновенного, с последующим кислотным гидролизом пиролизатов.

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

1.3 «ХДП» содержит в качестве действующих веществ: алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, соединения терпенового ряда, фенольные соединения, а также макро- и микроэлементы.

1.4 «ХДП» производят в форме стерильного раствора, который расфасовывают в стеклянные флаконы по 50, 100 и 200 см<sup>3</sup>, закупоренные 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! «ХДП» перед применением необходимо взбалтывать! В холодное время года целесообразно прогревать в водяной бане до температуры 30- 35 °С.



4.2 Средство «ХДП» не допускается использовать в одном шприце с другими лекарственными препаратами, особенно имеющие жировую и жироподобную основу, поэтому, необходимо набирать и использовать его в отдельном шприце.

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

## V ФОРМА ВЫПУСКА И ХРАНЕНИЕ

5.1 «ХДП» выпускается во флаконах с емкостью по 50, 100 и 200 см<sup>3</sup>, стерильно. Флаконы должны быть плотно укупорены 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 см<sup>3</sup>, дату изготовления, срок годности.

5.3 Хранят препарат в упаковке изготовителя в тёмном 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 «ХДП» 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 «ХДП», 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 нарочным, 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. Сибирский тракт, д. 35.

## Приложение 2

УТВЕРЖДАЮ

Директор ООО «Агрофирма Ялтау»

Ахметзянов М.Н.

6 декабря

2018 года



## АКТ

научно-производственного испытания средства на основе растительного сырья в качестве стимулятора роста животных в ООО «Агрофирма Ялтау», Лениногорского района, Республики Татарстан

Мы, нижеподписавшиеся: начальник цеха по воспроизводству стада Абсаликова Г.Г., главный ветеринарный врач Мукминов А.В., главный технолог Альберт М.Н., оператор по уходу за свиньями Гарипова Ф.В., зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии, доктор биологических наук Медетханов Ф.А., аспирант Муравьева К.В., аспирант Хадеев Д.П., составили настоящий акт о том, что в период с 1 сентября по 30 ноября, провели научно-производственный опыт на поросятах-сосунах с целью изучения фармакологических свойств, средства на основе растительного сырья

**Материалы и методы.** В экспериментальных целях использованы новорожденные поросята породы Ландрас. Всего в опытах использовали 22 поросят-молочников, полученных от двух свиноматок (10 поросят от первой и 12 от второй). Придерживаясь принципа аналогов, поросята от каждой матки были распределены на контрольную и опытную группы, с учетом гендерной принадлежности. Масса тела поросят при рождении составляла в среднем от 1,2 до 1,5 кг. Поросята находились на подсосе и содержались в станках со своими матерями до отъема. Отъем поросят производили на 28 сутки жизни.

На 3 сутки жизни, с целью предотвращения травмирования сосков матерей при приеме молока и профилактики последующих травм среди поголовья свиней в условиях выращивания, поросятам удаляли клыки, и в эти же сроки производили обрезание хвостов.

При проведении научно-исследовательского опыта придерживались плана ветеринарных мероприятий. Ход опыта согласовали с руководством и зооветеринарными специалистами.

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 инъецировали испытуемое средство из расчета 0,5 мл на 1,0 кг массы тела. Контрольному молодняку предлагаемое средство не инъецировали. За животными вели клинические наблюдения, в начале опыта и по его завершении поросят взвешивали. По завершении эксперимента, на

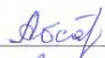


следующий день после отъема брали кровь, для изучения морфологического и биохимического состава крови.

**Результаты исследований.** Установлено, что испытуемое средство не оказывало отрицательного влияния на поведенческие реакции поросят опытных групп. Одновременно следует отметить, что они развивались активнее, чем их контрольные сверстники. Поросята получившее средство из растительного сырья имели при отъеме большую массу тела, чем из контрольных групп, что была выше контрольных значений от 9 до 16 %. Отмечена положительная динамика красной крови. Сохранность поросят обеих групп составила 100 %.



Заключая, следует отметить, что средство на основе растительного сырья в дозе 0,5 мл/кг массы тела при внутримышечном использовании, по указанной выше схеме не оказывает токсического влияния на организм поросят-сосунов. При его использовании происходит увеличению прироста живой массы в среднем на 9-16 %. Разработанное средство может быть рекомендовано в качестве стимулятора роста поросят, после соответствующих фармакологических процедур.

Подписи:

1. Начальник цеха Абсаликова Г.Г.
2. Главный ветеринарный врач Мукминов А.В.
3. Главный технолог Альберт М.Н.
4. Оператор по уходу за свиньями Гарипова Ф.В.
5. Зав. каф., д.б.н. Медетханов Ф.А.
6. Аспирант Муравьева К.В.
7. Аспирант Хадеев Д.П.

## Приложение 3

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебной и воспитательной  
работе ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ,  
доктор ветеринарных наук,  
проф.  А.Х. Волков  
« 31 »  2020 г

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

**Наименование материалов, предложенных к внедрению:** материалы кандидатской диссертации Хадеева Дмитрия Петровича на тему: «Фармако-токсикологическая характеристика комплексного средства из растительного сырья и его использование в качестве стимулятора роста животных»

**Кем предложено:** аспирантом кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ Хадеевым Дмитрием Петровичем

**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 260 студентов очной и заочной формы обучения (лекции и практические занятия)

**Эффективность внедрения:** углубление знаний по способу получения и методам использования фармакологических средств природного происхождения

Протокол № 8 от «31» января 2020 г.

Ответственный за внедрение:  
заведующий кафедрой фармакологии,  
токсикологии и радиобиологии  
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ  
доктор биологических наук, доцент

 Ф.А. Медетханов

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО Самарский  
государственный аграрный университет  
Васин, А.В.



«14» \_\_\_\_\_ 2020 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Хадеева Дмитрия Петровича по теме кандидатской диссертации: «Фармако-токсикологическая характеристика комплексного средства из растительного сырья и его использование в качестве стимулятора роста животных» приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторных занятий по дисциплинам клинического и фармакологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Материалы рассмотрены и приняты к внедрению на заседании кафедры «Эпизоотология, патология и фармакология» ФГБОУ ВО Самарский ГАУ, (протокол №6 от 14.02. 2020 года).

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

А.В. 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. Учебная, 2

## Приложение 5

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Проректор по научной и инновационной  
 работе ФГБОУ ВО Ставропольского  
 государственного аграрного университета  
 проф. А.Н. Бобрышев  
 марта 2020 г.



## КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы диссертации Хадеева Дмитрия Петровича по теме: «Фармако-токсикологическая характеристика комплексного средства из растительного сырья и его использование в качестве стимулятора роста животных» приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы при чтении лекций и проведении практических занятий по дисциплинам клинического и фармакологического цикла, т.к. имеют познавательный характер, а также как справочный материал при проведении научных исследований аспирантов и соискателей на кафедре терапии и фармакологии ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета.

Материалы рассмотрены и приняты к внедрению на заседании кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета (протокол № 12 от 10.03. 2020 года).

Зав. кафедрой терапии и фармакологии,  
 доктор ветеринарных наук, профессор В.А. Оробец

Контактная информация:  
 Оробец Владимир Александрович,  
 профессор, доктор ветеринарных наук.  
 Адрес: 355017, г. Ставрополь,  
 пер. Зоотехнический, 12.  
 тел.:8(8652)286738

## Приложение 6

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ  
профессор \_\_\_\_\_ А.Г. Коцаев  
« 12 февраля \_\_\_\_\_ 2020 г.

## КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Хадеева Дмитрия Петровича по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическая характеристика комплексного средства из растительного сырья и его использование в качестве стимулятора роста животных» приняты к внедрению в учебный процесс. Полученные данные будут использованы в дальнейшем как справочный материал при чтении лекций и проведении практических занятий по дисциплинам клинического и фармакологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры терапии и фармакологии

Материалы рассмотрены и приняты к внедрению на заседании кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ; (протокол № 4 от 3 марта 2020 года).

Зав. кафедрой терапии и фармакологии,  
доктор ветеринарных наук, профессор



И.С. Коба

Контактная информация:  
Коба Игорь Сергеевич,  
профессор, доктор ветеринарных наук.  
Адрес: 350044, г. Краснодар,  
ул. Калинина, 13.  
тел.: 89184416472