

*На правах рукописи*

**ЗЕЛЕНСКАЯ СВЕТЛАНА АНДРЕЕВНА**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЕДИНЕНИЯ «С-16» И  
ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ МИКСТИНВАЗИИ У ПЕРЕПЕЛОВ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
ветеринарных наук

Казань - 2018

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

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

**Официальные оппоненты:** **Уразаев Дмитрий Николаевич**  
доктор ветеринарных наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
иммунокоррекции при паразитозах ВНИИП -  
филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

**Токарев Антон Николаевич**  
доктор ветеринарных наук, доцент,  
заведующий кафедрой ветеринарно-  
санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Санкт-  
Петербургская государственная академия  
ветеринарной медицины»

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

Защита диссертации состоится «25» декабря 2018г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

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

Автореферат разослан: «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. размещен на сайтах:  
<http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://www.казветакадемия.рф>

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Р.А. Асрутдинова

## 1 Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** В птицеводстве, как в любой отрасли животноводства, повышения эффективности производства и высоких экономических показателей можно добиться только благодаря оздоровлению хозяйств от различных болезней, в том числе от инвазионных, которые имеют повсеместное распространение. Возбудители паразитозов, в основном, это кишечные паразиты (гельминты, простейшие), которые наносят серьезный ущерб птицеводству, складывающийся из больших экономических потерь, связанный с падежом птицы, снижении яйценоскости и общей продуктивности. (К.И. Абуладзе, 1990; Ю.В. Тимохина, 2002; А.В. Пашкин, 2008; Р.Р. Фазлаев, Е.В. Сковородин, 2009; Р.Т. Сафиуллин, Р.Р. Мурзаков, А.А. Ташбулатов, 2011; А.Ю. Гирковый, 2012).

В Республике Татарстан на протяжении длительного времени изучением распространения паразитозов птиц и животных занимались многие исследователи (В.Г. Эвранова, 1954; М.Д. Корнишина, 1973; М.Х. Лутфуллин, М.Д. Корнишина, Ф.М. Шакурова и др., 1994; Н.А. Лутфуллина, Е.В. Шабалина, Р.Р. Гиззатуллин, 2010; Р.Р. Гиззатуллин, В.В. Крайнов, М.Х. Лутфуллин и др., 2012). Тем не менее вопросы эпизоотологии паразитозов в личных хозяйствах граждан, по-прежнему остаются недостаточно изученными.

Основным способом борьбы с гельминтозами и эймериозами животных и птиц является лечебная и профилактическая дегельминтизация (А.З. Журавлева, 2011; Р.Р. Мурзаков, Р.Т. Сафиуллин, 2012; В.В. Соколова, А.В. Новак, 2013; И.А. Архипов, Абрамова, 2016). Несмотря на широкое распространение ветеринарных лекарственных средств и способов лечения, они не всегда отвечают запросам практической ветеринарии.

Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день актуальным вопросом является изыскание наиболее безопасных и эффективных лекарственных средств, обладающих широким спектром действия.

**Степень разработанности проблемы.** Изыскание новых препаратов и схем их применения для профилактики и лечения полиинвазий животных и птиц, воздействующих на различные звенья патологического процесса, является актуальной задачей как фармации, так и ветеринарии.

Известно, что четвертичные соли фосфония обладают высокими антибактериальными свойствами вследствие взаимодействия с липидными компонентами клеточных мембран, однако их противопаразитарная эффективность не изучена.

Большинство из известных копроскопических методов обладают низкой диагностической эффективностью. Поэтому, изыскание новых способов диагностики кишечных паразитозов остается актуальной задачей.

**Цель и задачи исследований.** Цель данной работы – провести фармако-токсикологическую оценку соединения «С-16» и изучить его антинематодозную и антиэймериозную эффективность у птиц. Для выполнения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- определить параметры острой токсичности, кумулятивные свойства, эмбриотоксичность, местное раздражающее действие и аллергенные свойства соединения «С-16»;
- установить терапевтическую дозу и изучить сравнительную противопаразитарную эффективность лекарственного средства «С-16» при аскаридозе и эймериозе перепелов;
- Изучить гематологический состав крови свободных от паразитов и экспериментально зараженных аскаридозом перепелов после введения им противопаразитарных препаратов;
- Провести ветеринарно-санитарную оценку мяса перепелов после введения им лекарственного средства «С-16»;
- Рассчитать экономическую эффективность применения соединения «С-16» при аскаридозе перепелов.

- Изучить распространение паразитозов птиц в личных хозяйствах граждан на территории некоторых районов Республики Татарстан и усовершенствовать копроскопическую диагностику кишечных паразитозов.

**Научная новизна.** Нами впервые изучены острая и хроническая токсичность соединения «С-16», его аллергенные и кумулятивные свойства, раздражающее действие, эмбриотоксичность, антиэймериозная и антинематодозная эффективность при аскаридозе перепелов, гематологические и биохимические показатели крови у здоровых, а также зараженных возбудителями паразитозов птиц после введения соединения «С-16», проведена ветеринарно-санитарная оценка мяса. Изучено распространение и видовой состав кишечных паразитозов у разных видов птиц, содержащихся в личных хозяйствах граждан, усовершенствована копроскопическая диагностика паразитозов птиц.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработано соединение «С-16», действующим веществом которого является – *n*-гексадецилтрифенилфосфоний бромид в качестве активного компонента, обладающий низкой токсичностью и высокой противопаразитарной эффективностью, рекомендуемый для лечения и профилактики кишечных паразитозов птиц. На основании комплексных исследований изучено распространение и видовой состав кишечных паразитозов у разных видов птиц, содержащихся в личных хозяйствах граждан. Полученные при этом данные можно использовать для составления плана противопаразитарных мероприятий.

**Методология и методы исследований.** Использовали комплексный подход по изучению фармако-токсикологических свойств соединения «С-16» и его терапевтической эффективности при микстинвазии перепелов, который включает в себя изучение острой и хронической токсичности, раздражающих и аллергенных, кумулятивных и эмбриотоксических свойств, а также выявление лечебной эффективности с использованием паразитологических, морфологических, биохимических и статистических методов. В качестве

объекта исследований использовали белых мышей, крыс, кроликов, перепелов, а также находящихся в личных хозяйствах граждан разных видов птиц.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Соединение «С-16» относится к III классу токсичности – веществам умеренно опасным, в терапевтической дозе не обладает острой токсичностью, эмбриотоксичностью, местным раздражающим действием и аллергенными свойствами;

2. Соединение «С-16» обладает высокой лечебной эффективностью при микстинвазии перепелов;

3. Соединение «С-16» при введении перепелам вызывает незначительные изменения морфологических и биохимических показателей крови, которые находятся в пределах физиологической нормы;

4. В личных хозяйствах граждан Республики Татарстан кишечные паразитозы птиц имеют широкое распространение.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Получены патенты на изобретение:

- №2629316 от 14 марта 2017 года «Средство для лечения нематодозов и эймериозов в ветеринарии»;

- №2641961 от 1 марта 2016 года «Метод диагностики паразитозов птиц и животных»;

Составлены временные ветеринарные правила по применению соединения «С-16», одобренные научно-техническим советом ФГБОУ ВО КГАВМ и утвержденные ГУВ КМ РТ.

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на: международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи, посвященной 85-летию зоотехнического образования КГАВМ [Казань, 2015]; международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» [Санкт-Петербург, 2016]; IV международной конференции

«Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса» [Казань, 2016]; 2-ом международном паразитологическом симпозиуме «Современные проблемы общей и частной паразитологии» [Санкт-Петербург, 2017]; международной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» [Москва, 2017]; на Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России [I, II этапы - Казань, 2017; III-ий - Ставрополь, 2017]; во Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Казанской ГАВМ [Казань, 2018].

**Публикация.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 4 из которых изданы в журналах, относящихся к перечню ВАК Минобрнауки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 182 страницах компьютерного текста, включает в себя: введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические предложения, список сокращений, список использованного материала и приложение. Работа содержит 23 таблицы, 9 рисунков. Список использованной литературы включает 231 источников, из них 28 иностранных. Приложение на 16 страницах.

## **2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

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

Работа выполнена на кафедре эпизоотологии и паразитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Лекарственный препарат на основе соли четвертичного фосфония с длиною алкильного радикала в шестнадцать атомов углерода, именуемый в дальнейшем «С-16», состоит из *n*-гексадецилтрифосфоний бромида в качестве активного компонента, представляет собой кристаллическое вещество белого

цвета, обладающее слабым специфическим запахом, хорошо растворимый в масле и в воде. Соединение было синтезировано под руководством профессора И.В. Галкиной в Казанском химическом институте им. А.М. Бутлерова.

Острую токсичность соединения «С-16» определяли на 70 белых не линейных мышах и на 42 не линейных крысах обоего пола, с использованием метода Кербера (1931).

Кумулятивный эффект определяли на 20 не линейных самцах белых крыс, живая масса которых составляла 180-220г. При проведении опыта использовали метод «тест субхронической токсичности».

Хроническую токсичность соединения «С-16» изучали на 40 самцах белых не линейных крыс, с массой тела 100-120 г, согласно методическим указаниям по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве.

Изучение местного раздражающего действия соединения «С-16» на кожу было проведено на 12 кроликах породы белый великан обоего пола, массой 2,5-3 кг, а на слизистые оболочки глаз на 15 животных, по 3 кролика в каждой группе, содержащихся в виварии кафедры эпизоотологии и паразитологии Казанской ГАВМ.

Аллергенные свойства изучали на 10 кроликах. Сенсибилизацию проводили с помощью продолжительных нанесений соединения на один и тот же участок кожи в виде 3% концентрации, с повторной аппликацией через 14 дней.

При определении эмбриотоксических свойств соединения «С-16» использовали «Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств». 24 самок белых не линейных крыс, живой массой 200-240 г. было использовано при выявлении возможных эмбриотоксических свойств.

Изучение антигельминтной эффективности различных доз (1; 2; 5; 10; 22,5 мг/кг) соединения «С-16» проводили на 60 перепелах в возрасте 30 суток, вес

которых составил 240-260 г. Для заражения птицам вводили инвазионные яйца нематоды *Askaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь.

Для определения противопаразитарной эффективности соединения «С-16» использовали 100 перепелов тexasской породы в возрасте 30 суток живой массой 240-260 г, пятьдесят из которых заражали инвазионными яйцами нематоды *Askaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь, а 50 инвазировали смешанной культурой спорулированных ооцист эймерий (*E. bateri* и *E. coturnicus*) в дозе 1000 ооцист на каждую особь.

Для изучения влияния соединения «С-16» на гематологические показатели инвазированных нематодозами птиц, использовали 100 самок перепелов, с массой тела 380-420 г, 2-х месячного возраста, 80 из которых заражали инвазионными яйцами нематоды *Askaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь.

Изучали также влияние соединения «С-16» на морфологический и биохимический статус крови здоровых незараженных перепелов. Для этого использовали 55 перепелов 2-х месячного возраста, живой массой 380-420 г.

Кровь у перепелов и крыс брали путем тотального обескровливания. Морфологические показатели крови крыс определяли с помощью анализатора – IDEXX Laser Cyte, биохимические показатели – IDEXX VetTest. Эритроциты и лейкоциты птиц определяли методом подсчета в камере Горяева. Для подсчета лейкоформулы мазки крови окрашивали красками из набора “Лейкодиф”.

Ветеринарную оценку мяса перепелов проводили после введения им индивидуально внутрь соединения «С-16». Опыт проводили на 15-ти перепелах. Соединение задавали индивидуально в виде суспензии трижды, с интервалом 7 дней. На четвертые сутки, после завершения опыта, перепелов подвергали убою.

Для проведения послеубойной экспертизы мяса опытных птиц пользовались «Правилами ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов» (1988). Отбор проб

и органолептические исследования проводили согласно ГОСТ 7267-2015 и ГОСТ 29128-9. Микробиологические исследования проводили согласно ГОСТ Р 50396.0-2013 биохимические - по ГОСТ Р 54354-2011.

При расчете экономической эффективности от применения соединения «С-16» руководствовались учебным пособием «Организация и экономика ветеринарного дела» (И.Н. Никитин, В.А. Апалькин, 2006).

Распространение кишечных паразитозов птиц изучали путем исследования помета, собранного в личных хозяйствах граждан Республики Татарстан. При обработке данных учитывали клиническую картину заболеваний и патологоанатомические изменения.

Для проведения статистической обработки экспериментальных данных использовали программу Microsoft Excel 2013, разработанную по методике Стьюдента – Фишера (Н.А. Плохинский, 1978).

## **2.2 Результаты исследований**

### **2.2.1 Определение параметров острой токсичности соединения «С-16»**

Вначале был проведен опыт на мышах. По 10 животных, с учетом пола, по принципу аналогов разделили на 7 групп, из которых 6 опытных и одна контрольная. Соединение растворяли в подсолнечном масле и вводили однократно в желудок с помощью иглы с булавовидным утолщением.

Животным опытных групп соединение «С-16» задавали в первой группе в дозе 100 мг/кг, второй - 150 мг/кг, третьей - 200 мг/кг, четвертой - 250 мг/кг, пятой - 300 мг/кг и шестой - 350 мг/кг. Мышам контрольной группы вводили по 0,5 мл подсолнечного масла. Корм помещали в клетки через 2 часа после начала опыта. Доступ к воде не ограничивали.

Таблица 1 - Результаты изучения острой токсичности лекарственной субстанции «С-16» на белых мышах

| Дозы<br>мг/кг | Выжило<br>мышей, гол | Погибло<br>мышей, гол | Z | D  | Z*D  |
|---------------|----------------------|-----------------------|---|----|------|
| 100           | 10                   | 0                     | 0 | 50 | 0    |
| 150           | 8                    | 2                     | 1 | 50 | 50   |
| 200           | 6                    | 4                     | 3 | 50 | 150  |
| 250           | 4                    | 6                     | 5 | 50 | 250  |
| 300           | 2                    | 8                     | 7 | 50 | 350  |
| 350           | 0                    | 10                    | 9 | 50 | 450  |
| Итого         |                      |                       |   |    | 1250 |

В результате проведенных расчетов, установили дозу соединения «С-16», способную вызывать гибель 50% мышей при внутрижелудочном введении, которая составила 225 мг/кг массы тела по ДВ.

При изучении острой токсичности на крысах также учитывали пол, возраст и массу тела. По принципу аналогов животных разделили на 6 групп, по 6 особей в каждой: 5 опытных и 1 контрольная. Крысам пяти опытных групп препарат задавали из расчета 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг и 300 мг/кг в объеме 3 мл, а контрольным - подсолнечное масло в том же объеме.

Таблица 2 - Результаты изучения острой токсичности лекарственной субстанции «С-16» на белых крысах

| Дозы<br>мг/кг | Выжило, гол | Погибло, гол | Z   | D  | Z*D |
|---------------|-------------|--------------|-----|----|-----|
| 100           | 6           | 0            | 0   | 50 | 0   |
| 150           | 5           | 1            | 1   | 50 | 50  |
| 200           | 4           | 2            | 1,5 | 50 | 75  |
| 250           | 1           | 5            | 3,5 | 50 | 175 |
| 300           | 0           | 6            | 5,5 | 50 | 275 |
| Итого         |             |              |     |    | 575 |

Среднесмертельная доза для крыс составила 205 мг/кг.

В результате проведения опытов по изучению острой токсичности на двух видах животных установили, что исследуемое соединение «С-16» при пероральном введении мышам и крысам, в соответствии с ГОСТ 121.007-76, по

своим токсикологическим характеристикам относится к 3 классу опасности – веществам умеренно опасным для теплокровных животных.

### 2.2.2 Определение кумулятивных свойств соединения «С-16»

Для выявления эффекта кумуляции у нового исследуемого соединения «С-16» использовали метод «тест субхронической токсичности». Для проведения опыта отобрали 20 самцов крыс, весом 180-200г., которых по 10 крыс разделили на 2 группы (опытная и контрольная).

Соединение «С-16» в виде масляной суспензии крысам вводили внутривентрикулярно, через молочный катетер на протяжении 17 дней.

Первые 4 дня ежедневно вводимая доза равнялась 20 мг/кг (1/10 от ЛД<sub>50</sub>). Вводимый раствор в желудок опытным крысам составил 3 мл. Контрольным животным вводили 3 мл подсолнечного масла. После этого каждые 4 суток дозу вводимого препарата увеличивали в 1,5 раза. На протяжении всего опыта наблюдали за крысами. Результаты опыта отражены в таблице 3.

Таблица 3 - Расчет суммарной летальной дозы соединения «С-16» при внутривентрикулярном введении

| Дни опыта | Доза мг/кг | Выжило животных | Пало животных | Z  | D   | Z*D    |
|-----------|------------|-----------------|---------------|----|-----|--------|
| 1-7       | 170        | 10              | 10            | 0  | -   | -      |
| 8         | 200        | 9               | 9             | 1  | 0,5 | 30     |
| 9         | 245        | 9               | 8             | 2  | 1,5 | 45     |
| 12        | 380        | 7               | 6             | 4  | 3   | 135    |
| 14        | 514,5      | 5               | 4             | 6  | 5   | 134,5  |
| 16        | 650        | 3               | 2             | 8  | 7   | 135,5  |
| 17        | 951,3      | 0               | 0             | 10 | 9   | 101,3  |
| Σ         |            |                 |               |    |     | 3020,2 |

$$ЛД_{50} = 951,3 - 3020,2 / 10 = 951,3 - 302 = 649,3$$

$$K \text{ (кумуляции)} = ЛД_{50} \text{ суммарная} / ЛД_{50} \text{ однократная} = 649,3 / 205 = 3,1$$

Произведенными расчетами по формуле Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича установлено, что коэффициент кумуляции при многократном внутривентрикулярном введении соединения «С-16» равен 3,1 и соединение относится к веществам обладающим умеренной кумуляцией (K<sub>кум</sub> от 3 до 5).

### **2.2.3 Изучение хронической токсичности соединения «С16»**

Хроническую токсичность соединения «С-16» изучали на 40 белых нелинейных самцах крыс, вес которых составлял 100-120 г. Крысы были разделены по 10 особей на группы: 3 опытных и одну контрольную. Животным первой опытной группы вводили соединение «С-16» в дозе 20 мг/кг (1/10 часть от ЛД<sub>50</sub>), второй группе - 10 мг/кг, что является промежуточной дозой, третьей – 5 мг/кг. Крысы опытных групп получали соединение ежедневно, на протяжении семи дней, а контрольной – подсолнечное масло в объеме 3 мл.

Исследования показали, что при повышении терапевтической дозы соединения «С-16» и многократном его введении, происходит незначительное нарушение функции печени и поджелудочной железы, что выражается в снижении концентрации щелочной фосфотазы, аспаратаминотрансферазы и амилазы в сыворотке крови. Но стоит заметить, что препарат рекомендуется задавать как противопаразитарное средство в терапевтической дозе и однократно.

### **2.2.4 Изучение местного раздражающего действия и аллергенных свойств соединения «С-16»**

Изучение местного влияния исследуемого соединения проводили на 12 кроликах, весом 2,5-3 кг. Было изучено действие 1%, 3%, 5% и 10% масляного раствора соединения «С-16». Приготовленный раствор наносили однократно на предварительно выбритый участок кожи, объемом 0,1 мл. На контрольный участок кожи, расположенный параллельно с опытным, наносили подсолнечное масло в том же объеме. За кроликами наблюдали в течение первых 6 часов после нанесения раствора, далее осмотр производили раз в день, на протяжении 14 дней.

Установлено, что соединение «С-16» в концентрациях 1-10% не вызывает раздражения кожи опытных кроликов.

Изучение действия соединения «С-16» на слизистые оболочки глаз проводили на 15-ти кроликах. Кроликам на конъюнктиву правого глаза с помощью глазной пипетки однократно закапывали по 2 капли 0,1%, 0,3%, 0,5%,

0,7% и 1% масляного раствора соединения «С-16», а левого – подсолнечное масло.

Соединение «С-16» в 0,1-0,5% концентрациях не оказало негативного влияния на слизистые оболочки глаз кроликов в течение периода исследования, тогда как 0,7% концентрация и выше у кроликов вызывала слезотечение, которое самопроизвольно проходило через 30 минут.

Аллергенные свойства исследуемого соединения были изучены на 10 кроликах. Пять кроликов сенсибилизировали, пять – являлись контрольными. Для сенсибилизации на заранее выстриженный участок кожи кролика каждый день в течение 14 суток, наносили 0,1 мл 3%-ого масляного раствора соединения «С-16». Повторное нанесение разрешающей дозы проводили через 14 дней. Контрольным животным ежедневно наносили подсолнечное масло.

Результаты изучения аллергенных свойств на кожных покровах кроликов показали, что на месте введения 3% масляного раствора соединения «С-16» у всех опытных животных возникла аллергическая реакция слабой интенсивности в виде гиперемии, которая полностью прошла на следующий день после нанесения раствора. Следовательно, соединение «С-16» является слабым аллергеном.

### **2.2.5 Результаты изучения эмбриотоксического действия соединения «С -16»**

В опыте использовались 24 самки белых не линейных крыс, масса тела которых составила 200-240 г. Крыс разделили на 3 группы (по 8 особей), которые поделили на подгруппы, по 4 крысы в опытной и 4 в контрольной. В вечернее время в индивидуальные клетки к самцам подсаживали самок. Следующим утром от каждой самки исследовали вагинальный мазок.

С 7-14-е сутки, с учетом наибольшей чувствительности эмбрионов к различным воздействиям в этот период, к крысам из опытных групп ежедневно внутрижелудочно вводили соединение «С-16» в дозе 10 мг/кг в виде масляного раствора объемом 3 мл, а контрольным – подсолнечное масло.

В процессе опыта первую группу крыс эвтаназировали путем декапитации через 10 дней после начала опыта, вторую группу – на 19-20 дни, после чего производили вскрытие. Крыс из третьей группы оставили для изучения постнатального развития плодов.

Анализ данных показал, что значения средней массы и краниокаудального размера плода при длительном применении препарата на 20 день были несколько ниже, чем у контрольной группы. Это говорит о возможном влиянии препарата на скорость развития плода.

После родов между самками крыс в обеих группах (опытной и контрольной) не наблюдалось различие в выкармливании и уходе за новорожденными детенышами. При визуальном осмотре самок не наблюдались отклонения в поведении, выделения из влагалища. Также у новорожденных не было выявлено различных аномалий, которые также не проявились в последующие 30 дней жизни, при этом весь приплод выжил.

Анализ проведенных исследований показал, что ежедневное внутрижелудочное введение соединения «С-16» в дозе 10 мг/кг крысам с 7-14 сутки беременности, не оказывает существенное влияние на эмбриональное развитие плода в антенатальном и постнатальном периоде.

### **2.3 Терапевтическая эффективность различных доз соединения «С-16» при аскаридиозе перепелов**

Влияние разных доз соединения «С-16» на аскаридии изучали на 60 перепелах в возрасте 30 суток, живой массой 240-269 г, клинически здоровых и свободных от кишечных паразитозов. Птиц заражали инвазионными яйцами нематоды *Ascaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь.

После установления инвазии перепелам индивидуально, однократно внутрь задавали масляный раствор «С-16» в первой группе в дозе 1 мг/кг, второй 2 мг/кг, третьей 5 мг/кг, четвертой 10 мг/кг, пятой 22,5 мг/кг. Шестая группа – соединение не получала и являлась контрольной.

Исследования показали, что соединение «С-16» обладает высокой антигельминтной эффективностью в отношении нематод *Ascaridia galli* в дозе

10 мг/кг. При снижении дозы до 2 мг/кг наблюдается менее выраженный антипаразитарный эффект.

#### **2.4 Изучение сравнительной противопаразитарной эффективности лекарственного средства «С-16» при аскаридиозной инвазии перепелов**

Изучение антинематодозной эффективности проводили на 50 перепелах техасской породы в возрасте 30 суток, живой массой 240-260 г. Птиц заражали инвазионными яйцами нематоды *Ascaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь.

После положительных копроскопических исследований птиц разделили на 5 групп (4 опытных и 1 контрольная) по 10 особей в каждой. Перепелам из опытной группы индивидуально задавали следующие препараты: в первой группе «С-16» в дозе 2 мг/кг однократно, второй – «С-16» в дозе 10 мг/кг однократно, третьей – альбендазол 10% в дозе 50 мг/кг два дня подряд, четвертой группе вводили фенбендазол 20% в дозе 20 мг/кг два дня подряд. Пятой группе (контроль) препараты не задавали.

Исследования показали, что ЭЭ и ИЭ лекарственного соединения «С-16» в дозе 10 мг/кг на 3, 7, 14 и 21 сутки после лечения составила 100 %. ЭЭ альбендазола 10% на 3 сутки равнялась 80 %, при ИЭ-92 %. Антигельминтная эффективность фенбендазола 20% на 3, 7 и 14 сутки лечения была меньше на 40 и 20 % соответственно по сравнению с соединением «С-16».

#### **2.5 Изучение антиэймериозной эффективности лекарственного средства «С-16»**

Антиэймериозную эффективность соединения изучали на 50 перепелах техасской породы 30-ти дневного возраста, живой массой 240-260 г. Птиц инвазировали смешенной культурой спорулированных ооцист эймерий (*E. bateri*, *E. coturnicus*) в дозе 1000 ооцист на 1 особь.

После копроскопического исследования перепелов разделили на 5 групп, 4 опытные и 1 контрольная, по 10 особей в каждой. Перепелам первой группы задавали соединение «С-16» в дозе 2 мг/кг индивидуально однократно внутрь, второй группы – «С-16» в дозе 10 мг/кг, третьей - «Байкокс 2,5%» в дозе 7 мг/кг, с водой два дня подряд, четвертой группе - ампролиум 30% в дозе 240 мг ДВ на

1 л воды, в течение 7 дней. Пятая группа птиц препарат не получала. Помет от перепелов исследовали на 3, 7, 14 и 21 сутки после лечения.

Анализ проведенных исследований показал, что соединение «С-16» в дозе 10 мг/кг полностью освобождает перепелов от ооцист на 7 день, Байкокс 2,5%-на 14 день. Значительное снижение интенсивности инвазии наблюдается у соединения «С-16» в дозе 2 мг/кг и лекарственного средства Ампролиум 30%, интенсивность и экстенсивность которых составила 50,3% и 74,1% соответственно.

## **2.6 Гематологический состав крови у перепелов после введения соединения «С-16»**

### **2.6.1 Изучение морфологического и биохимического состава крови у перепелов, экспериментально зараженных аскаридозом, после лечения их противопаразитарными препаратами**

Объектом исследования служили 100 перепелов техасской породы в возрасте 2-х месяцев, живой массой 380-420 г, клинически здоровых и свободных от кишечных паразитов. 80 перепелов заражали инвазионными яйцами нематоды *Ascaridia galli* в дозе 500 яиц на каждую особь.

По принципу аналогов было сформировано 6 групп (4 опытных, 1 контрольная и 1 интактная), по 15 особей в каждой. Перепелам первой группы внутрь вводили «С-16» в дозе – 2 мг/кг, второй группе задавали «С-16» в дозе 10 мг/кг, третьей группе – альбендазол 10% (50 мг/кг), четвертой группе – фенбендазол 20% (20 мг/кг), пятая группа перепелов лекарственных препаратов не получала и являлась контрольной, шестая группа – интактная.

Кровь брали из яремной вены путем тотального обескровливания до заражения, после и через 7, 14 и 21 день после дачи препаратов. Изучали морфологические (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, лейкоформулу) и биохимические (общий белок, альбумины, глобулины, АЛТ, АСТ, глюкозу) показатели крови.

Исследования показали, что у перепелов, искусственно зараженных инвазионными яйцами нематоды *Ascaridi galli*, после лечения их соединением

«С-16», альбендазолом и фенбендазолом, морфологические и биохимические показатели крови полностью восстанавливаются до физиологической нормы на 14 день, что говорит о хорошей переносимости птицами этих антигельминтиков.

### **2.6.2 Изучение влияния соединения «С-16» на морфологические и биохимические показатели крови здоровых перепелов**

Изучение влияния соединения «С-16» на морфологический и биохимический статус проводили на 55 здоровых, незараженных перепелах 3-х месячного возраста, живой массы 380-420 г.

Отсутствие резких отклонений в морфологических и основных биохимических показателях у здоровой птицы после введения препарата «С-16» в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг показывает, что это соединение в этих дозах является безвредным для здоровой, не инвазированной кишечными паразитами птицы.

### **2.7 Ветеринарно-санитарная оценка мяса перепелов после алиментарного введения соединения «С-16»**

В опыте использовали 15 самок перепелов тexasской породы (белый фараон) в возрасте 90 суток. Птица была разделена на 3 группы, 2 опытные и 1 контрольная. Перепела первой опытной группы получали соединение «С-16» в терапевтической дозе 2 мг/кг живой массы (по ДВ), второй опытной группы – 10 мг/кг (по ДВ). Третья группа являлась контрольной.

По результатам отрицательных показателей бактериальной обсемененности и концентрации водородных ионов, по умеренному содержанию амино-амиачного азота и отсутствия продуктов распада белков, аммиака и солей аммония, а также при положительной реакции на пероксидазу, следует, что мясо перепелов опытных групп соответствует доброкачественному мясу, согласно ГОСТам.

Также установлено, что алиментарное введение соединения «С-16» перепелам не оказывает отрицательного влияния на вкусовые качества мяса. По органолептическим, физико-химическим и бактериологическим

характеристикам оно отвечает требованиям, предъявляемым к стандарту качества. Но для серийного производства соединения «С-16» следует изучить сроки его выделения из организма птиц и разработать период ожидания после введения данного соединения птицам.

## **2.8 Производственное испытание лечебной эффективности соединения «С-16 при смешанной инвазии перепелов**

Испытание нематоцидного и антиэймериозного действия препарата «С-16» был проведен в период с 10 марта по 13 мая 2018 года на базе крестьянско-фермерского хозяйства на 900 перепелах тexasской породы 2-х месячного возраста, живой массой 380-450 г, естественно зараженных смешанной инвазией кишечных паразитов.

Исследования показали высокую экстенсэффективность препарата «С-16». При эймериозе перепелов через 7 суток этот показатель равнялась 80%, через 14 суток – 86,6 %, интенсэффективность -80% и 95,4% соответственно.

Экстенсэффективность препарата Байкокс гранулят 20% через 7 суток после начала лечения равнялась 66,6%, интенсэффективность – 75,6 %, через 14 суток – 73,3 и 85,8% соответственно.

При аскаридиозе перепелов экстенсэффективность препарата «С-16» через 7 суток составила 87,5%, через 14 суток –93,3 %, интенсэффективность – 92,3% и 91,0% соответственно.

Экстенсэффективность препарата фенбендазол гранулят 20% через 7 суток после начала лечения равнялась 75,0%, интенсэффективность – 73,7%, через 14 суток – 87,5 и 86, 9% соответственно.

Аппетит, жажда, консистенция помета, активность, поведение и общее состояние птиц восстановились на 6-8 день лечения

## **2.9 Экономическая эффективность применения соединения «С-16» для лечения перепелов, больных аскаридиозом**

Установлено, что экономическая эффективность от применения соединения «С-16» при аскаридиозе перепелов составила 15299,73 рублей, против 13680 рублей у фенбендазола 20%.

## 2.10 Изучение распространения паразитозов птиц в хозяйствах граждан Республики Татарстан

Материал для исследований отбирали в хозяйствах граждан на территориях Пестречинского, Высокогорского, Лаишевского и Зеленодольского районов РТ. В каждом районе брали пробы помета у птиц в семи населенных пунктах, по 5 проб от каждой группы птиц. В весенне-зимний период 2016-2017 годов были исследованы пробы помета от 1600 кур, 340 цыплят, 320 индеек, 290 цесарок, 220 перепелов и 180 уток.

На первом этапе наших исследований изучали диагностическую эффективность методов Фюллеборна, Котельникова – Хренова и Дарлинга, а также разработанного нами нового метода. При эпизоотологическом обследовании на паразитозы учитывали также анамнез, клинические признаки, патологоанатомические изменения, зоогигиенические и санитарные нормы содержания и кормления птиц.

Проведенные копроскопические исследования показали высокую эффективность нового метода в сравнении с общепринятыми копроскопическими методами. Этим методом выявлено яиц аскарид, гетеракисов, капиллярий и ооцист эймерий соответственно в 7,9, 7,6, 6,9 и 3,1 раза больше по сравнению с методом Дарлинга. Аналогичная закономерность отмечается при исследовании проб помета методами Котельникова-Хренова и Фюллеборна.

При изучении распространения паразитозов птиц в личных подсобных хозяйствах граждан были выявлены из нематод – *Ascaridiagalli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria spp.*, *Strongyloides avium*. Простейшие были представлены возбудителями *Eimeria spp.*, *Entamoeba gallinarum* с экстенсивностью от 4,2 до 100%, интенсивностью от  $17,26 \pm 0,65$  до  $580,32 \pm 39,21$  яиц и ооцист в 1 г помета. Установлены также некоторые виды клещей (*Knemidocoptes spp.*, *Dermanyssus galinae* и др.) и насекомые (пухоеды *Columbicola columbae*, *Lipeurus variabilis*). Только единичные хозяйства, где

содержались птицы, были свободны от паразитов, большинство из них имело высокий уровень инвазии как эндо-, так и эктопаразитами.

### 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые исследовано соединение «С-16» на основе соли четвертичного фосфония с длиной алкильного радикала в шестнадцать атомов углерода, состоящий из *n*-гексадецилтрифосфоний бромида в качестве активного компонента, обладающий широким спектром противопаразитарного действия, что дает возможность использовать его для лечения и профилактики инвазионных болезней птиц гельминтозной и протозойной этиологии.

2. Соединение «С-16» относится к веществам III класса токсичности (ГОСТ 12.1.007-76). Его ЛД<sub>50</sub> для белых мышей при однократном внутрижелудочном введении составляет 225 мг/кг, для крыс-205 мг/кг. Коэффициент кумуляции при внутрижелудочном введении для крыс составляет 3,1. Не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, в терапевтических дозах не обладает местно-раздражающим действием и аллергенными свойствами.

3. Экстенсивность соединения «С-16» в дозе 10 мг/кг при лечении аскаридоза птиц на 3 сутки была выше на 40 %, 7-ые - на 20 %, 14-е – на 20 %, чем у фенбендазола. При лечении птиц, зараженных эймериозом, экстенсивность препарата «С-16» в той же дозе на 3 сутки была выше на 30%, 7-ые – на 20 %, 14-е – на 30 %, чем при применении Байкокса 2,5%.

4. У перепелов, искусственно зараженных инвазионными яйцами нематоды *Ascaridi galli*, после лечения их препаратами «С-16», альбендазолом и фенбендазолом морфологические и биохимические показатели крови полностью восстанавливаются до физиологической нормы на 14 день, что говорит о хорошей переносимости птицами этих антигельминтиков.

5. Соединение «С-16» при алиментарном введении перепелам техасской породы не оказывает отрицательного влияния на вкусовые качества мяса, а по органолептическим, физико-химическим и бактериологическим характеристикам соответствует ГОСТам 53747-2009 и 7702.1.-74.

6. Производственное испытание соединения «С-16» показало его высокую противопаразитарную эффективность в отношении эймерий видов *Eimeria bateri* и *Eimeria coturnicus*, паразитирующих в эпителиальных клетках кишечника перепелов, а также нематоды *Ascaridia galli*.

7. Экономическая эффективность от применения соединения «С-16» при аскаридозе перепелов составила 15299, 73 рублей, против 13680 рублей у фенбендазола 20%.

8. В результате мониторинга эпизоотической ситуации по паразитозам птиц в личных хозяйствах граждан РТ, нами установлена высокая степень заражения аскаридозом, капилляриозом и эймериозом последних. Для прижизненной диагностики паразитозов птиц, наиболее эффективным является усовершенствованный копроскопический метод.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. Соединение «С-16» в дозе 10 мг/кг, индивидуально внутрь или групповым методом с кормом, рекомендуется для лечения птиц, зараженных кишечными нематодозами и эймериозом, «С-16» в дозе 2 мг/кг – для профилактики инвазий 1 раз в 3 месяца.

2. При диагностике кишечных паразитозов птиц и животных рекомендуется использовать усовершенствованный копроскопический метод.

3. Составлены временные ветеринарные правила по применению соединения «С-16», одобренные научно-техническим советом ФГБОУ ВО КГАВМ и утвержденные ГУВ КМ РТ.

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

1. Зеленская, С.А. Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса перепелов после введения внутрь лекарственного соединения «С-16» / С.А. Зеленская, М.Х. Лутфуллин, Г.Р. Юсупова, Л.Р. Аминова, Р.Р. Галяутдинова // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т. 234 (II). – С. 113-116. \*

2. Зеленская, С.А. Гематологические показатели перепелов после лечения их лекарственными средствами «С-16» / С.А. Зеленская, М.Х.

Лутфуллин, Р.Р. Галяутдинова, З.Х. Терентьева // Известия Оренбургского государственного аграрного университета – 2018. – № 2 (70). – С. 176-179.\*

3. Зеленская, С.А. Оценка местного раздражающего действия и аллергенных свойств противопаразитарного соединения «С-16» / С.А. Зеленская // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т. 233 (I). – С. 56-60.\*

4. Зеленская, С.А. Острая токсичность лекарственного средства «С 16» / С.А. Зеленская, Р.Р. Гизатуллин. Н.А. Лутфуллина // Ученые записки КГАВМ. – 2017. – Т. 230 (II). – С. 84-86.\*

5. Зеленская, С.А. Усовершенствование копроскопической диагностики паразитозов птиц / С.А. Зеленская, Н.А. Лутфуллина, М.Х. Лутфуллин // Материалы докладов научных конференций «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – Москва, 2016. – Вып.17. – С.188-190.

6. Зеленская, С.А. Организация ветеринарных мероприятий по диагностике паразитозов птиц в хозяйствах граждан Республики Татарстан / С.А. Зеленская, Н.А. Лутфуллина, М.Х. Лутфуллин // Ученые записки КГАВМ. – 2016. – Т. 227 (III). – С. 29-32.

7. Зеленская, С.А. Паразитофауна птиц в частных секторах на территории Республики Татарстан / С.А. Зеленская, Н.А. Лутфуллина, М.Х. Лутфуллин // Матер. Междунар. практ. конф. «Аграрная наука в инновационном развитии АПК». – Уфа, 2016. – Часть II. – С. 91-94.

\* - издания, рекомендованные ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертации.