

МУХАММАДИЕВА АЛИНА СЕРГЕЕВНА

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЕДИНЕНИЯ
«К-55» И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГЕТЕРАКИДОЗЕ ИНДОУТОК**

4.2.1. Патология животных, морфология,
физиология, фармакология и токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

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

Научный руководитель: **Лутфуллин Минсагит Хайруллович**
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: **Сафиуллин Ринат Туктарович** – доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпизоотологии и санитарной паразитологии Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

Катаева Татьяна Семеновна – доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры паразитологии, ветсанэкспертизы и зоогигиены ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Защита диссертации состоится «18» июня 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 35.2.016.01 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <https://kazanveterinary.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года и размещен на сайтах: <https://kazanveterinary.ru> и <https://vak.ed.gov.ru>

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор ветеринарных наук

Юлия Вадимовна Ларина

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современные этапы развития птицеводства при рациональном использовании материалов и других ресурсов на базе масштабных сельскохозяйственных предприятий промышленного типа имеют необходимость использования надлежащих знаний и новых передовых методов ветеринарного обслуживания, в том числе профилактические, противоэпизоотические мероприятия и предупреждение заноса паразитарных заболеваний, чтобы уменьшить или избежать дальнейших экономических потерь (А.В. Буяров, 2018; М.М. Газалиев, 2015).

Одновременно с этим одним из главным условием интенсификации производства, а также обеспечения статуса благополучия хозяйств и предприятий по инфекционным и инвазионным заболеваниям, расширение и укрепление материально-технической базы ветеринарной службы Республики Татарстан является снабжение их необходимыми в полном объеме и ассортименте современными фармакологическими препаратами и средствами в удобной форме для применения в практической ветеринарии, и обладающих профилактической и высокой лечебной эффективностью (А.С. Гоголева, 2022).

Получение безопасной и высококачественной продукции – главная задача в птицеводстве. На сегодняшний день промышленные птицефабрики практикуют различные технологии производства, в том числе напольное содержание птиц, что может приводить к заражению их гельминтами, такими как *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria spp.*, *Strongyloides spp.* и другими; поражению эктопаразитами: клещами - *Dermanyssus gallinae*, *Epidermoptes bilobatus*, *Argas persicus*; пухопероедами - *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus*; блохами - *Aphaniptera spp.* (Б.Ф. Бессарабов, 2001; М.В. Шустрова, 2006).

Такие проявления как снижение яйценоскости кур, отставание в росте и развитии молодняка, повышение расхода кормов, уменьшение прироста живой массы и снижение питательной ценности конечной продукции могут быть признаками поражения птиц паразитарными заболеваниями. Для решения данной проблемы как в частных мелких подворьях, так и в промышленном производстве, применяют различные противопаразитарные препараты широкого спектра действия, относящиеся к различным группам химических веществ (И.А. Архипов, 2009; М.Х. Джафаров, 2013; С.В. Енгашев, 2018). Большая часть используемых препаратов в ветеринарии могут не соответствовать требованиям нормативных документов, их реализации на рынке и ожиданиям реальных потребителей. Поэтому актуальным вопросом остается поиск и внедрение новых, эффективных и безопасных в применении противопаразитарных средств с широким спектром действия, где главным этапом в их разработке является всесторонняя оценка и

изучение токсикологических свойств новых соединений с выявлением возможных осложнений.

Степень разработанности темы исследования. Современная ветеринарная медицина имеет в распоряжении большой арсенал лекарственных препаратов, а также способы профилактики и методы лечения паразитарных болезней, однако чаще всего все проводимые мероприятия по рассматриваемой проблеме ограничиваются к бесконтрольному использованию антигельминтных средств старых поколений. Установлено, что непомерное и нерациональное применение таких соединений влечет за собой повышение резистентности у гельминтов, развиваются токсические реакции у птиц, а также могут подавляться гуморальные и клеточные факторы иммунной защиты организма (Д.А. Жигальцова, 2018).

В подобных ситуациях решением является изыскание новых не токсичных химиотерапевтических средств с выраженной антигельминтной активностью, имеющих высокую терапевтическую эффективность и отсутствие побочных эффектов.

Все вышеизложенное послужило основанием для выбора темы нашего исследования. Данные, полученные в ходе многочисленных исследований, дают возможность провести фармако-токсикологическую оценку соединения «К-55», определить его терапевтическую дозу и качество мяса уток после его применения.

Цели и задачи исследования. Целью работы являлось изучение фармако-токсикологических свойств соединения «К-55» и его антинемотодозной эффективности у индоуток.

Для выполнения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить параметры острой и хронической токсичности, кумулятивные свойства, эмбриотоксичность, местное раздражающее действие и аллергенные свойства соединения «К-55» в доклинических исследованиях.

2. Изучить сравнительную противопаразитарную безопасность и эффективность соединения «К-55» при гетеракидозе индоуток с установлением терапевтической дозы и способа применения.

3. Исследовать морфологические и биохимические показатели крови экспериментально зараженных гетеракидозом и здоровых индоуток после введения соединения «К-55».

4. Провести ветеринарно-санитарную оценку мяса индоуток после применения соединения «К-55».

5. Рассчитать экономическую эффективность применения противопаразитарного средства «К-55» при гетеракидозе индоуток.

6. Изучить паразитофауну сельскохозяйственных птиц в личных подсобных хозяйствах на территории Республики Татарстан.

Научная новизна. Предложено новое антипаразитарное соединение «К-55» для применения в птицеводстве. В экспериментах на лабораторных животных впервые изучены острая и хроническая токсичности средства. Соединение не оказывает негативного воздействия на организм животных, в том числе птиц, при многократном введении. В результате исследований установлено, что «К-55» согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности» по параметрам острой токсичности отнесено к 3 классу опасности - умеренно опасные вещества.

Впервые определены: кумулятивные, местно-раздражающие и аллергенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства; антинематодозная эффективность на индоутках; установлена терапевтическая доза и способ применения; исследованы морфологические и биохимические показатели крови экспериментально зараженных гетеракидозом и здоровых индоуток после введения соединения «К-55»; проведена ветеринарно-санитарная оценка мяса (органолептические, микробиологические, физико-химические показатели); изучена паразитофауна сельскохозяйственных птиц в личных подсобных хозяйствах некоторых районов на территории Республики Татарстан.

Теоретическая и практическая значимость работы. Новое соединение «К-55», обладающее низкой токсичностью и противопаразитарной эффективностью, рекомендуется для лечения гетеракидоза индоуток с последующим сохранением качества конечной продукции – мяса индоуток.

Полученные данные по распространению паразитофауны у разных видов сельскохозяйственных птиц, содержащихся в личных хозяйствах граждан на территории Республики Татарстан, рекомендуются использовать для разработки плана противопаразитарных мероприятий.

Материалы диссертационной работы рекомендованы к использованию в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана».

Методология и методы исследований. Методологические подходы определены на основании актуальности рассматриваемой темы, результатах современных работ отечественных и зарубежных авторов, основной цели и поставленных задач работы с использованием адекватных приемов и доступных методов исследования.

При оценке фармако-токсикологических свойств соединения «К-55» использовали клинико-физиологические, гематологические и биохимические,

токсикологические, патоморфологические, паразитологические, методы световой микроскопии, ветеринарно-санитарной экспертизы мяса птиц, математические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Соединение «К-55» по параметрам острой токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности» относится к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества) и в терапевтической дозе не обладает местно-раздражающим, алергизирующим и эмбриотоксическим действиями. Соединение относится ко 2 группе веществ с выраженной степенью накопления.

2. Соединение «К-55» обладает высокой лечебной эффективностью при гетеракидозе индоуток.

3. В личных подсобных хозяйствах граждан на территории Республики Татарстан паразитофауна сельскохозяйственных птиц имеет широкое распространение.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов в ходе проведенных исследований обоснована большим объемом экспериментальных работ с использованием животных, современного оборудования, методических приемов и результатами статистической обработки полученных данных в программе Microsoft Excel.

Получен патент № RU 2758054 С1 от 26.10.2021 года «Антинематодозная композиция для ветеринарии и способ ее получения».

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: итоговых кафедральных заседаниях; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д.К. Беляева» (Иваново, 2020); XXIII международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства «Мосоловские чтения» (Йошкар-Ола, 2021); Всероссийской (национальной) научно-практической конференции «Приоритетные направления развития Сельскохозяйственной науки и практики в АПК» (Персиановский, декабрь 24, 2021); Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной 150-летию со дня рождения профессора К. Г. Боля (Казань, 2021); Международной научно-практической конференции «Научные разработки и инновации в решении стратегических задач агропромышленного комплекса» (Ижевск, февраль 15, 2022); Международной научной конференции «Теория и практика борьбы с

паразитарными болезнями» (Москва, май 20, 2022); Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной памяти академиков М.П. Тушнова и А.З. Равилова (Казань, март 31, 2022); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной 150-летию ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ (Казань, 2023); отмечены участием в конкурсе «Молодые ученые» при поддержке Фонда молодых ученых имени Геннадия Комиссарова в номинации финансовая поддержка (Москва, 2021); участием в Республиканском конкурсе «50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан» (Казань, 2022).

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 4 изданы в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, относящихся к перечню ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 148 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, практические предложения, список сокращений, список литературы и приложения. Работа содержит 17 таблиц и 21 рисунок. Список литературы включает 221 источник, в том числе 69 зарубежных.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена в период с 2020 по 2023 год на базе кафедры эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ им. Н.Э. Баумана». Производственные опыты проводили в личных подворьях граждан на территориях Лаишевского, Арского, Чистопольского и Муслимовского районов Республики Татарстан.

Объектом исследования являлось соединение «К-55», которое было синтезировано на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Казанского (Приволжского) федерального университета доктором химических наук, профессором И.В. Галкиной. Лечебное средство представляет собой порошок черного цвета со слабым специфическим запахом, растворим в воде. Действующими веществами является 5,7-динитро-4,6-бис-(3-нитрофениламино) бензофуроксан и n-гексадецил трифенил фосфоний бромид. Температура плавления составляет 58,5 °С.

Фармако-токсикологическую оценку соединения «К - 55» проводили на лабораторных животных руководствуясь методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и

животноводстве (1985) и руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005).

Доклинические испытания безопасности и токсикологических свойств соединения «К-55» проведены на клинически здоровых белых крысах, беспородных морских свинок и кроликах в виварии кафедры эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ им. Н.Э. Баумана». Производственные испытания изучаемого средства проведены на мускусных утках (индоутки) черно-белой породы. Все исследования проведены в соответствии с требованиями правил гуманного отношения к лабораторным животным.

Острая токсичность соединения «К-55» была изучена на 50 белых крысах с живой массой 200-220 г. Соединение с помощью зонда однократно внутрижелудочно вводили крысам опытных групп в следующих дозах: I – 800 мг/кг, II – 1200 мг/кг, III – 1600 мг/кг. Крысам IV группы была введена максимально растворимая доза соединения – 2000 мг/кг. Животным контрольной группы вводили 3 мл дистиллированной воды. На 14 день опыта проводили убой методом декапитации под эфирным наркозом, вскрытие и макроскопическое исследование внутренних органов крыс всех групп.

Изучение кумулятивных свойств соединения «К-55» проводили на 20 белых крысах с массой 180-200 г с использованием теста субхронической токсичности. Доза с 1 по 4 день опыта составила 1/10 часть от максимально вводимой дозы в остром опыте и равнялась 200 мг/кг. Каждые 4 дня дозу увеличивали в 1,5 раза. Контрольной группе животных вводили 3 мл дистиллированной воды. Для определения количественной оценки кумулятивного эффекта производили вычисление показателя коэффициента кумуляции по формуле: K (кумуляции) = LD_{50} суммарная / LD_{50} однократная.

Изучение хронической токсичности соединения «К-55» проводили на нелинейных белых крысах обоего пола с массой 200–220 г в количестве 40 голов. Водный раствор соединения вводили ежедневно в течение 6-ти дней в трех дозах. Животные первой группы получали 1/10 часть от максимально вводимой дозы соединения (200 мг/кг), второй – 1/20 (100 мг/кг), третьей дозой являлась близкая к терапевтической (20 мг/кг). Животным контрольной группы вводили 3 мл дистиллированной воды. За животными, которые остались живыми, продолжили наблюдение в течение 1 месяца.

Местно-раздражающее действие соединения «К-55» в первой серии опытов изучали на 32 белых крысах обоих полов массой 180-190 г, разделенных по принципу аналогов. Средство представляло собой 1, 5, 10 и 15 % водные растворы соединения. Аппликацию проводили однократно. Действие

испытуемого соединения на кожные покровы оценивали в течение первых часов, затем 1 раз в день в течение 14 суток, путем визуального осмотра места аппликации и оценивали по пятибалльной шкале: от 0 (видимой реакции нет) до 5 (эритема).

Местно-раздражающее действие на слизистые оболочки глаз соединения «К-55» во второй серии опытов изучали на 15-ти беспородных кроликах массой 2,0-2,5 кг. С помощью глазной пипетки животным I, II и III группы на конъюнктиву левого глаза однократно по 2-3 капли наносили водный раствор соединения в концентрациях 0,5, 1 и 5 % соответственно, правого глаза – дистиллированную воду комнатной температуры. Состояние слизистых оболочек оценивали через 10, 30, 60 минут после нанесения и ежедневно в течение 14 дней. Реакцию учитывали визуально в баллах по трехбалльной шкале: от 0 (видимой реакции нет) до 3 (резкое покраснение).

Изучение аллергенной активности соединения «К-55» проводили с помощью метода эпикутанной сенсibilизации на 10 клинически здоровых беспородных белых морских свинок с массой тела 380-400 г. Для сенсibilизации животных первой группы использовали 10% концентрацию раствора соединения «К-55». Средство наносили в область боковой поверхности туловища с правой стороны один раз в сутки по 5 раз в неделю в течение 14 дней. Животным контрольной группы наносили на кожу дистиллированную воду. Через 14 дней проводили повторную аппликацию той же концентрации раствора «К-55» на левую сторону участка спины. Реакцию учитывали через 12 и 24 часа путем визуального осмотра места аппликации и оценивали по пятибалльной шкале: от 0 (видимой реакции нет) до 5 (эритема).

При изучении эмбриотоксических свойств соединения «К-55» руководствовались методическими указаниями по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию (1986). В работе использовали 24 самки белых не линейных крыс с массой тела 190-210 г. Предварительно самок белых крыс спаривали с самцами (два эстральных цикла) в соотношении 3:1. Беременными считались самки, у которых во влагалищных мазках выявляли сперматозоиды. С 1 по 19 сутки исследования крысам опытной группы интрагастрально с помощью металлического зонда вводили в объеме 3 мл водный раствор соединения «К-55» в дозе 10 мг/кг, животным контрольной группы – дистиллированную воду. На 20-е сутки часть животных подвергали эвтаназии диэтиловым эфиром из каждой группы. Остальную часть животных оставляли для последующего изучения постнатального развития плодов.

Терапевтическая эффективность различных доз соединения «К-55» была изучена на 48 клинически здоровых мускусных утятах черно-белой породы свободных от гельминтов в возрасте 30 суток с живой массой 1,3-1,4 кг. Заражение птиц проводили инвазионными яйцами нематоды *Heterakis gallinarum*. На 30 сутки утятам всех пяти опытных групп однократно интрагастрально задавали соединение «К-55» в следующих дозах: 1-ой группе применяли в количестве 1 мг/кг массы тела, 2-ой группе - 5 мг/кг, 3-ей группе - 10 мг/кг, 4-ой группе - 15 мг/кг, 5-ой - 20 мг/кг. В качестве растворителя изучаемого средства использовали дистиллированную воду. Шестая группа птиц соединение не получала и являлась контрольной.

Антигельминтную эффективность соединения «К-55» изучали в сравнении с антигельминтными препаратами Фебтал гранулят фирмы "НВЦ Агроветзащита" и Тетрамизол 20% порошок производства «Группа компаний ВИК». Для исследования использовали 32 клинически здоровых индоутят черно-белой породы в возрасте 30 суток с массой тела 1,3-1,4 кг. Заражение птиц проводили инвазионными яйцами нематоды *Heterakis gallinarum*. Индоуткам 1-ой группы индивидуально задавали соединение «К-55» в дозе 15 мг/кг однократно внутрь. Птицам 2-ой группы задавали Фебтал гранулят однократно внутрь в дозе 0,45 г/10 кг. Птицы 3-ей группы получали Тетрамизол 20% однократно внутрь в дозе 0,1 г/кг. Антигельминтные препараты промышленного производства использовались согласно инструкции по применению. Контрольная группа птиц лекарственные средства не получала.

Влияние соединения «К-55» на морфологические и биохимические показатели крови клинически здоровых птиц свободных от гельминтов изучали на 24 индоутках черно-белой породы в возрасте 60 суток с живой массой 2,6-2,8 кг. Птицы были разделены на 3 группы (2 опытных и 1 контрольная). Индоуткам первой группы индивидуально однократно внутрь задавали соединение «К-55» в дозе 15 мг/кг, второй группе в дозе 30 мг/кг. Птицы третьей группы соединение не получали и являлись контролем.

Исследование образцов крови проводили в ветеринарной лабораторной службе «Веттест» города Казани с использованием гематологического анализатора «Mindray BC-2800 Vet» и автоматического биохимического анализатора «BioSystems A-25».

Ветеринарно-санитарную оценку мяса птиц при применении соединения «К-55» проводили на 15 индоутках черно-белой породы в возрасте 60 суток и средней массой 2,6-2,8 кг. Было сформировано 3 группы по принципу аналогов. Птицам первой группы соединение «К-55» в виде водного раствора задавали индивидуально в дозе 20 мг/кг массы однократно внутрь, второй группы - в дозе

25 мг/кг. В качестве растворителя изучаемого средства использовали дистиллированную воду. Индоутки третьей группы соединения не получали и являлись контролем. Продолжительность наблюдения составила 14 суток, затем животных все групп подвергали убою для проведения экспертизы тушек.

Отбор проб, органолептические, биохимические и микробиологические исследования проводили согласно ГОСТ Р 51944-2002 «Мясо птицы. Методы определения органолептических показателей, температуры и массы», ГОСТ 7269-2015 «Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести», ГОСТ Р 50396.1-2010 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Метод определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов», ГОСТ 31990-2012 «Мясо уток (тушки и их части). Общие технические условия».

Расчет экономической эффективности применения мускусным уткам антигельминтного соединения «К-55» проводили, руководствуясь методическими рекомендациями и пособием по организации и экономики ветеринарного дела (И.Н. Никитин, 2006; Р.Т. Сафиуллин, 2006).

Биологическое разнообразие и распространение основных возбудителей желудочно-кишечных гельминтозов птиц, а также сведения о клинических картинах заболеваний, патологоанатомических изменений при вскрытии павших животных, изучали путем сбора информации и биологического материала (помет, трупы) в личных подворьях граждан на территориях Лаишевского, Арского, Чистопольского районов Республики Татарстан.

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли с использованием метода вариационной статистики. Для возможности сравнения полученных величин применяли t-критерий Стьюдента. Достоверность различий устанавливали на уровне значимости 0,05 и 0,01.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты изучения параметров острой токсичности соединения «К-55»

Результаты изучения острой токсичности соединения «К-55» показали, что при однократном пероральном применении его белым крысам в тестовых дозах от 800 мг/кг до 2000 мг/кг (максимально растворимая доза соединения) в течение экспериментального периода гибель животных не наблюдалась.

Патологоанатомическое вскрытие животных на 14 сутки из группы, где доза соединения составляла 2000 мг/кг, выявило легкие воспалительные процессы слизистой оболочки и полнокровие сосудов тонкого отдела кишечника на всем протяжении. Количество лейкоцитов у крыс в третьей (1600 мг/кг) и четвертой (2000 мг/кг) опытных группах было выше показателя контрольной группы на 11%

и 13% соответственно, а также повышение СОЭ в четвертой группе на 19%.

Результаты проведенных исследований на белых крысах показали, что соединение «К-55» в дозе 2000 мг/кг (максимально растворимая доза соединения) не вызывает гибель опытных животных. Среднесмертельная доза средства была не определена и по параметрам острой токсичности соединение отнесли к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества) согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности».

3.2 Результаты изучения параметров субхронической токсичности соединения «К-55»

Результаты проведенной работы изложены в таблице 1

С 1 по 4 день при вводимой дозе 200 мг/кг интоксикация и гибель животных не регистрировалась. Суммарная доза за 4 дня введения равнялась 800 мг/кг. С 5 по 8 дни исследования ежедневно вводимая доза крысам составляла 300 мг/кг, за весь период исследования 2000 мг/кг. Изменения поведения и клинические симптомы отравления не были обнаружены.

Таблица 1 - Результаты оценки кумулятивных свойств соединения «К-55» для белых крыс при внутрижелудочном введении

Дни введения	Ежедневно вводимая доза, мг/кг	Суммарная доза за 4 дня введения, мг/кг	Суммарная доза по периодам введения, мг/кг	Число павших крыс	Число выживших крыс
1-4	200	800	800	0	10
5-8	300	1200	2000	0	10
9-12	450	1800	3800	4	6
13-15	675	2025	5825	6	0

При достижении суммарной дозы по периодам введения 2900 мг/кг и ежедневно вводимой 450 мг/кг на 10 сутки была зарегистрирована смерть первой крысы. Последние животные пали с 13 по 15 сутки исследования. После введения ежедневной суточной дозы 675 мг/кг, где суммарная доза по периодам введения составила 5825 мг/кг через 5 часов зарегистрировали гибель последних двух крыс. При патологоанатомическом вскрытии трупов были обнаружены выделения из носа и синюшные слизистые оболочки. Содержимое кишечника было слизистое кашицеобразной консистенции, темного цвета с прожилками крови. На всем протяжении желудочно-кишечного тракта отмечался воспалительный процесс с участками кровоизлияний. Печень была темно-красного цвета с кровоизлияниями под капсулой. Общая продолжительность исследования параметров субхронической токсичности составила 15 суток.

Расчет коэффициента К (кумуляции) проводили по формуле:

$$K = \text{ЛД50 суммарная} / \text{ЛД50 однократная} = 5825 \text{ мг/кг} / 2000 \text{ мг/кг} = 2,9$$

Таким образом, проведенными расчетами был установлен показатель коэффициента равный 2,9. Данное соединение «К-55» относится к 2 группе веществ с выраженной степенью кумуляции (Л.И. Медведь, 1968).

3.3 Результаты изучения параметров хронической токсичности соединения «К-55»

Результаты изучения хронической токсичности соединения «К-55» показали, что многократное пероральное применение его в дозах 20 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг в течение 6-ти дней гибель животных не вызывает.

В третьей группе крыс отмечали снижение живой массы тела животных на 4,4% (при $p \leq 0,05$), а при патологоанатомическом их вскрытии – изменения в виде застойной гиперемии слизистой оболочки желудка и на всем протяжении кишечника, а также выраженные кровоизлияния под капсулой в печени.

В группе крыс, получавшие соединение в дозе 200 мг/кг, наблюдалось достоверное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина на 15,5% и 4,3%, общего белка в третьей группе на 7,7%, повышение СОЭ на 33,7%, лейкоцитов на 34,2%, общего билирубина во второй группе на 15,6%, в третьей – на 64,9%, креатинина в третьей группе на 16,6% по отношению к контрольным значениям.

Животные, оставленные для наблюдения в течение последующих 4 недель, оставались живыми, клинически были без проявления токсического эффекта, активными и набирали вес.

3.4 Результаты изучения местно-раздражающих свойств соединения «К-55» методом накожных аппликаций

Нами было установлено, что водный раствор соединения «К-55» в концентрациях 1%, 5% и 10% не обладало местно-раздражающим эффектом на коже животных, а также не вызывало функциональных и морфологических нарушений структуры эпидермиса кожи на месте аппликации ватно-марлевого тампона, пропитанного раствором с разной концентрацией

У крыс, которым проводили аппликацию 15% раствором (IV группа) «К-55», отмечали реакцию в виде ярко – розовой эритемы на коже. В течение последующих 30 минут наблюдений кожа приобретала естественный цвет.

Действие испытуемого соединения на кожные покровы белых крыс продолжали наблюдать в течение 14 суток. До последнего дня изучения никаких изменений не было выявлено.

3.5 Результаты изучения местно-раздражающих свойств соединения «К-55» методом конъюнктивальной пробой

По результатам изучения действия на слизистые оболочки глаз водного раствора в 0,5, 1 и 5 % концентрациях следует отметить, что соединение «К-55» также не оказывает отрицательного воздействия. При нанесении 5% концентрации «К-55» через 1 час наблюдалось слезотечение и отечность, гиперемия конъюнктивы глаз. Через 24 часа наблюдения цвет слизистых оболочек, при естественном освещении, был серо-розовым, на второй день бледно-розовым.

Действие испытуемого соединения на кроликах продолжали наблюдать в течение 14 суток. При осмотре глаз всех животных изменения в слизистых оболочках, слезоточивость, отечность, гиперемия конъюнктивы и склеры не наблюдалась.

3.6 Результаты изучения аллергенных свойств соединения «К-55»

По результатам изучения аллергенной активности с помощью метода эпикутанной сенсibilизации установлено, что при повторной аппликации водным раствором соединения «К-55» в 10% концентрации на 14 день исследования не вызывает аллергических реакций на коже у морских свинок. Спустя 12 и 24 часа, изменения со стороны кожи на месте аппликации (гиперемия, отек, расчесы и др.) не наблюдались. Следовательно, соединение является слабым аллергеном.

3.7 Результаты изучения эмбриотоксических свойств соединения «К-55»

Проведенными исследованиями установлено, что соединение «К-55» при внутрижелудочном введении в дозе 10 мг/кг в течение 19 суток не оказывает существенного влияния на организм беременных самок и эмбриональное развитие плодов в антенатальном и постнатальном периоде.

3.8 Результаты изучения терапевтической эффективности различных доз соединения «К-55» при гетеракидозе индоуток

Было установлено, что соединение «К-55» в дозах 15 мг/кг и 20 мг/кг уже на 5 сутки обладает соответственно 99,3% и 99,7% интенсэфективностью. На 14 сутки после использования «К-55» в дозе 1, 5 и 10 мг/кг отмечали отсутствие его антигельминтного эффекта. Минимальной терапевтической дозой соединения «К-55», обладающей высокой антигельминтной эффективностью против *Heterakis gallinarum* в течение 14 суток, является доза 15 мг/кг. Интенс- и экстенсэфективность при этом составляет 100%.

3.9 Результаты изучения сравнительной антигельминтной эффективности соединения «К-55»

Через 10 и 14 дней после проведенных процедур в пробах помета утят 2 и 3 групп были обнаружены единичные экземпляры яиц гетеракисов. В первой группе птиц сохранялась 100% интенс- и экстенсэффективность начиная с 10 дня лечения. На 21 день после дегельминтизации птицы всех групп были полностью освобождены от яиц *Heterakis gallinarum*.

Таким образом, соединение «К-55» в дозе 15 мг/кг при гетеракидозе индоуток является более эффективным средством с интенс- и экстенсэффективностью на 7 день лечения 100%, по сравнению с препаратами Фебтал гранулят в дозе 0,45г/10 кг (ИЭ 97,3% и ЭЭ 75%) и Тетрамизол 20% в дозе 0,1 г/ кг (ИЭ 96,8% и ЭЭ 75%).

3.10 Результаты изучения морфологических и биохимических показателей крови у экспериментально зараженных гетеракидозом индоуток после применения антигельминтных средств

Установлено, что у индоуток, зараженных гетеракидозом, в крови отмечалось достоверная разница относительно исходных показателей. Была зарегистрирована эритропения, лейкоцитоз, эозинофилия, моноцитоз и лимфопения. гиперпротеинемия, гипогликемия, понижение активности трансаминаз. Все указанные выше изменения говорят о нарушениях, происходящих в желудочно-кишечном тракте и других органах у индоуток в результате патогенного воздействия гельминтов с последующим наложением секундарной микрофлоры.

Таким образом, у индоуток после применения соединения «К-55», Фебтал гранулят и Тетрамизол 20% при гетеракидозе морфологические и биохимические показатели крови восстанавливаются на 14 сутки до исходных физиологических значений. Более быстрое освобождение птиц от гельминтов, а значит и восстановление обменных процессов и показателей крови наблюдалось в группе, которой было задано антигельминтное соединение «К-55».

3.11 Результаты изучения морфологических и биохимических показателей крови клинически здоровых индоуток после применения соединения «К-55»

Установили, что соединение «К-55» при однократном его применении клинически здоровым свободным от гельминтов индоуткам в дозах 15 мг/кг и 30 мг/кг не оказывает негативное влияние на морфологический и биохимический состав крови птиц. Все исследуемые показатели на всем протяжении опыта соответствовали фоновым и контрольным значениям.

3.12 Результаты ветеринарно-санитарной оценки мяса индоуток после применения соединения «К-55»

Ветеринарно-санитарная экспертиза тушек индоуток опытных и контрольной групп показала, что все образцы соответствовали критериям доброкачественной продукции. Они были с приятным запахом, свойственным для данного вида животного. Мышцы были плотные, упругие. Физико-химические показатели находились в пределах референсных значений. По результатам бактериоскопии в исследованных образцах мяса, отклонения не были выявлены. Было установлено, что при применении соединения «К-55» индоуткам в дозах 20 мг/кг и 25 мг/кг не влияет на вкусовые качества мяса, а по санитарному состоянию образцы отвечают требованиям ГОСТ Р 51944-2002, ГОСТ 7269-2015, ГОСТ Р 50396.1-2010 и ГОСТ 31990-2012.

3.13 Экономическая эффективность применения соединения «К-55»

Расчет экономического эффекта при применении соединения «К-55» проводили в опыте при изучении сравнительной эффективности данного средства в КФХ «Хамадишин И.Ш.» Муслимовского района Республики Татарстан.

Помещение для птиц было разделено на 3 сектора, в которых предусмотрено напольное содержание 60 голов мускусных уток 1-го месячного возраста с живой массой 1,4-1,5 кг. Утятам 1-ого сектора однократно в утреннее кормление задавали «К-55» в дозе 15 мг/кг, 2-ого сектора - порошок Тетрамизол 20% в дозе 0,1 г/кг, которые тщательно смешивали с комбикормом из расчета 5-10 г на птицу. Контрольная группа птиц лекарственные средства не получала.

Установлено, что экономический эффект при проведениях ветеринарных мероприятий соединением «К-55» составила 106,9 рублей, Тетрамизолом 20% - 100 рублей, а экономическая эффективность на 1 рубль затрат равнялась – 8,1 рублей и 5 рублей соответственно.

3.14 Распространение гельминтозов птиц в личных подворьях граждан

Работа была выполнена в период с февраля по сентябрь 2020 года в ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ им. Н.Э. Баумана» на кафедре эпизоотологии и паразитологии, а также в личных подсобных хозяйствах на территориях Лаишевского, Арского и Чистопольского районов.

Паразитофауну птиц изучали путем сбора анамнеза, клинических симптомов и копрологических исследований. Для этого были отобраны пробы фекалий и перья от 834 кур, 155 индеек, 148 индоуток и 83 уток в следующих населенных пунктах: Кирби, Карадули, Нармонка, Державино, Песчаные Ковали Лаишевского района, Качелино, Чулпаново, Старое Чурилино, Урнашбаш, Кызыл

Яр Арского района и Чистопольские Выселки, Татарский Сарсаз, Каргали, Старое Ромашкино, Луч Чистопольского района Республики Татарстан.

В результате проведенных исследований было установлено, что кишечные паразитозы птиц в личных подсобных хозяйствах на территории Республики Татарстан были представлены возбудителями следующих видов: *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria spp.*, *Echinostoma spp.* и *Eimeria spp.* Были обнаружены клещи вида *Knemidocoptes spp.*, *Dermanyssus galinae* и пухоеды *Columbicola columbae*, *Lipeurus variabilis*.

Среди домашних птиц в Лаишевском районе РТ наиболее сильная степень инвазии наблюдалась возбудителями аскаридиоза, гетеракидоза и эймериоза, в Арском районе РТ – аскаридиоза и капилляриоза, в Чистопольском районе РТ – аскаридиоза и гетеракидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время птицеводческие предприятия по всей стране повышают выход продукции за счет современных технологий и интенсификации производства. Тем не менее гельминтозные заболевания широко распространены и являются одним из наиболее часто встречающихся заболеваний сельскохозяйственных птиц. В связи с этим актуальным вопросом остается поиск и внедрение новых, высоко эффективных и безопасных в применении противопаразитарных средств с широким спектром действия, где главным этапом в их разработке является всеобщая оценка и изучение токсикологических свойств новых соединений с выявлением возможных осложнений. Основные результаты проведенных работ представлены в следующих выводах:

1. Соединение «К-55» в дозе 2000 мг/кг (максимально растворимая доза соединения) не вызывает гибель опытных животных. По параметрам острой токсичности соединение отнесли к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества) согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности». Проведенными расчетами был установлен показатель коэффициента кумуляции 2,9, что относит данное соединение к 2 группе веществ с выраженной степенью накопления. Средство в терапевтической дозе не обладает хронической токсичностью, не оказывает раздражающее действие на кожу и слизистую оболочку глаз, алергизирующим, эмбриотоксическим действиями

2. Минимальная терапевтическая доза соединения «К-55», обладающая высокой антигельминтной эффективностью против *Heterakis gallinarum*, является 15 мг/кг, интенс- и экстенсэффективность при которой составляет 100%. Соединение «К-55» в дозе 15 мг/кг при гетеракидозе индоуток является более

эффективным средством с интенс- и экстенсэффективностью на 7 день лечения 100%, по сравнению с препаратами Фебтал гранулят в дозе 0,45г/10 кг (ИЭ 97,3% и ЭЭ 75%) и Тетрамизол 20% в дозе 0,1 г/ кг (ИЭ 96,8% и ЭЭ 75%).

3. У индоуток после экспериментального заражения *Heterakis gallinarum* была зарегистрирована эритропения, лейкоцитоз, гипогемоглобинемия, эозинофилия, базофилия, моноцитоз и лимфопения, а также увеличение общего белка и глобулинов, снижение альбуминов и глюкозы в сыворотке крови. После лечения зараженных гетеракидозом птиц соединением «К-55» морфологические и биохимические показатели восстанавливаются на 14 сутки до исходных физиологических значений. Однократное применение его клинически здоровым индоуткам в дозах 15 мг/кг и 30 мг/кг не оказывает негативное влияние на морфологический и биохимический состав крови птиц.

4. Применение соединения «К-55» мускусным уткам в дозах 20 мг/кг и 25 мг/кг не влияет на вкусовые качества мяса, а по санитарному состоянию образцы отвечали требованиям ГОСТ Р 51944-2002, ГОСТ 7269-2015, ГОСТ Р 50396.1-2010 и ГОСТ 31990-2012.

5. Экономический эффект ветеринарных мероприятий с использованием соединения «К-55» составила 106,9 рублей, Тетрамизолом 20% - 100 рублей, а экономическая эффективность на 1 рубль затрат равнялась – 8,1 рублей и 5 рублей соответственно.

6. Паразитозы птиц в личных подсобных хозяйствах на территории Республики Татарстан были представлены возбудителями следующих видов: *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria spp.*, *Echinostoma spp.*, *Eimeria spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Dermanyssus galinae*, *Columbicola columbae*, *Lipeurus variabilis*. Наиболее распространенными паразитозами среди домашних птиц в Лаишевском районе РТ являются возбудители аскаридоза, гетеракидоза и эймериоза, в Арском районе РТ – аскаридоз и капилляриоз, в Чистопольском районе РТ - аскаридоз и гетеракидоз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Соединение «К-55» рекомендуется использовать в качестве антигельминтного средства для лечения и профилактики птиц, зараженных кишечными нематодозами в дозе 15 мг/кг массы индивидуально внутрь в виде водного раствора или групповым методом с комбикормом.

2. Полученные данные по распространению паразитофауны у разных видов сельскохозяйственных птиц, содержащихся в личных хозяйствах граждан на территории Республики Татарстан, рекомендуются использовать для разработки плана противопаразитарных мероприятий.

3. Материалы диссертационной работы рекомендованы к использованию в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в Российский рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ

1. Мухаммадиева, А.С. Исследования острой и хронической токсичности антигельминтного соединения «К-55» / А.С. Мухаммадиева // Ветеринарная патология. – 2021. – №1 (75). – С. 18-24.

2. Мухаммадиева, А.С. Ветеринарно-санитарная оценка мяса индоуток при применении в их рационе соединения «К-55» / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин, Г.Р. Юсупова [и др.]. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 246. – № 2. – С. 137-140.

3. Мухаммадиева, А.С. Изучение местнораздражающего действия и аллергенной активности соединения "К-55" / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин, Р.Р. Тимербаева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 251. – № 3. – С. 178-181.

4. Мухаммадиева, А.С. Результаты изучения эмбриотоксического действия нового антигельминтного соединения «К-55» на белых крысах / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин, Р.Р. Тимербаева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 252. – № 4. – С. 168-171.

Статьи, опубликованные в других научных изданиях

5. Мухаммадиева, А.С. Паразитофауна домашних птиц в личных подсобных хозяйствах на территории Республики Татарстан / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Аграрная наука в условиях модернизации и инновационного развития АПК России с международным участием», посвященной 90-летию ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д.К. Беляева», 30 ноября 2020 г. – Иваново. – 2020. – Том I. – С. 314-319.

6. Мухаммадиева, А.С. Оценка и показатели качества мяса индоуток на фоне применения антигельминтного соединения «К-55» / А.С. Мухаммадиева,

М.Х. Лутфуллин, Р.С. Мухаммадиев // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. Мосоловские чтения». – Йошкар-Ола. – 2021. – № 23. – С. 540-543.

7. Мухаммадиева, А.С. Сравнительная эффективность антигельминтных препаратов при гетеракидозе птиц / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин, А.В. Зайцева // Сборник материалов Всероссийской (национальной) научно-практической конференции «Приоритетные направления развития сельскохозяйственной науки и практики в АПК. В 3-х томах», 24 декабря 2021 г. – Пос. Персиановский. – 2021. – Т. II. – С. 81-84.

8. Мухаммадиева, А.С. Изучение антигельминтной эффективности соединения «К-55» при гетеракидозе индоуток / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин // Сборник материалов Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной 150-летию со дня рождения профессора К.Г. Боля. – Казань. – 2021. – С. 259-261.

9. Мухаммадиева, А.С. Изучение острой токсичности нового противопаразитарного средства / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2022. – № 23. – С. 344-347.

10. Мухаммадиева, А.С. Гематологические показатели крови белых крыс после применения антигельминтного средства «К-55» / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин, Р.Р. Тимербаева, [и др.] // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Научные разработки и инновации в решении стратегических задач АПК. В 2-х томах». – Ижевск. – 2022. – С. 193-196.

11. Мухаммадиева, А.С. Терапевтическая эффективность различных доз лекарственного средства «К -55» при гетеракидозе индоуток / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин // Книга материалов Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной памяти академиков М.П. Тушнова и А.З. Раилова, 31 марта 2022 г. – Казань. – 2022. – С. 351-353.

12. Мухаммадиева А.С. Изучение гематологических показателей у птиц после применения различных доз соединения «К-55» / А.С. Мухаммадиева, М.Х. Лутфуллин // Сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», посвященной 150-летию ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, 2023 г. – Казань. – С. 295-297.