

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

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ, РАДИАЦИОННОЙ И
БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ»

На правах рукописи

МЕДЕТХАНОВ ФАЗИЛ АКБЕРОВИЧ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО
СРЕДСТВА НОРМОТРОФИН И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РТ и РФ,
доктор ветеринарных наук,
профессор Папуниди К.Х.

Казань – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1 Обзор литературы	17
1.1 Краткий исторический очерк по применению лекарственных растений в медицине и ветеринарии	17
1.2 Химический состав растений и их биологические эффекты	20
1.3 Традиционные способы лечения респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных	28
1.4 Использование средств природного происхождения для лечения заболеваний органов дыхания	32
1.5 Этиопатогенез и способы лечения острых расстройств пищеварения	36
1.6 Растительные средства, используемые при заболеваниях органов пищеварения	43
1.7 Лекарственные и природные средства, применяемые для повышения продуктивности животных	50
2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	66
2.1 Материалы и методы исследований	66
2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	68
2.2.1 Способ получения и химический состав растительного средства Нормотрофин.....	68
2.2.2 Определение стабильности и срока годности Нормотрофина.....	79
2.2.3 Доклинические исследования Нормотрофина	82
2.2.3.1 Острая токсичность гидролизатов растений использованных в процессе приготовления растительного средства Нормотрофин.....	82
2.2.3.2 Острая токсичность Нормотрофина при внутрижелудочном, подкожном и внутримышечном введении	85
2.2.3.3 Субхроническая токсичность и кумулятивные свойства Нормотрофина	93
2.2.3.4 Хроническая токсичность Нормотрофина	97

2.2.3.5 Местно-раздражающее действие Нормотрофина	102
2.2.3.6 Изучение аллергизирующих свойств Нормотрофина	103
2.2.3.7 Изучение Нормотрофина на пирогенность	107
2.2.3.8 Влияние Нормотрофина на антитоксическую функцию печени	109
2.2.3.9 Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия Нормотрофина	110
2.2.4 Влияние Нормотрофина на организм лабораторных животных	114
2.2.4.1 Влияние Нормотрофина на организм белых крыс и выявление оптимальной дозы.....	114
2.2.4.2 Темпы роста белых крыс при пероральном применении Нормотрофина	119
2.2.4.3 Сравнительная фармакологическая оценка влияния тимоллизата и Нормотрофина на организм молодняка белых крыс.....	124
2.2.5. Изучение регенерирующих и противовоспалительных свойств Нормотрофина на лабораторных животных	131
2.2.5.1 Влияние Нормотрофина на скорость заживления ран при ожоговой травме кожи	131
2.2.5.2 Изучение противоязвенной активности Нормотрофина	142
2.2.6. Влияние Нормотрофина на организм пушных зверей	151
2.2.6.1 Воспроизводительная способность самок норок при применении Нормотрофина	151
2.2.6.2 Влияние Нормотрофина на темпы роста, сохранность и качество шкурной продукции молодняка норок с признаками постнатальной незрелости	152
2.2.7. Влияние Нормотрофина на организм свиней	159
2.2.7.1 Воспроизводительная способность свиноматок и качество приплода при применении Нормотрофина... ..	159
2.2.7.2 Влияние Нормотрофина на развитие и сохранность поросят-сосунов	162

2.2.7.3 Оценка эффективности тимолизата и Нормотрофина при гипотрофии поросят	165
2.2.8 Влияние Нормотрофина на организм молодняка крупного рогатого скота	170
2.2.8.1 Показатели роста и развития телят при применении Нормотрофина...	170
2.2.8.2 Оценка эффективности Нормотрофина при желудочно-кишечных болезнях телят.....	173
2.2.8.3 Терапевтическая эффективность Нормотрофина при патологии органов дыхания у телят	176
2.2.8.3.1 Влияние Нормотрофина на осмотическую резистентность эритроцитов телят больных бронхопневмонией	186
2.2.8.3.2 Показатели неспецифической резистентности телят больных бронхопневмонией при использовании Нормотрофина	188
2.2.9 Влияние Нормотрофина на организм цыплят	189
2.2.9.1 Показатели роста и сохранности цыплят-бройлеров при различных способах и путях введения Нормотрофина	189
2.2.9.2 Влияние Нормотрофина на продуктивность цыплят-бройлеров при напольном содержании	192
2.2.9.3 Влияние Нормотрофина на продуктивность цыплят-бройлеров при клеточном содержании.....	197
2.2.9.3.1 Влияние Нормотрофина на темпы роста и сохранность цыплят-бройлеров при клеточном содержании	199
2.2.9.3.2 Гематологические и биохимические показатели цыплят бройлеров при использовании Нормотрофина	201
2.2.9.3.3 Влияние Нормотрофина на уровень тяжелых металлов в организме цыплят-бройлеров	204
2.2.9.3.4 Ветеринарно-санитарная оценка качества мяса цыплят-бройлеров при использовании Нормотрофина	209

2.2.9.4 Влияние Нормотрофина на гематологические показатели, интенсивность роста и продуктивность цыплят яичного кросса «Хайсекс-Браун»	212
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	215
СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ	252
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ... ..	253
СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА	316
ПРИЛОЖЕНИЕ	323
1. Приложение А: Патент Российской Федерации на изобретение «Способ приготовления препарата для стимуляции роста животных» № 2487721 от 20.07.2013 года	324
2. Приложение Б: Методическое пособие по применению фитобиотика «Нормотрофин» в ветеринарии (протокол № 1 от 31.01.2013 г.)	326
3. Приложение В: Инструкция по применению препарата «Нормотрофин» в ветеринарии (в порядке производственных испытаний)	328
4. Приложение Г: Акт производственных испытаний	332
5. Приложение Д: Акт производственных испытаний	337
6. Приложение Е: Акт производственных испытаний	340
7. Приложение Ж: Акт производственных испытаний	342
8. Приложение З: Акт производственных испытаний	346
9. Приложение И: Акт производственных испытаний	350
10. Приложение К: Справка об использовании в учебном процессе материалов диссертации (ФГБОУ ДПОС «Татарский институт переподготовки кадров агробизнеса»)	353
11. Приложение Л: Справка об использовании в учебном процессе материалов диссертации (ФГБОУ ВПО КГАВМ)	354
12. Приложение М: Справка о внедрении результатов исследования	355
13. Приложение Н: Справка об использовании в учебном процессе материалов диссертации (ФГБОУ ВПО УГАВМ)	356
14. Приложение О: Справка о внедрении результатов исследования	357

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Основной задачей животноводства является обеспечение населения нашей страны полноценными, экологически чистыми продуктами питания [162; 180; 228; 332; 446].

Широкое использование лекарственных средств остается одним из основных способов профилактики и терапии болезней животных [26]. В ветеринарии издавна применяли те же лекарства, что и в медицине, так как многие заболевания людей и животных схожи. Поэтому совершенствование и улучшение обеспечения животноводческих комплексов эффективными лекарственными средствами может оградить человечество от многих заболеваний и вместе с тем повысить качество и количество выпускаемой продукции [258].

В настоящее время во многих странах, в том числе и в России, в условиях интенсивного ведения животноводства, ученые и практики располагают большим арсеналом фармакологических средств, которые используют для терапии инфекционных и незаразных болезней, стимуляции роста, повышения продуктивности и откорма животных. Это антибиотики, гормональные, витаминные, тканевые и бактериальные препараты, специфические сыворотки, препараты серы, металлов и металлоидов, агроминералы и другие [35; 65; 154; 178; 322; 326; 568; 571].

Однако, в соответствии с требованиями Евросоюза о безопасности кормов и продуктов питания, произведенный в январе 2006 г. запрет на использование ряда антибиотиков и других препаратов, полученных путем химического синтеза, заставляет производителей искать им альтернативную замену. В связи с этим, особую актуальность в настоящее время приобретает поиск эффективных и безопасных источников сырья для разработки лекарственных препаратов.

В свете изложенного, особого внимания заслуживают лекарственные средства природного происхождения, в том числе препараты, полученные из

растительного сырья [25; 55; 83; 326]. Их преимущество по сравнению со многими лекарственными средствами, полученными путем химического синтеза, заключается в том, что в них содержатся различные физиологически активные вещества, которые действуют на организм животного комплексно. К тому же растения являются основным источником энергетического и пластического материала для организма большинства животных. Поэтому использование растений для лечения больных животных в большинстве случаев более эффективно, чем при применении их синтетических аналогов. Для препаратов природного происхождения характерны также мягкость действия при минимальных побочных эффектах [147; 255; 317; 533; 575].

Использование фитотерапии возможно в том случае, когда верно поставлен диагноз заболевания, отражающего, помимо органной локализации, характер патологического процесса, его стадию, вариант течения, фазу активности, степень функциональных нарушений с учетом реакций центральной нервной системы. Кроме того, для достижения желательного клинического эффекта необходимо иметь представление о механизме «работы» действующих начал используемых растительных средств. Именно здесь самое слабое звено фитотерапии, так как научно обоснованных знаний по этой проблеме еще недостаточно. Поэтому разработка препаратов с использованием растительного сырья, их изучение и внедрение в ветеринарную практику имеет большое народнохозяйственное значение [76].

Степень разработанности темы. Согласно литературным данным, из 21 тысячи видов высших растений, произрастающих на территории Российской Федерации, лекарственные свойства установлены лишь у 2500 видов, из которых в медицинской практике используют около 300 видов, а в ветеринарии – 40-70 видов [56, с. 3]. Данное обстоятельство вызвано успехами химии, обогатившей медицину и ветеринарию синтетическими лечебными средствами, неизученностью фармакологических свойств большинства доступных видов растений, а также с ограничением технологий, позволяющих получать из

растительного сырья высокоэффективные лекарственные средства. Исходя из вышеизложенного, необходимо усилить исследования по дальнейшему изучению химического состава и фармакологических свойств малоизученных или неиспользуемых для ветеринарных нужд высших растений с целью расширения ассортимента отечественных препаратов, получаемых из растительного сырья для научно-обоснованного использования их в повседневной практике. Всё это послужило основанием для выбора настоящей темы.

Цель и задачи исследований. Целью настоящих исследований явилась разработка нового комплексного лекарственного средства из доступного растительного сырья, изучение его фармако-токсикологических свойств и обоснование его применения в ветеринарии и животноводстве.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Обосновать состав растительного средства Нормотрофин и изучить содержание основных групп фармакологически активных веществ, определить стабильность и срок годности его в процессе хранения.
2. Определить токсичность и безвредность растительного средства Нормотрофин с установлением доз и способов применения животным.
3. Определить противовоспалительную, регенерирующую и гастропротекторную активности растительного средства Нормотрофин.
4. Изучить влияние Нормотрофина на воспроизводительную способность и качество приплода самок норок и свиноматок.
5. Изучить влияние Нормотрофина на показатели роста, развития и сохранности щенков норок и поросят с разным уровнем физиологического развития.
6. Изучить терапевтическую эффективность Нормотрофина при заболеваниях органов дыхания и пищеварения у телят с определением клинических, гематологических и биохимических показателей крови.

7. Испытать в производственных условиях влияние Нормотрофина на продуктивность цыплят-бройлеров мясных и яичных кроссов.

8. Разработать практические рекомендации по применению Нормотрофина в ветеринарии, животноводстве и птицеводстве.

Научная новизна. Разработана технология приготовления лекарственных средств из растительного сырья, позволившая получить комплексное средство Нормотрофин из лекарственных растений в жидкой форме, отличающийся от галеновых препаратов тем, что помимо перорального, предусмотрено и парентеральное его применение.

Впервые дана доклиническая оценка безопасности разработанного средства Нормотрофин с определением общетоксических свойств и местно-раздражающего действия. Нормотрофин не обладает аллергизирующими, пирогенными, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не угнетает функциональное состояние печени. В соответствии с ГОСТом 12.1.007.76, полученное средство отнесено к IV классу опасности – вещества малоопасные.

Экспериментально, на модели термической травмы кожи и диклофенак индуцированной острой язвы слизистой оболочки желудка у крыс, установлена высокая регенерирующая, противовоспалительная и гастропротекторная активность разработанного средства.

В производственных условиях установлено, что инъекции Нормотрофина самкам норок в период беременности увеличивает выход щенков на основную самку и уменьшает число пропустовавших самок. Использование средства супоросным свиноматкам способствует рождению более крупных поросят с высокими жизненными показателями.

Парентеральное введение Нормотрофина молодняку норок с признаками постнатальной незрелости увеличивает интенсивность роста, повышает сохранность поголовья, ускоряет созревание меха и позволяет получить пушно-меховое сырье более крупного размера и высокого качества.

В научно-хозяйственных опытах установлена терапевтическая эффективность и целесообразность парентерального использования растительного средства Нормотрофин при патологии органов дыхания и желудочно-кишечного тракта телят.

Приоритет и новизна исследований подтверждены Патентом на изобретение (№2487721 «Способ приготовления препарата для стимуляции роста животных», зарегистрировано в Гос. реестре изобретений РФ 20.07.2013г.).

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны и проведены комплексные испытания нового средства Нормотрофин на сельскохозяйственных животных и птице (акты производственных испытаний от 28.12.2011; 29.05.2011; 5.05.2012; 15.11.2012; 24.04.2012). Результатами производственных испытаний установлено, что разработанное средство повышает сохранность поголовья, увеличивает темпы роста, улучшает интерьерные показатели и продуктивные качества животных. Нормотрофин способствует ускорению процессов регенерации при ожоговой травме кожи и язве желудка; эффективен при лечении заболеваний органов дыхания и пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота.

По результатам научно-хозяйственных и производственных испытаний разработано методическое пособие: «Применение фитобиотика Нормотрофин в ветеринарии», утвержденное отделением ветеринарной медицины РАСХН 15 февраля 2013 г. (протокол № 1 от 31.01.2013 г.) и «Инструкция по применению препарата Нормотрофин в ветеринарии» (в порядке производственных испытаний), утвержденная Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан (протокол № 5, от 10.02.2011 г.).

Методология и методы исследования. Для достижения основной цели диссертационной работы и обоснования применения полученных результатов использованы адекватные методологические приемы и доступные методы исследований.

Предметом исследования являлось растительное средство Нормотрофин, полученное из различных видов лекарственных трав: Донник лекарственный (*Melilotus officinalis*), Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), Клевер луговой (*Trifolium pratense*), Крапива двудомная (*Urtica dioica*), Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*), Хвощ полевой (*Equisetum arvense*), Чистотел большой (*Chelidonium majus*), а также древесные виды растений: Вяз узколистный (*Ulmus campestris*), Ива козья (*Salix caprea*), Клен платановидный (*Acer platanoides*).

В качестве биологических объектов использованы белые мыши, белые крысы, морские свинки, кролики, норки и щенки норки породы СТК, свиньи и поросята крупной белой породы, молодняк крупного рогатого скота, цыплята-бройлеры яичных и мясных кроссов. В качестве тест-объектов использовали биологические среды, ткани и органы животных.

В соответствии с целью и задачами проведены исследования с использованием следующих методов:

1) **Термического воздействия** – получение пиролизатов растений под действием высоких температур.

2) **Химических** – смешивание пиролизатов растений с искусственным желудочным соком в соотношении 1:10 с последующей экспозицией в термостате при 38-39 °С в течение 18-20 суток, по истечении которого доводят концентрацию водородных ионов до 4,5-5, снова выдерживают, фильтруют, разливают в флаконы, стерилизуют, закупоривают и используют для ветеринарных нужд.

3) **Фитохимических** – проведение количественных и качественных реакций с целью определения в нем биологически активных веществ.

Наличие дубильных веществ в Нормотрофине определяли титрометрическим методом с помощью 1,0 % водного раствора квасцов железоаммонийных [295].

Для обнаружения алкалоидов использовали осадочную реакцию с 1,0 % раствором пикриновой кислоты, а также масс-детектор (квадруполь) после экстракции гексаном.

Для выявления флавоноидов проводили цианидиновую пробу, а кумарины определяли по Г.А. Кузнецовой [295].

Исследования по количественному определению макро- и микроэлементов проводили методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии согласно ГОСТ 30178 и методическим пособиям [350].

4) Токсикологических – определение параметров острой и хронической токсичности Нормотрофина проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [448], а также в соответствии с рекомендациями [43].

Для изучения кумулятивных свойств использовали субхронический тест по [541] с установлением количественных значений коэффициента кумуляции, для определения класса токсичности в соответствии с классификацией, принятой [281].

Раздражающие свойства Нормотрофина изучали методами накожных аппликаций и конъюнктивальной пробой [372].

Выявление аллергизирующих свойств Нормотрофина осуществляли провокационным способом с помощью гистаминового шока [112] и методом выявления сенсibilизации с использованием тестов *in vivo*, включающей реакцию общей анафилаксии [581] и активной кожной анафилаксии [557].

Пирогенные свойства Нормотрофина оценивали по результатам термометрии [115].

Для получения информации о функциональном состоянии печени, после применения Нормотрофина, использовали гексеналовую пробу [366].

Оценку эмбриотокического и тератогенного действий Нормотрофина проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [448]. Состояние внутренних

органов оценивали по методике Вильсона (1965) и скелета по Доусона (1926) в модификации отдела эмбриологии НИИЭМ АМН СССР [448].

5) **Фармакологических** – определение оптимальной дозы проводили опытным путем, стабильности и срока годности – согласно рекомендациям [396] и [295].

Оценку регенеративной и противовоспалительной активностей Нормотрофина проводили на модели экспериментальной ожоговой раны [15].

Гастропротекторные свойства Нормотрофина изучали на модели острой язвы вызванной диклофенаком натрия [63].

Стимулирующие свойства Нормотрофина изучали на норчатах, поросятах и телятах с признаками постнатальной незрелости.

Терапевтическую эффективность Нормотрофина изучали на телятах с заболеваниями органов дыхания и пищеварения.

6) **Клинических** – внешний осмотр животных, оценка состояния волосяного покрова, кожи и слизистых, поведенческих реакций, термометрия, подсчет количества дыхательных движений, регистрация картины интоксикации и продолжительности жизни, определение массы тела, абсолютного, относительного и среднесуточного прироста по результатам взвешиваний, определение массы внутренних органов и проведение их макроскопического исследования.

7) **Морфо-биохимических** – получение крови от подопытных животных производили после предварительной пищевой деправации: у крыс – из сосудов хвоста и методом декапитации, у поросят – из сосудов хвоста, у телят – из яремной вены, у цыплят-бройлеров – в возрасте до 25 суток и в технологические сроки убоя методом декапитации, а в остальные периоды выращивания – из подкрыльцовой вены.

Морфологические исследования крови проводили общепринятыми методами [244].

Осмотическую резистентность эритроцитов определяли в гипотонических растворах хлористого натрия [492].

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, содержание общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, глюкозы, α -амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли на биохиманализаторах «Microlab 200» и «Biochem – SA».

8) **Иммунологических** – определение бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) проводили по [392] для чего в качестве тест-культуры использовали *E. Coli*. Лизоцимную активность сыворотки крови (ЛАСК) определяли по [213] с использованием тест-культуры *M. Lysodeikticus*.

9) **Физико-химических** – определение в тканях и мышцах химических элементов проводили атомно-адсорбционным методом, концентрацию водородных ионов с помощью универсального иономера – ЭВ-74.

10) **Микробиологические** – бактериоскопия мазков отпечатков.

11) **Ветеринарно-санитарную экспертизу** тушек осуществляли согласно ГОСТам [128; 129; 130].

12) **Математических** – обработку цифрового материала, полученного в ходе научно-исследовательской работы, проводили на персональном компьютере по методике рекомендованном [346]. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и уровня достоверности (P) с использованием программного пакета «Microsoft Excel XP».

Основные положения, выносимые на защиту:

- Нормотрофин – новое лечебное средство для ветеринарии, содержащее в своем составе действующие вещества, извлеченные из 10-и видов растительного сырья путем специальных приемов.

- Комплексное средство Нормотрофин представляет собой жидкость тёмного цвета, легко смешивается с водой. Не обладает острой, субхронической,

хронической токсичностью, пирогенными, местно-раздражающими, аллергизирующими, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не оказывает негативного влияния на функцию печени. Коэффициент кумуляции – 8,3. Согласно ГОСТу 12.1.007.76 Нормотрофин относится к IV классу опасности – вещества малоопасные.

- Нормотрофин обеспечивает заживление поврежденной кожи и мягких тканей. Проявляет выраженное лечебное действие при язвенно-эрозивных повреждениях слизистой оболочки желудка животных.

- Нормотрофин увеличивает выход щенков у самок норок. При гипотрофии молодняка норок увеличивает темпы роста, сохранность, ускоряет созревание меха, уменьшает показатели дефектности шкурок, увеличивает выход и качество шкурок.

- Инъекции Нормотрофина супоросным свиноматкам способствует крупноплодности, повышает сохранность молодняка, поддерживает гомеостаз новорожденных. У поросят-сосунов и поросят-гипотрофиков увеличивает темпы роста, повышает сохранность.

- Применение Нормотрофина молодняку крупного рогатого скота при синдромах диарей и бронхопневмонии, способствует выздоровлению и сокращает сроки лечения, нормализует гематологические и биохимические показатели крови, повышает факторы неспецифической резистентности организма, способствует увеличению темпов роста.

- Нормотрофин увеличивает темпы роста цыплят мясных и яичных кроссов, повышает сохранность, показатели неспецифической резистентности организма, значительно снижает содержание уровня свинца в различных тканях, увеличивает выход и качество получаемой продукции.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования, основных положений, научных выводов обоснованы большим объемом проведенных экспериментов на лабораторных и

сельскохозяйственных животных и достаточно широким спектром методических приемов.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на заседаниях ученого совета и научно-технического Совета ФГБОУ ВПО КГАВМ (1995 – 2003; 2009 – 2013); на международных и всероссийских научно-практических конференциях и съездах (Москва 2013; Казань 1995 - 2003; 2009 - 2014; Санкт-Петербург 2011; Уфа 2011; Ставрополь 2011 – 2013; Новосибирск 2014; Орел 2014; Munich, Germany 2014.).

Публикации результатов исследований. По результатам исследований опубликовано 37 научных работ, в том числе 24 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ; 1 методическое пособие; Патент РФ № 2487721(от 20.07.2013 г.) и инструкция по применению Нормотрофина, в которых отражены основные положения и выводы диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 357 страницах стандартного компьютерного набора и состоит из разделов: введение обзор литературы, основное содержание работы, заключение, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, список иллюстрированного материала и приложения. Список литературы включает 585 источников, в том числе – 90 иностранных. Иллюстрационный материал представлен 79 таблицами и 25 рисунками.

1 Обзор литературы

1.1 Краткий исторический очерк по применению лекарственных растений в медицине и ветеринарии

Представление о действии лекарственных средств на человека и животных народы имели еще за несколько тысячелетий до нашей эры. Еще первобытные люди инстинктивно предпринимали поиски в окружающей их природе веществ, которые облегчили бы их страдания при различных недугах [164].

Среди природных источников, у народов древности, объектом особого внимания являлись лекарственные растения. Свидетельством тому служат археологические раскопки глиняных табличек с клинописью, где упоминается о применении разнообразных растений народами Ближнего Востока (шумерийцы, ассирийцы, вавилоняне). Однако больше всего сведений о растениях древности приводится в греческой литературе. Греки использовали лекарственные средства египтян и народов Ближнего Востока. Знаменитый древнегреческий врач Гиппократ (460-377 гг. до нашей эры) составил медицинское сочинение «Corpus Hippocraticum», переведенное в настоящее время на русский и европейские языки, где помимо физических и диетических методов лечения, он описал свыше 230 лекарственных растений [295; 459].

Особое внимание растениям, включая лекарственным, было уделено древнегреческим естествоиспытателем, философом и ботаником Теофрастом (372-267 гг. до нашей эры) – автором знаменитого трактата «Исследование о растениях». Позже, выдающийся греческий ученый Диоскорид (1 век нашей эры), снабдил рисунками растений свою знаменитую книгу «Materia medica», которая в течение последующих нескольких веков являлась авторитетным руководством к использованию [295, с. 8; 31].

Во втором веке нашей эры Римский фармаколог, физиолог и анатом К. Гален (131-201 гг.) впервые установил, что растения, кроме главных

действующих начал, содержат балластные вещества, от которых следует избавиться путем приготовления настоев, отваров, настоек и других форм. В честь ученого эти формы сейчас называют галеновыми. При К. Галене впервые стали испытывать действие лекарств на животных и выписывать рецепты [459, с. 8].

Многочисленные лекарственные растения были известны и древним народам Юго-Восточной Азии. Наиболее древней является китайская медицина. Согласно имеющимся сведениям, ещё за 3000 лет до нашей эры в Китае использовалось около 230 лекарственных растений. С появлением письменности накопившиеся сведения были записаны в «Книге о травах» («Бень-цао»). В 16 в. Ли Ши Чжен составил наиболее обширный травник, где уже было описано до 900 видов лекарственных растений [295, с. 8].

Индийская медицина так же самобытна, как и китайская. Древнейшей санскритской книгой Индии считается «Аюрведа» - «Наука о жизни». Книга эта неоднократно дополнялась и перерабатывалась. Наиболее известным трудом является книга индийского врача Сушруты (IV в. до н.э.), где описано свыше 700 лекарственных растений [31, с. 5; 98].

Неотъемлемой частью работ великого сына таджикского народа Абу Али ибн-Сины, жившего в Бухаре, известного под именем Авиценна (980-1037) является пятитомное сочинение «Канон врачебного искусства», два тома из которых посвящены фармации. Ибн Сина применял лекарственные средства природного происхождения, отдавая при этом предпочтение растениям [164, с. 8-9; 295, с. 9; 360].

В период позднего Средневековья на развитие учения о лекарственных растениях наложила свой отпечаток ятрохимия. Основоположник её Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, известный под именем Парацельс (1493-1541). Он создал учение, из которого следует, что организм человека и животных представляет сочетание большого количества химических веществ, а нарушение их равновесия проявляется разными симптомами болезни. Он

предложил ряд рациональных прописей, сущность которых заключалась в назначении растений для лечебных целей по особенностям их внешних признаков. Представления Парацельса о действующих «началах», содержащихся в растениях, способствовали в будущем (17-18 вв.) развертыванию исследований по изучению химического состава лекарственных растений [292].

Народный опыт применения лекарственных средств, особенно растительных, в медицине и ветеринарии России достаточно подробно был освещен в различных травниках, вертоградах и других рукописных изданиях. К их числу следует отнести «Избранник Святослава» (XI в.), «Трактат Евпраксии» (XII в.) и другие (Червяков Д.К., Терезова А.Н. Фармакология с рецептурой. М.: Колос, 1981. С. 9). Известностью пользовался «Прохладный вертоград» (1672), основной раздел которого «О заморских и русских зелиях и о деревьях и травах» посвящен изучению лекарственных растений [295, с. 11].

В 1724 году была создана Академия наук, которая систематизировала все ранее известное по лекарственным растениям, применяемым народами России, и далее стала планомерно изучать лекарственные растительные богатства страны. В 1796 г. академик М.М. Тереховский составил каталог из 1406 растений выращиваемых в ботанических садах и используемых для фармацевтических целей [295, с. 11].

Во второй половине XIX века С.П. Боткин провел клинические эксперименты по выявлению ценных фармакологических свойств сердечных гликозидов и других растительных препаратов. В начале прошлого столетия стали интенсивно изучать флору России, расширились заготовки лекарственных растений, развернулась научная работа в области их изучения [292, с. 11-15].

В результате глубокого изучения лекарственных растений из них выделены новые фармакологически активные вещества, многие из которых уже изучены и внедрены в практику (платифиллин, папаверин, эфедрин, лобелин, цитизин). А.П. Орехов [317] со своими учениками изучил более 700 отечественных растений, выделил около 60 новых алкалоидов.

1.2 Химический состав растений и их биологические эффекты

Специфическая особенность растений состоит в их способности к синтезу большого количества разнообразных химических соединений различной природы, зачастую весьма сложных по строению, относящихся к различным классам [1; 166; 233, с. 5; 252; 257, с. 6; 358, с. 6].

Среди большинства химических соединений, находящихся в растительном сырье, действие на организм оказывает какое-то основное одно или несколько веществ, ради которых данное растение применяют в медицине и ветеринарии. Такие вещества называют биологически или фармакологически активными, действующими веществами, или началами [252, с. 5; 394].

В лекарственных растениях содержатся следующие биологически активные вещества:

АЛКАЛОИДЫ – это азотсодержащие гетероциклические соединения, имеющие свойства оснований, обладающие сильной и специфической физиологической активностью [257, с. 7; 525; 526]. В растениях они образуют соли с присутствующими органическими кислотами (щавелевой, лимонной, яблочной, янтарной и др.). Их количество в растениях невелико – от следов до 2-3% [357]. Алкалоиды обладают выраженной фармакологической активностью и поэтому в больших дозах – это яды, а в малых – сильнодействующие лекарства различного действия [519]. В зависимости от характера входящих в их состав гетероциклов, они вызывают разнообразные биологические эффекты при поступлении в организм человека или животного, а именно, стимулируют дыхание, усиливают тонус матки и скелетных мышц, обладают спазмолитическим, болеутоляющим, седативным, гипотензивным, кровоостанавливающим, тонизирующим, противовоспалительным, регенерирующим, бактерицидным и диуретическим действием. В настоящее время известно более 12 000 алкалоидов [14; 97; 238; 359; 393; 395; 567].

ГЛИКОЗИДЫ – сложная группа безазотистых органических соединений, молекула которых состоит из сахарной (гликон) и несахарной (агликон) частей, связанных через атомы углерода, кислорода, серы или азота. Гликозиды обладают способностью расщепляться на сахара (рамнозу, глюкозу, галактозу) и соответствующие генины в присутствии кислот под действием ферментов, а некоторые при кипячении с водой. Действие гликозидов определяется в основном их несахарной частью. В чистом виде гликозиды представляют собой аморфные или кристаллические, легко растворимые в воде и спирте вещества горького вкуса. В зависимости от химической природы агликона, гликозиды разделяются на следующие шесть основных групп:

- сердечные гликозиды, агликоном которых являются производные циклопентанопергидрофенантрена, содержащие в качестве важнейших заместителей пяти- и шестичленные лактонные кольца;
- сапонины, агликоном которых служат соединения стероидной и тритерпеновой природы;
- антрагликозиды, имеющие в качестве генина производные антрацена различной степени окисленности;
- горькие гликозиды, или иридоиды – соединения, с выраженным горьким вкусом, представляют собой производные циклических монотерпенов;
- цианогенные гликозиды, агликоном которых являются соединения содержащие синильную кислоту в связанном состоянии;
- тиогликозиды или глюкозинолаты, образующие при гидролизе нитрилы и изотиоцианаты.

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что, в зависимости от наличия агликона, гликозиды способны повышать тонус миокарда, стимулировать и повышать тонус центральной нервной системы, регулировать водно-солевой и холестериновый обмен. Гликозидам характерно адаптогенное, отхаркивающее, диуретическое, слабительное, седативное, анальгезирующее, противовоспалительное и противовирусное действие. Многообразие

фармакологических эффектов гликозидов заключается также в их способности оказывать противоаллергическое, фунгицидное, бактерицидное, противоопухолевое, общеукрепляющее, раздражающее, отвлекающее и противотоксическое действия. Немаловажно их значение в повышении неспецифической резистентности организма [120; 150; 430].

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ - представляют собой один из наиболее распространенных и многочисленных классов природных соединений, обладающих биологической активностью. Образуются они из углеводов, продуктов их превращения и содержат ароматические кольца с гидроксильной группой и их производные, по химическому строению не однородные [233, с. 30-35]. Классифицируют фенольные соединения по количеству ароматических колец и атомов углерода в боковой цепи углеродистого скелета и их подразделяют на:

- фенольные соединения с одним ароматическим кольцом (простые фенолы, фенолоспирты, фенолокислоты, кумарины, хромоны, лигнаны;
- фенольные соединения с двумя ароматическими кольцами (флавоноиды, изофлавоноиды, флавононы, флавоны, ротеноиды) [500].
- полимерные фенольные соединения (конденсируемые и гидролизуемые дубильные вещества).

Соединения фенольной группы обладают высокой биологической активностью и широким спектром фармакологического действия. Они оказывают адаптогенное, тонизирующее и стимулирующее центральную нервную систему действие, характеризуются Р – витаминной активностью и повышают прочность стенок капилляров, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, способствуют расслаблению спазма сосудов, заживлению ран, обладают противовоспалительным, вяжущим, мочегонным и желчегонным действием. В зависимости от химической структуры, фенольные соединения некоторых растений обладают антисептическим, антитоксическим, антиканцерогенным, фотосенсибилизирующим, седативным, гипотензивным,

кровоостанавливающим или наоборот разжижающим кровь свойствами[134; 377].

ТЕРПЕНЫ - представляют собой особую группу непредельных углеводородов, состоящие из изопреновых звеньев (C_5H_8). Кислородные производные терпенов или другие подобные соединения называются терпеноидами. В растениях встречается большой класс терпенов – монотерпены (C_5H_8)₂, сесквитерпены (C_5H_8)₃, дитерпены (C_5H_8)₄ тритерпены (C_5H_8)₆, тетратерпены (C_5H_8)₈, политерпены (C_5H_8)_n [246; 257, с. 19-21]. Биосинтез их происходит на основе меваловой кислоты, которая образуется при последовательной конденсации трех молекул уксусной кислоты. Монотерпены и сесквитерпены входят в состав эфирных масел. Дитерпены содержатся в смолах и бальзамах. Тритерпены образуют тритерпеновые сапонины. Производным тетратерпенов являются каротиноиды.

Масштабы использования соединений перечисленных групп терпеноидов в медицине неравнозначны и поэтому наиболее часто их используют в качестве общетонизирующего, антисептического, анестезирующего, отхаркивающего, гипотензивного, антидепрессивного и антистрессорного средств. Кроме того, они улучшают реологические свойства крови, стимулируют пищеварение, оказывают ветрогонное действие.

Эфирные масла – летучие, с сильным запахом вещества, представляющие собой смеси различных органических соединений, состоящих главным образом из терпеновых углеводородов и их производных [394; 451]. для профилактики и лечения в животноводстве.

Эфирные масла обладают бактериостатической, антисептической, дезинфицирующей, фунгистатической, отхаркивающей, седативной, диуретической, антиоксидантной, иммуностимулирующей, спазмолитической, противоаллергической и другими видами активности.

Смолы. По своему составу они близки к эфирным маслам. Твердые или полужидкие органические соединения сложного химического состава, с

характерным запахом. Различают: собственно смолы; маслосмолы (бальзамы) или раствор смол в эфирном масле; камедесмолы – смесь камеди и смолы, растворенной в эфирном масле. В составе смол различают три группы дитерпенов: резены, резиноловые кислоты, резинолы.

Смолы обладают определенным фармакологическим действием, которое в основном проявляется бактерицидным и антигнилостным действием. Им также присущи ранозаживляющее и дезинфицирующее свойства [76, с. 12; 451, с. 8].

ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ (яблочная, янтарная, лимонная, щавелевая, салициловая, уксусная и др.) содержатся в растениях в значительных количествах, как в свободном состоянии, так и в виде солей.

К кислотам, имеющим выраженное фармакологическое действие, относятся валериановая и изовалериановая, встречающиеся в эфирном масле некоторых растений [357, с. 9].

С практической точки зрения к наиболее важным биологическим свойствам кислот относят их способность усиливать секреторную деятельность слюнных и панкреатических желез, увеличивать количество отделяемой желчи, стимулировать сокоотделение в желудочно-кишечном тракте и улучшать пищеварение, активизировать перистальтику кишечника, усиливая его эвакуаторную функцию и предотвращать тем самым развитие гнилостных процессов в толстом кишечнике, оказывать детоксицирующее и антисептическое действие. Ряд кислот активно участвуют в обмене веществ и способны снизить уровень холестерина [151; 253].

МИНЕРАЛЬНЫЕ СОЛИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ находятся в растениях в растворенном состоянии или выкристаллизовываются в виде оксалатов. Калий, кальций, магний, натрий, сера фосфор, кремний, железо вместе с углеродом, водородом и кислородом составляют 99% живой массы растений и животных [283; 358, с. 8].

По классификации, основанной на количественном признаке, все минеральные элементы делят на три группы, в соответствии с их содержанием в теле животных: макроэлементы, микроэлементы и ультрамикроэлементы.

- Макроэлементы – кальций, фосфор, калий, натрий, сера, хлор и магний.
- Микроэлементы – железо, цинк, фтор, стронций, молибден, медь, кремний, йод, марганец, алюминий, свинец, кадмий.
- Ультрамикроэлементы – селен, кобальт, ванадий, хром, серебро, никель, литий, барий, титан и многие другие.

Относительное содержание минеральных веществ в организме животных составляет 4-6% от его массы. При этом, макроэлементы в минеральной части организма составляют 99,6%, а микро - и ультрамикроэлементы – 0,4% [375].

Классификация по количественному признаку проста и удобна, но не дает представление о биологической роли того или иного элемента в организме. Поэтому, классификация, основанная на биологической роли элементов, представляет наибольший интерес для специалистов в области питания животных [108; 197]. Согласно этой классификации минералы, обнаруживаемые в организме животных, делят на три группы:

- 1) Жизненно необходимые или абсолютно незаменимые (биогенные, биотические элементы);
- 2) Вероятно (условно) необходимые, или не безразличные для организма;
- 3) Элементы с малоизученной или неизученной ролью (возможно незаменимые).

Группа жизненно необходимых элементов включает в себя все макроэлементы, часть микро- и ультрамикроэлементов. К ним относятся кальций, фосфор, калий, натрий, сера, хлор, железо, цинк, медь, магний, кобальт, марганец, молибден, йод, селен.

Вероятно необходимые элементы: фтор, кремний, титан, хром, ванадий, никель, мышьяк, бром, стронций, кадмий.

Элементы с малоизученной ролью: литий, бериллий, бор, алюминий, серебро, олово, цезий, барий, ртуть, свинец, висмут и другие.

При этом все перечисленные минералы функционируют в организме не изолированно, а в тесной взаимосвязи.

Минеральные соли играют важную роль в обмене веществ, образовании ферментов, гормонов, кроветворении, влияют на деятельность сердца, возбудимость нервной системы и мышц, входят в состав костей скелета.

ВИТАМИНЫ – представляют собой группу органических соединений разнообразной химической структуры, жизненно необходимых для нормальной жизнедеятельности организма. В настоящее время известно около 30 витаминов, в 20 из которых организм нуждается в поступлении извне, а остальные синтезируются во внутренних органах. Ценным источником витаминов для организма животных является растительное сырье [44; 69; 396; 449].

Все витамины подразделяют на две основные группы – жирорастворимые и водорастворимые. К первой группе относятся витамины А, D, E, F, Q ко второй – С, Р и комплекса В. Витамин К растворим и в воде и в жирах.

Они играют важную роль в обмене веществ, процессах усвоения и использования организмом всех питательных веществ. Витамины оказывают противовоспалительное действие, способствуют дезинтоксикации организма, повышают свертываемость крови и резистентность к патогенным факторам, участвуют в кроветворении и механизме зрения, регулируют функции органов пищеварения, нервной и эндокринной систем [138].

ПОЛИСАХАРИДЫ – природные полимеры моносахаридов, соединенных гликозидными связями в линейные или разветвленные цепи. В зависимости от того, сколько типов (один или несколько) моносахаридных единиц входит в состав молекулы, различают гомо- и гетерополисахариды.

При извлечении биологически активных веществ из растений полисахариды выступают в качестве балластных (вспомогательных) веществ, имеющие с медицинской точки зрения второстепенное значение. Для

ветеринарии наибольший интерес представляют гетерополисахариды. К ним относят: крахмал, пектиновые вещества или пектины, камеди и слизи [257, с. 22-23; 396, с. 211; 449, с. 131-134].

Крахмал – является обязательным компонентом клеток большинства высших растений и выступает в качестве их важнейшего резервного питательного углевода, состоящего из полисахаридов. В разваренном виде представляет собой клейстер, обладающий некоторыми физиологическими свойствами (обволакивающим и адсорбирующим), что используется при желудочно-кишечных заболеваниях и отравлениях.

Пектиновые вещества, или пектины – являются сложными смесями кислых гетерополисахаридов – полигалактуронанов, рамногалактуронанов и полиуронанов неустановленного строения. Они обладают кровоостанавливающим действием, стимулируют заживление ран, снижают содержание холестерина в крови, влияют на обмен желчных кислот, снижают токсичность антибиотиков и удлиняют сроки их действия.

Камеди – это сложные комплексы нейтральных и кислых гетерополисахаридов, кислотность которых обусловлена наличием уроновых кислот. По физико-химическим свойствам, это бесцветные или окрашенные, твердые или аморфные вещества, обычно без вкуса, редко сладковатые или горьковатые, нерастворимые в спиртах и других органических растворителях, но частично или полностью растворимые в воде с образованием вязких и клейких коллоидных растворов. Благодаря высокой эмульгирующей и обволакивающей способности, камеди широко используются в медико-фармацевтической практике при приготовлении масляных эмульсий, обволакивающих растворов, а также кровезаменителей.

Слизи – подобно камедям, представляют собой сложные смеси кислых и нейтральных гетерополисахаридов. От камедей они отличаются происхождением, локализацией, и некоторыми физико-химическими свойствами, в частности высокой растворимостью в воде. Слизи, в качестве

обволакивающего средства применяют внутрь при желудочно-кишечных заболеваниях, отравлениях, кашле и наружно как смягчительные [31, с. 41; 359, с. 11].

ЖИРНЫЕ МАСЛА – представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высокомолекулярных жирных кислот [9, с. 16; 233, с. 22-24]. Масла, полученные от разных видов растений, обладают различной физиологической активностью. В зависимости от этого их используют в качестве слабительного, смягчительного, болеутоляющего и эпителизирующего средства.

1.3 Традиционные способы лечения респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных

Одним из важных факторов, сдерживающих дальнейшее развитие животноводства, являются болезни органов дыхания. Респираторные болезни присущи молодняку всех видов сельскохозяйственных животных. По литературным данным [23; 236; 332; 348; 388; 465; 511] заболевания дыхательных путей занимают 30–40%, а на долю бронхопневмоний приходится от 50 до 90% всех легочных болезней.

Высокую частоту выявления данной патологии у молодняка связывают с её полиэтиологичностью, поэтому для проведения лечебно-профилактических мероприятий, необходимо дифференцировать респираторные болезни, вызванные бактериально-вирусными инфекциями, от незаразных. Основополагающее значение в сохранении здоровья животных при этом имеет проведение общих и специфических профилактических мероприятий.

Общие профилактические мероприятия основаны на создании оптимальных условий содержания и кормления животных, а также предусматривают правильную эксплуатацию их, выведение пород животных резистентных к инфекционным, инвазионным и незаразным болезням [95].

Специфическая профилактика направлена на повышение иммунологической резистентности при инфекционных заболеваниях и достигается вакцинацией животных, с использованием специфических биологических препаратов [4; 86; 298; 344; 488; 496].

До настоящего времени в лечении болезней органов дыхания первостепенное значение имели противомикробные и противовирусные средства, такие как антибиотики, сульфаниламидные, нитрофурановые и другие препараты. Из производных нитрофурана при пневмонии показано применение Фурагина растворимого (*Furaginum solubile*). Из антибиотиков широко используют препараты группы пенициллина, цефалоспоринов, тетрациклина, левомецетина, аминогликозиды, макролиды и азалиды, циклические полипептиды, гликопептиды, полиеновые антибиотики, а также антибиотики разных групп, включая кормовые и комплексные антибиотики. В отдельную группу синтетических химиотерапевтических лекарственных средств включены сульфаниламидные препараты, впервые использованные в ветеринарии в 1935 г. В настоящее время их подразделяют на комплексные сульфаниламидные препараты, на олавиндоксы, хиноксалины, фторхинолоны и комплексные противомикробные лекарственные средства. При патологии органов дыхания используют также и противовирусные средства [10; 60; 174; 218; 502].

Однако, широкое внедрение в ветеринарную практику антибиотиков и других синтетических препаратов, способствовало к появлению в животноводческих объектах резистентных форм полевых микроорганизмов. Кроме того, некоторые сульфаниламиды или антибиотики, оказывая противомикробное действие, вызывают аллергические реакции, негативно влияют на печень, почки, нарушают процессы кроветворения, а иногда вызывают метатоксическое действие. В свою очередь, подобная практика привела к понижению эффективности традиционных методов лечения при рассматриваемой патологии [3; 16; 24; 52; 329;].

Ведущее значение в возникновении респираторной патологии у молодняка сельскохозяйственных животных большинство исследователей придают недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также факторам, обеспечивающим неспецифическую резистентность организма [40; 132; 162; 307; 336; 475; 528; 565; 575]. Поэтому, значительный интерес с практической точки зрения представляют средства, обладающие иммуностимулирующим эффектом [39; 228; 272; 340; 382; 453; 485].

В настоящее время накоплен огромный опыт по использованию средств для иммунокоррекции. С целью активации иммуногенеза и повышения естественной резистентности организма, помимо специфических средств, используют производные азолов, такие как, левамизол, дибазол, лотифазол, метронидазол, мебендазол, тинидазол, тиабендазол и др. [13; 18; 61; 159; 217].

О положительном влиянии на клеточные и гуморальные показатели неспецифической резистентности у больных бронхопневмонией телят левамизола и оротата калия сообщается в работе [337].

Выраженные иммуностимулирующие свойства левамизола при респираторных болезнях телят были подтверждены научно-исследовательскими работами [236; 355].

Исследованиями [230] установлено, что применение левамизола телятам при неспецифической бронхопневмонии, способствует интенсивной стимуляции комплекса клеточных компонентов иммунологической реактивности. Многократные ингаляции сульфамонетоксина, в сочетании с левамизолом и витамином В, кроме того, приводят к достоверному подъему количества лейкоцитов, увеличению общего белка, улучшают оксигенацию тканей. Аналогичные результаты получены [221] при комплексном лечении больных бронхопневмонией телят, с применением этиотропной, патогенетической и иммуностимулирующей терапии на обогащенной кислородом среде.

Н.А. Антонова [27] при оценке структурно-функциональных изменений центральных и периферических органов иммунной системы при сочетанном применении полиоксидония и левамизола стельным коровам, пришла к заключению, что их использование улучшает состояние иммунокомпетентных органов, повышает показатели естественной резистентности как матерей, так и новорожденных телят.

Согласно мнению [442] лечение телят при бронхопневмонии должно быть комплексным, включающее не только медикаментозное лечение антибиотиками и сульфаниламидными препаратами, но и проведение дезинтоксикационной и дегидратационной терапии.

О необходимости комплексного подхода в проведении лечебно-профилактических мероприятий в животноводстве приводится и в научной публикации [332] где авторы, на основании результатов собственных исследований, показали, что применение лечебно-профилактического иммуноглобулина в сочетании с минеральными элементами стельным коровам и супоросным свиноматкам, способствует рождению более жизнеспособного молодняка.

По данным [306] немаловажное значение в достижении желаемого результата при комплексном лечении бронхопневмонии телят имеют и пути введения применяемых лекарственных средств. По заключению авторов, при сочетанном применении антибиотика Энрофлокса и иммуностропного препарата Фоспренила, более раннее купирование воспалительного процесса у животных достигается при использовании Энрофлокса лимфотропно, а Фоспренила – подкожно. В другой своей публикации эти же авторы указывают на то, что даже при комплексном подходе к лечению необходимо учитывать и степень тяжести течения болезни, что во многом может предопределить её исход [308].

Концентрация большого поголовья скота на ограниченных площадях, отсутствие моциона, малый фронт кормления и водопоя относятся к числу факторов, способствующих широкому распространению респираторных

болезней сельскохозяйственных животных. Поэтому, ряд авторов для лечения и профилактики рассматриваемой патологии в условиях животноводческих комплексов, считают целесообразным проведение массовой обработки животных, с применением аэрозолей, используя для этих целей антибиотики, сульфаниламидные, нитрофурановые препараты, органические кислоты, бактериофаги и средства растительного происхождения [170; 206; 214; 220; 454].

В лечебном комплексе при респираторных заболеваниях особое значение придают витаминам. Витамины, входящие в состав коферментов, участвуют в процессах клеточного дыхания, нормализуют обмен веществ и повышают их функциональные возможности [186; 467; 568].

Немаловажное значение в обеспечении резистентности органов дыхания имеют и минеральные вещества [50; 263].

По сообщениям ряда исследователей одной из причин развития бронхопневмонии у молодняка сельскохозяйственных животных является нарушение обмена кобальта [44, с. 105-119; 152, с. 48-81; 290].

1.4 Использование средств природного происхождения для лечения заболеваний органов дыхания

Запрет на использование ряда антибиотиков и других препаратов химической природы, произведенный организациями ЕС в январе 2006 г., стало отправной точкой развития аграрного сектора в современных условиях, как основного источника получения безопасного продовольственного сырья, в связи с чем во всем мире возрос интерес к лекарственным средствам природного происхождения.

Особое место среди них занимают гуминовые вещества, получаемые из торфа, бурого угля, а также из древесины хвойных и лиственных пород [47; 51; 53; 67; 176; 242; 405; 542; 579]. Биологическую активность гуминовых веществ авторы связывают с наличием в их составе различных классов соединений:

фенолов, углеводов, кислот жирного ряда, фосфатов, эфиров, спиртов и аминокислот. Гуминовые вещества и их модификаты используют в качестве энтеросорбентов, иммуномодуляторов, а также адаптогенов стресс-корректоров.

О применении «Лигфола» сообщается в работе [177], где автор отмечает значительное улучшение общего состояния скаковых лошадей с хроническим обструктивным бронхитом, после применения им «Лигфола».

А.М. Кардашов [198] для повышения иммунного статуса и профилактики респираторных болезней у телят, вызываемых возбудителями парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота, рекомендует проводить иммунизацию молодняка соответствующими вакцинами в сочетании с Лигфолом.

К другим средствам природного происхождения, не утратившим с врачебной точки зрения своей значимости с незапамятных времен по настоящее время, относятся препараты, полученные на основе растительного сырья [28; 185].

Целесообразность использования трав с лечебными свойствами объясняется наличием в них комплекса фармакологически активных веществ, обладающих широким спектром биологического действия, их эффективностью и малой токсичностью [33, с. 5; 109; 204; 431].

В настоящее время накоплен огромный опыт по получению и научно-обоснованному применению лекарственных средств растительного происхождения в медицине и ветеринарии. Их доля среди прочих фармакологических средств составляет около 40-45 % и используются они преимущественно в виде галеновых или новогаленовых препаратов [8; 41; 143; 419].

Входящие в состав растений фармакологически активные вещества, способны оказывать на организм реципиента разностороннее воздействие, что позволяет использовать их не только в качестве лечебных, но и профилактических средств [239, с.217; 426].

По литературным данным большинство лекарственных растений обладают выраженными противовоспалительными, бактерицидными, отхаркивающими, иммуностимулирующими, регенерирующими и рядом других свойств, что в свою очередь связаны с химическим составом используемого сырья [302; 378].

Болезни дыхательной системы сопровождаются развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке трахеи, бронхов, в легких, что приводит к ослаблению дыхательных движений, изменению структуры и функции мерцательного эпителия, с нарушением дренирующей и самоочистительной функции бронхов. Возникает недостаточное или чрезмерное выделение секрета железами слизистых оболочек, расстраивается кровообращение, нарушается газообмен в легких [327, с. 7]. В то же время, по заключению других исследователей, воспаление любого генеза сопровождается нарушением обмена азота, с чрезмерным скоплением его метаболитов в организме, обладающим цитотоксическим действием. Развивается эндогенная интоксикация [157; 274; 503; 532; 552; 553; 561].

Согласно [81] важным звеном патогенеза бронхопневмонии является разрушение сурфактантного альвеолярного комплекса, сопровождающегося слущиванием эпителия в конечных разветвлениях бронхиального дерева, оголением стенок бронхов, нарушением их целостности и инактивацией сурфактанта. В свою очередь, накопление в крови продуктов метаболизма приводит к эндогенной интоксикации, возникает полиорганная недостаточность. Поэтому, при респираторных болезнях, включение в базисную терапию средств с антинитроксидационной направленностью, стимулирующих иммунную реактивность, обладающих отхаркивающими, вяжущими, противовоспалительными, спазмолитическими и другими свойствами может быть патогенетически обосновано [158].

В 2009 году [335] был разработан способ лечения и профилактики желудочно-кишечных и легочных заболеваний у молодняка животных и птиц, основанный на применении экстрактов морских бурых водорослей и корня

солодки. Согласно полученным данным, авторы пришли к заключению, что выпаивание комплексного средства молодняку животных и птице улучшает интерьерные и экстерьерные показатели, повышает сопротивляемость организма к патогенным факторам.

Об успешном использовании морских бурых водорослей в нативной форме в смеси с кормами при бронхопневмонии телят сообщается в работе [167].

Благополучие животных при комплексном содержании во многом зависит от проводимых зооветеринарными специалистами лечебно-профилактических мероприятий. С этих позиций представляет интерес информационное сообщение [398], который в качестве лечебно-профилактического средства при респираторной патологии животных рекомендует термовозгонные шашки «Тамбей», в состав которых входит пихтовое масло.

В качестве лечебных и профилактических средств, при респираторных болезнях животных используют галеновые препараты, полученные из аира болотного, алтея лекарственного, аниса обыкновенного, девясила высокого, душицы обыкновенной, мать и мачехи обыкновенной, подорожника большого, сосны обыкновенной и др. [358, с. 152]. Входящие в состав растений физиологически активные вещества способствуют стимуляции рецепторов слизистых оболочек бронхиальных путей и усиливают механическое продвижение мокроты обладают выраженными бактерицидными, муколитическими, спазмолитическими и противовоспалительными свойствами [96].

Для усиления фармакологического эффекта галеновых препаратов, полученных из лекарственных растений [9, с. 280-290; 358, с. 156-158] рекомендуют многокомпонентные смеси. В частности, при болезнях органов дыхания авторы предлагают использовать следующие сборы растений: 1) Мята перечная (листья), липа сердцевидная (цветки), дуб обыкновенный (кора), зверобой продырявленный (трава), ива белая (кора). 2) Дуб обыкновенный

(кора), липа сердцевидная (цветки). 3) Дуб обыкновенный (кора), душица (трава), алтей (корень). 4) Тысячелистник обыкновенный (трава), фиалка трехцветная (корень), душица обыкновенная (трава), шалфей лекарственный (листья), калина обыкновенная (кора).

1.5 Этиопатогенез и способы лечения острых расстройств пищеварения

Среди болезней сельскохозяйственных животных большой удельный вес занимают заболевания органов пищеварения. Рассматриваемая проблема стала особо актуальной в связи с интенсификацией животноводства и переводом его на промышленную основу. В этих условиях особое распространение получили заболевания желудочно-кишечного тракта молодняка в раннем периоде постнатального онтогенеза, которые наносят значительный экономический ущерб [72; 103; 126; 226; 288; 322; 401; 409; 433; 474; 510; 578].

Большинство болезней новорожденных животных сопровождаются острыми расстройствами пищеварения и проявляются преимущественно симптомакомплексом диарей [20; 227; 410].

Как правило, желудочно-кишечные заболевания новорожденных в первую неделю проявляются в виде диспепсий, а позднее – гастроэнтеритов [391].

Аналогичного мнения придерживаются и другие специалисты, которые отмечают непосредственную этиологическую связь между желудочно-кишечными болезнями новорожденных телят с гастроэнтеритами и бронхопневмониями [353; 263, с. 59].

Главными причинами в возникновении неонатальной патологии с острыми расстройствами органов пищеварения являются скрытые нарушения обмена веществ у стельных коров и рождение слабых, с низкой резистентностью телят [300; 354].

О зависимости физиологического состояния новорожденных животных, от материнского организма сообщается и в ряде работ других авторов [64; 82;

124; 284; 362]. По их заключению, основополагающее значение в возникновении «диареи новорожденных» имеют неблагоприятные воздействия среды на плод через организм матери, приводящие к ослаблению адаптационной способности новорожденных к условиям обитания, возникновение функционально стрессового состояния, понижение резистентности и высокая обсемененность помещений.

Изучив этиологию возникновения острых расстройств органов пищеварения, ряд авторов сошлись во мнении, что в самом начале желудочно-кишечные болезни носят функциональный характер, возникают спорадически, имеют неинфекционную природу, которые затем осложняются условно-патогенной микрофлорой и распространяются среди восприимчивого молодняка [328; 412]. Между тем, по заключению других исследователей, массовые желудочно-кишечные болезни имеют инфекционное начало [286; 381; 385; 390].

Особые успехи в рассматриваемом плане были достигнуты благодаря комплексным клинико-физиологическим, микробиологическим, биохимическим, морфологическим и другим исследованиям, проведенным зарубежными и отечественными учеными в 70-е – 80-е годы прошлого столетия [103, с. 306-308]. Многочисленными исследованиями удалось доказать значение как бактерий, так и вирусов в этиологии диарей новорожденных животных. Из числа бактерий, которые самостоятельно могут вызвать желудочно-кишечные болезни новорожденных, авторы выделяют энтеропатогенные и токсогенные эшерихии, сальмонеллы, клостридии и др. [251; 370; 401; 554; 560; 566].

Среди вирусов наибольшую опасность представляют ротавирусы, коронавирусы, парвовирусы и др. [102; 234; 407; 499; 504; 505; 508; 512; 513; 515; 518; 520; 571; 573; 574; 582; 585]. Чаще всего организм новорожденного оказывается в условиях, когда он находится в контакте с несколькими инфекционными агентами одновременно и на фоне недостаточных адаптивных возможностей макроорганизма происходит инфицирование. Возникают

смешанные, вирусно-бактериальные формы респираторной и кишечной патологии [88; 103, с. 306; 287; 384; 473; 506; 523].

Необходимо отметить, что, несмотря на существование различных взглядов на этиологию неонатальной кишечной патологии, большинство исследователей сходятся во мнении в том, что первостепенное значение в возникновении болезни имеют резистентность и морфофункциональная зрелость новорожденных животных, которые обеспечиваются совокупностью многих факторов. Среди них ведущими являются, состояние организма матери, количество и качество полученного после рождения молозива, санитарное состояние места обитания и др. [5; 160; 181, с. 10; 200; 201; 271; 521].

В патогенезе острых расстройств пищеварения выделяют сумму факторов, состоящих из нескольких звеньев, между которыми возникают строгие причинно-следственные отношения: дефицит пищеварительных ферментов – кишечный дисбактериоз – интоксикация из кишечника – нарушение обмена веществ – дистрофия органов и тканей [354]. Каждое звено в этой цепи само по себе является прямой неизбежностью предыдущего звена и одновременно источником последующего. Возникает порочный круг. Однако в любом случае ведущим остается подавление пищеварения на почве ферментной недостаточности. Структурные поражения многих органов и тканей, особенно желудка и тонкого кишечника, печени и поджелудочной железы, при массовом неблагополучии создает благоприятную почву для возникновения других болезней бактериальной и вирусной природы. Поэтому, в целях профилактики желудочно-кишечных заболеваний, очень важно, чтобы после получения новорожденным молозива, в течение первых двух часов постнатального периода, стимулировать активность и синтез пищеварительных ферментов в организме и применять ферментные препараты, обладающие протеолитической активностью [59; 181, с. 24; 263, с. 15; 284].

Лечение животных при острых расстройствах пищеварения должно быть комплексным, направленное на восстановление моторной и секреторно-

абсорбционной функции желудочно-кишечного тракта, нормализацию водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия, устранение нарушений связанных с недостатком питательных веществ в организме и высоким уровнем процессов катаболизма, подавление патогенной и условно-патогенной микрофлоры и повышение резистентности организма [38; 145; 277].

Для профилактики эндоэкологического дисбиоза и лечения желудочно-кишечных болезней новорожденных в современной ветеринарии применяют фармакологические средства, обладающие разнонаправленным действием. Традиционно принятыми при этом считается проведение этиотропной терапии, с использованием антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов и других химиотерапевтических средств, особенно в случаях, если патология имеет инфекционное начало [183; 383; 464; 476].

В рассматриваемом плане заслуживают внимания научно-исследовательские работы в различных отраслях животноводства (птицеводство, овцеводство, свиноводство и молочное скотоводство), где авторы с целью коррекции неонатальной кишечной патологии использовали препараты с антибактериальными свойствами и достигли улучшения клинического состояния, сокращения сроков выздоровления, и повышения сохранности новорожденных [30; 110; 184; 195; 304; 324; 387; 427].

Большинство исследователей [208; 209; 305; 339; 376; 420; 489; 501; 522; 529; 539; 548; 563; 583] изучая вопросы этиопатогенеза неонатальной патологии с симптомакомплексом диарей, пришли к заключению, что факторами, способствующими развитию желудочно-кишечных заболеваний, являются иммунодефицитные состояния новорожденных, возникающие ввиду морфофункциональной незрелости органов иммунной системы. Или же чрезмерная колонизация биотопа кишечника хозяина условно-патогенными микроорганизмами сама может привести к дисбиозу и подавлению факторов, обеспечивающих естественную резистентность организма [215]. Поэтому, с рассматриваемых позиций, авторы рекомендуют в лечебно-профилактических

целях использовать иммуномодуляторы. В то же время необходимо принимать во внимание тот факт, что при недостаточной морфофункциональной зрелости иммунокомпетентных органов, для поддержания иммунобиологической резистентности и реализации иммунологических защитных механизмов ведущее значение имеет нормальная микрофлора всего желудочно-кишечного тракта. Поэтому, наряду с зооветеринарными мероприятиями, для обеспечения здоровья новорожденных, а также профилактики и лечения дисбактериозов чрезвычайно важно обеспечить баланс между нормальной и условно-патогенной микрофлорой кишечника [437; 456].

Поддержание физиологического равновесия кишечной микрофлоры, по данным большинства авторов, возможно введением в организм препаратов из живых бактерий-антагонистов [85; 139; 161; 225; 270; 408; 413; 414]. Препараты, в состав которых входят живые бактерии-антагонисты, способные конкурировать с энтеропатогенными микроорганизмами кишечника, поддерживая, таким образом, эндэкологический биоценоз названы пробиотиками [189; 269].

Термин «пробиотики», что значит «для жизни», предложенный в 1977 году Ричардом и Паркером, изначально был призван для описания субстанций, продуцируемых одними микроорганизмами, для улучшения роста других. В последующем под данным термином подразумевали кормовые добавки и разного рода субстанции, поступающие в организм и регулирующие микробный баланс кишечника, и только в 1989 году R. Fuller определил «пробиотик» как «живую микробную кормовую добавку, которая оказывает полезное действие на животное – хозяина, путем улучшения его кишечного микробного баланса». В настоящее время именно данное определение получило всеобщее признание в научном мире.

Терапия, основанная на применении пробиотиков, является заместительной. Все пробиотики, независимо от базисных штаммов микроорганизмов из которых они получены, обладают одними и теми же

свойствами, основанные на конкурентном замещении условно-патогенной микрофлоры кишечника – полезными микроорганизмами - пробионтами, что и определяет общие механизмы их действия [271]. По данным других источников к пробиотикам, помимо живых микроорганизмов, относятся и вещества микробного происхождения, обладающие позитивным действием на организм животных [42].

Более тонкие механизмы положительного влияния пробиотических штаммов на макроорганизм ряд специалистов, ссылаясь на литературные источники, склонны объяснить способностью симбионтных микроорганизмов, синтезировать столь необходимые для жизнедеятельности витаминов, белков, ферментов и аминокислот, принимающих участие в общем метаболизме [21; 189]. Ферменты, выделяемые нормофлорой кишечника, расщепляют питательные вещества и переводят их в легкоусвояемую форму. При расщеплении целлюлозы симбионтами происходит продукция масляной, уксусной, муравьиной, молочной и ряда других кислот, служащих для животного источником биологической энергии. Кроме того, кислоты усиливают перистальтику и секрецию кишечника, способствуют перевариванию пищи, повышают резорбцию кальция, железа, влияют на обмен аминокислот и витаминов, особенно группы В. Полифосфаты бактерий участвуют в переносе сахаров в клетку через мембрану, выполняя функцию гексокиназ.

Немаловажное значение нормофлоры кишечника заключается в их способности синтезировать перекись водорода и антибиотикоподобные вещества [486; 516]. Синтезируя лизоцим и бактериоцины, кишечная микрофлора обеспечивает неспецифическую защиту организма от множества патогенов. С другой стороны, сама нормофлора кишечника, конкурируя за питательные вещества и места адгезии, вступая в тесный контакт со слизистой оболочкой пищеварительного тракта, являет собой непреодолимый барьер для большинства болезнетворных микробов.

Таким образом, полезная микрофлора желудочно-кишечного тракта усиливает защитные функции организма и, тем самым, повышает естественную сопротивляемость, предопределяет её антагонизм между различными видами микроорганизмов (цит. по [21]).

Поскольку желудочно-кишечный тракт становится ареной первичных нарушений, связанных с дисбалансом нормальной и патогенной микрофлоры, важным условием в комплексе лечебно-профилактических мероприятий является, по возможности, раннее вмешательство, направленное на обеспечение видового состава и межвидового соотношения микроорганизмов, заселяющих кишечник с момента рождения [192; 310].

Бактериальные препараты, именуемые в настоящее время пробиотиками, были внедрены в животноводство, на территории бывшего СССР во второй половине прошлого столетия и предназначались наравне с аминокислотами, специфическими сыворотками и тканевыми препаратами в качестве иммуностимулирующих средств [292]. Основу препарата составляла ацидофильная палочка, которая задавалась человеку или животному в форме молочной простокваши. Было установлено, что через 6-10 часов после приема внутрь палочка теряет свою активность. С учетом этого были усовершенствованы технологии, предусматривающие выращивание данного микроорганизма на бульоне. Предложенный препарат получил название АБК – ацидофильная бульонная культура. Несколько позже в состав препарата, одновременно с ацидофильной культурой, была введена и культура пропионовокислых бактерий, которая продуцирует значительное количество витаминов группы В. Данный, комплексный препарат получил название ПАБК – пропионово-ацидофильная бульонная культура.

На сегодня для получения пробиотических препаратов используют уробактерии [416], руминококки [345], лактобактерии [403; 457; 487], бифидумбактерии, целлюлозолитические бактерии [153; 191; 212]. Наряду с желудочно-кишечными симбионтами используются и спорообразующие

бактерии рода *Bacillus*, что позволило значительно расширить ассортимент бактериальных препаратов. Препараты на их основе, отнесены к поколению так называемых «самоэлеминирующих антагонистов» [275; 319; 386; 415; 564].

Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что пробиотики из ассоциированных культур, особенно при наличии в их составе спорообразующих форм микроорганизмов, по эффективности превосходят аналоги, полученные с использованием монокультур [70; 77; 136; 273; 311]. Следует также отметить, что пробиотики не оказывают побочного действия на реципиента, не загрязняют окружающую среду [22; 495].

С целью профилактики и терапии заболеваний органов пищеварения, помимо пробиотиков, используют и ряд других средств, природного происхождения, которые обладают дезинтоксикационными, сорбционными и ионообменными и каталитическими свойствами. Приведенные выше свойства, характерны для препаратов полученных из продуктов пчеловодства [45; 352], природных минералов [235; 374; 423], торфа, сапропеля, гуминовых веществ [258; 361], средствам растительного происхождения.

1.6 Растительные средства, используемые при заболеваниях органов пищеварения

Общеизвестно, что из 21 тысяч видов высших растений, представляющих флору нашей страны, в ветеринарной практике используется лишь около 40-70 видов. Такое положение объясняется тем, что успехи химии, обогатившей медицину и ветеринарию синтетическими лечебными средствами, ослабили интерес научных работников к лекарственным растениям. Однако многовековой опыт применения средств растительного происхождения показывает, что именно их использование в лечебных целях при многих патологиях оправдано с врачебной точки зрения.

Лекарственные растения в медицине человека и животных используют преимущественно в виде официальных растений, а в ветеринарии, кроме того, их заготовка может быть осуществлена впрок, самими работниками животноводческих комплексов. При этом учитывают химический состав лекарственных растений и растительного сырья, который определяет её фармакологическую активность.

При заболеваниях органов пищеварения сопровождающихся расстройствами функции используют лекарственные растения, обладающие вяжущими свойствами. При явлениях капростаза – растения с послабляющим эффектом. При потере аппетита – возбуждающие аппетит. Необходимо отметить, что вяжущие свойства растений обусловлено наличием в их составе дубильных веществ, которые одновременно обладают и противовоспалительным действием. Для дубильных веществ характерно и такое свойство как снижать чувствительность ноцирецепторов слизистых оболочек кишечника за счет формирования на их поверхности защитной пленки, предохраняющих болевые рецепторы от различных раздражителей (механических, химических и биологических) [327, с. 14].

Дубильные вещества относятся к группе растительных полифенолов и содержатся практически в растениях всех классов. Наибольшее содержание их выявлено в представителях двудольных растений, из числа которых наиболее доступным и широко распространенным в природе нашей страны является дуб обыкновенный и другие его разновидности [295, с. 491].

Об использовании телятам с желудочно-кишечными болезнями экстракта из дубовой коры в лечебных целях приводится в статье «Профилактика диспепсии и лечение телят» [125]. Для получения экстракта автор использовал кору и древесину дуба, которую выпаривал и высушивал до кристаллического состояния. Полученный экстракт в объеме 0,5 % смешивали с глюкозо-солевым раствором, подогревали до температуры тела и задавали внутрь через сосковую поилку. Научно-хозяйственный опыт показал высокую эффективность

проведенных лечебных мероприятий при постнатальной кишечной патологии телят с симптомами диареи. При этом было достигнуто не только уменьшение сроков выздоровления, но и повышение сохранности молодняка, а также прироста массы тела по отношению к контрольным телятам.

Отвары, реже порошки, болюсы, каши, микстуры из высушенной коры дуба, рекомендованы в качестве противогнилостного средства при энтеритах [292, с. 143]. Другие авторы [233, с. 63], препараты из коры дуба рассматривают как ингибиторы роста и развития микроорганизмов и советуют применять их при гастритах, энтеритах и диспепсиях.

Согласно данным [299] кроме коры дуба можно использовать предварительно высушенные и поджаренные желуди.

Из древесных пород растений для купирования диспепсического синдрома, восстановления нарушенного пищеварения у молодняка сельскохозяйственных животных [233, с. 69-71] рекомендуют использовать настои и отвары коры деревьев и кустарников семейства ивовых, в частности различных видов ивы.

Коллектив авторов [181, с. 35] для этих же целей в первый день лечения советуют заменить цельное молоко отваром или настоем из почек ивы, а в последующие дни осуществлять их выпаивание за 30 минут до кормления.

Научный поиск, направленный на создание безопасных препаратов из доступного растительного сырья, позволил сотруднику Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана профессору М.В. Харитонову получить из коры вяза американского препарат «Ильметин», химический состав которого представлен дубильными веществами, флавоноидами, большим количеством кислот и сахаров.

Эксперименты по изучению фармакологических свойств растительного средства были продолжены аспирантом отдела токсикологии ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» И.Р. Фазулзяновым [437], который с целью профилактики и лечения

телят с симптомами диспепсии использовал полученное средство как перорально, так и парентерально, показав при этом высокую его эффективность.

При воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте у молодняка сельскохозяйственных животных, сопровождающихся изнурительным поносом, применяют настои из соплодий ольхи клейкой, которые, благодаря наличию дубильных веществ, оказывают вяжущее, кровоостанавливающее, противовоспалительное и противомикробное действие [233, с. 102].

Согласно данным [181, с. 33-35; 327, с. 14-19] при острых расстройствах пищеварения у молодняка для усиления секреторно-моторной функции желудочно-кишечного тракта, повышения ферментативной активности и как средство, оказывающее противомикробное действие, могут быть использованы сок ягод облепихи, отвар облепихового шрота, а также отвар плодов черемухи обыкновенной.

Из травянистых растений, доступными и пользующимися особой популярностью при острых расстройствах пищеварения, с нарушениями моторной, секреторной, всасывательной и выделительной функции желудка и кишечника, являются тысячелистник обыкновенный, аир болотный, щавель конский, зверобой обыкновенный, шалфей лекарственный, кровохлебка лекарственная, одуванчик обыкновенный, полынь горькая и ромашка аптечная [103, с. 510-514; 396, с. 243-264]. Из перечисленных выше трав, в зависимости от используемых частей растений, готовят водные извлечения, которые применяют животным в виде галеновых препаратов.

По данным некоторых литературных источников, для улучшения моторной и секреторной деятельности органов пищеварения при гастроэнтеритах и диспепсии молодняка сельскохозяйственных животных можно использовать различные виды крапивы. В частности, в диссертации [261] приведены результаты научно-хозяйственных опытов проведенных на телятах, где автор раскрыл некоторые механизмы секреторной деятельности

преджелудков и рекомендует применение настоев и сухих экстрактов крапивы при заболеваниях желудка, сопровождающихся снижением кислотности и переваривающей силы сычужного содержимого. Аналогичные результаты получены [399] на ангорских козлятах, где, помимо настоев крапивы коноплевой, использовала и экстракт дубовой коры.

Об эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий судят не только по сокращению сроков выздоровления, но и по сохранности животных. В этом направлении особый интерес представляет научно-исследовательская работа [262], научные интересы которой направлены на поиск безопасных и эффективных средств из природного растительного сырья. В качестве лечебно-профилактических средств, при острых желудочно-кишечных заболеваниях новорожденных телят ею были использованы многокомпонентные сборы из тысячелистника обыкновенного, ромашки аптечной, зверобоя продырявленного, крапивы двудомной, пижмы обыкновенной и корневищ кровохлебки лекарственной. Использование отдельно взятых трав или их сочетанное применение способствовало уменьшению популяции *E.coli* в кишечном содержимом, повышению сохранности и увеличению прироста живой массы подопытного молодняка.

Коллектив авторов [127] в качестве высокоэффективного средства при диспепсии молодняка рекомендуют выпаивание вместе с молозивом, молоком или водой спиртово-медового экстракта грецких орехов молочно-восковой спелости в смеси с цветочной пылью и глицином. Предложенный «Способ лечения диспепсии молодняка сельскохозяйственных животных» защищен патентом RU. Высокая эффективность предлагаемого способа подтверждена на телятах в ряде хозяйств Волгоградской области.

Одним из частых проявлений, отмечаемых у телят с функциональными нарушениями пищеварения, является изменения в тромбоцитарном гемостазе с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов. В качестве корректора данных

нарушений, [280] предлагают использование препарата фоспренил, основой которого являются полипrenoлы хвои.

Современная ветеринарная медицина располагает достаточным и доступным в условиях хозяйств арсеналом лекарственных трав для приготовления высокоэффективных лечебных препаратов, рекомендованных для использования в животноводстве и птицеводстве.

В качестве средств улучшающих пищеварение имеются и рекомендации по применению многокомпонентных сборов состоящих из отдельных частей растений [327, с. 20; 358, с. 152-153].

1. Трава полыни, корневище аира, листья вахты и плоды тмина, взятые в равных весовых соотношениях.

2. Трава полыни, трава тысячелистника в соотношении 4:1.

3. Трава полыни, корни тысячелистника, корни одуванчика в соотношении 2:1:1.

4. Листья вахты, трава золототысячника, трава полыни в равных весовых соотношениях.

5. Трава полыни, листья вахты, трава золототысячника, корень одуванчика взятые в равных частях.

При острых расстройствах пищеварения с синдромом диареи рекомендуется применение сборов из трав, обладающих вяжущим действием.

1. Щавель конский (корни, семена), горец змеиный (корневище) взятые поровну.

2. Черемуха обыкновенная (ягоды), черника обыкновенная (ягоды) в соотношении 2:1.

3. Плоды фенхеля, трава золототысячника в соотношении 5:1.

4. Корневище лапчатки прямостоячей, корневище горца змеиного в равных весовых частях.

5. Шишки ольхи – 2 части, корневище змеевика – 1 часть.

6. Кора дуба, корневище аира в равных весовых соотношениях.

Немалый удельный вес среди болезней органов пищеварения человека и животных занимает язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [232; 249; 266; 461; 517; 531].

Язвенно-эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки как причина, либо следствие патологии других органов и систем, характеризует последовательность образования морфологических и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, приводящая эндоэкологическому дисбиозу, снижению тканевой резистентности и индукции системного иммунитета (цит. по [379]). Рассматриваемая проблема является более изученной с точки зрения медицины человека, а в ветеринарии данной проблеме не уделяется должного внимания. Поэтому язвенная болезнь желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта является серьезной не только медикосоциальной, но и ветеринарной проблемой.

На сегодня для лечения язвенно-эрозивных повреждений желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта применяют преимущественно консервативное (медикаментозное) или хирургическое лечение, а животных при промышленном типе выращивания, при наличии данной патологии, подвергают выбраковке. В то же время, наряду с традиционной терапией язвенной болезни, особое внимания заслуживают лекарственные средства растительного происхождения, обладающие антиульцергенным действием [267].

В реестр лекарственных средств для лечения язвенно-эрозивных повреждений желудка и других отделов пищеварительного тракта из растительных средств включены лекарственные травы, обладающие полимодальным действием, основными из которых являются противовоспалительное, вяжущее, обволакивающее и антацидное. Такие свойства присущи корневищам с корнями кровохлебки [458, с. 131].

В качестве противовоспалительного средства при язве желудка и двенадцатиперстной кишки используют водные вытяжки травы сушеницы топяной, очищенные экстракты из цветков ноготков лекарственных (Калефлон),

препарат – Ликвиритон, выделенный из корней и корневищ солодки уральской или солодки голой, бефунгин – полугустой экстракт из грибных наростов березового гриба чаги [278, с. 388-389; 279, с. 189].

Ряд авторов [121; 316] в своих работах, посвященных изучению химического состава подорожника большого, установили, что растение содержит комплекс водорастворимых полисахаридов, способных оказать защитное действие на слизистую желудка. Противоязвенная активность извлечений из листьев и семян подорожника была подтверждена экспериментально на модели бутадионовой и аспириновой язв.

При язвах нейрогенного характера в гастроэнтерологии рекомендовано использование сухого экстракта коры осины [425], водной вытяжки из листьев ивы [338], водной вытяжки надземной части лабазника вязолистного [122], масло шиповника [380]. В то же время, при язвенной болезни различного генеза, выраженный противоязвенный эффект был достигнут применением многокомпонентных сборов из лекарственных трав, включающих в себя цветки ромашки, листья подорожника, корни солодки, корневище и корни девясила, трава сушеницы, трава горца птичьего, листья крапивы, плоды рябины обыкновенной, плоды фенхеля и трава пустырника [404].

1.7 Лекарственные и природные средства, применяемые для повышения продуктивности животных

В условиях интенсивного ведения животноводства, с целью увеличения продуктивности животных, наряду с улучшением условий содержания, созданием прочной кормовой базы, повышением питательности кормов, немаловажное значение имеет и реализация генетического потенциала животного организма. К тому же, для повышения продуктивности животных, в соответствии с генетическими возможностями, необходимо добиться, чтобы в организм поступало больше сухих веществ с потребляемыми кормами,

способных удовлетворить его потребности в обменной энергии [196]. У птиц же для достижения этой цели корма обогащают высокоэффективными кормовыми добавками способными повысить биологическую ценность и переваримость кормов [92; 154; 231; 315; 445; 497; 524; 543].

В настоящее время, с целью ускорения темпов роста, повышения продуктивности, устойчивости к заболеваниям, сохранности поголовья, в животноводстве используются различные лекарственные средства, полученные путём синтеза и разработанные на основе сырья природного происхождения. Существенная роль при этом, помимо белков жиров, углеводов, составляющих основу клеток и тканей, некоторых азотистых и безазотистых органических веществ, накапливающихся в тканях организма при метаболизме, отводится наличию в них макро- и микроэлементов, а также витаминов [449, с. 83].

Структурную основу всех живых клеток составляют шесть главных элементов: водород, углерод, азот, кислород, сера и фосфор. Из них менее 2,0 % общей массы всего живого приходится на долю водорода, углерода, азота, серы и фосфора [131, с. 20]. Кроме основополагающих, есть и множество других элементов, играющих ключевую роль в различных процессах жизнедеятельности. Они способствуют стимуляции обмена веществ, участвуют в регуляции обмена белков, липидов, углеводов и минеральных веществ в организме. Минеральные вещества участвуют в построении опорных тканей организма, поддержании гомеостаза, активизируют биохимические реакции путем воздействия на ферментные системы, влияют на функциональное состояние эндокринных желез, реализуют генетическую информацию заложенной в нуклеиновых кислотах, поддерживают стабильность нормофлоры желудочно-кишечного тракта [178; 375]. Недостаточное поступление их в организм с принимаемым кормом приводит к развитию у животных остеомалации, рахита, паракератоза, понижается резистентность организма к возбудителям инфекционных болезней [199].

Сами минеральные вещества не представляют энергетической ценности, в то же время, их ионы являются основными компонентами, регулирующими физико-химические процессы, протекающие в тканях организма [196, с.34; 294]. Поэтому при нормировании кормления животных необходимо знать не только наличие того или иного элемента в кормах, но и их оптимальное соотношение, а также нормы потребления животными [312].

На территории бывшего СССР, для улучшения минерального состава кормов, обогащали их различными неорганическими соединениями в виде солей макро- и микроэлементов, однако, они обладали малой биологической доступностью и не всегда давали желаемый результат [6; 243; 296; 303]. Поэтому, начиная с 60-х годов прошлого века, начали разрабатывать технологии позволившие получить хелатные формы биогенных металлов, широко используемые в настоящее время в животноводстве и птицеводстве. Преимущество металлокомплексов хелатной структуры перед неорганическими аналогами заключается в их высокой растворимости, биологической активности и усвояемости организмом [190; 369]. Изложенное выше, нашло подтверждение в научных трудах [247], которые изучали влияние органического селена на продуктивность бычков, показали благотворное влияние комплексных соединений хелатной структуры на показатели роста, развития и продуктивности животных.

Эффективность хелатных комплексов показана и на других видах животных, в частности на поросятах [19], на кроликах [101], на цыплятах-бройлерах [20; 74; 418; 481].

Наряду с металлохелатами, большое внимание исследователей привлекают природные агроминералы [99; 289; 494; 156; 507; 530; 538; 570] применяемые животным и птице в качестве биологически активных добавок в составе кормов.

Источниками биоминералов являются различные слои земной коры, которые добываются для нужд человека и животных в виде гуминовых веществ (сапрпель, торф, компост) цеолитов, бентонитов, кварцитов, глин и других

форм. Микроэлементный состав и их количественное содержание во многом зависит от географических зон расположения добываемых пород.

В химическом составе сапропелей, помимо солей минералов, выявлены различные углеводные комплексы, аминокислоты, битумоиды и другие физиологически активные ингредиенты, обладающие высокой усвояемостью при поступлении в организм и регулирующие процессы метаболизма [356; 438; 454; 460].

При проведении научно-хозяйственного опыта на телятах в Республике Татарстан [439] установили, что кормление молодняка кормами, обогащенными сапропелем способствует увеличению прироста живой массы. Аналогичные исследования были проведены в Алтайском крае [123] на цыплятах-бройлерах. Было показано, что внесение в корм подопытной птице испытуемого средства, массовая доля которой составляет от 2-х до 7 %, нормализует углеводный и минеральный обмен, благотворно влияет на гемопоэз.

Особый интерес у исследователей вызывают цеолиты [117; 325; 551]. Богатый минеральный состав цеолитов позволяет использовать их в качестве минеральной подкормки при нарушенном обмене веществ [182; 493]. Помимо богатого минерального состава, они наделены особенными физико-химическими свойствами, что позволяет использовать их при различных патологиях человека и животных.

Одним из свойств цеолитов является высокая сорбционная способность, что позволяет использовать их в качестве детоксикационного средства при отравлениях солями тяжелых металлов [94; 331; 334; 400; 580]. По заключению других авторов цеолиты могут выступить в качестве антиоксидантной системы защиты и отгородить организм от пагубного влияния свободных радикалов [91; 118; 527], элиминировать радиоактивные элементы [482; 550] и продукты распада тканей [577].

Работами ряда авторов установлено, что цеолиты обладают антибактериальным [119; 533; 536], противовирусным [463] и противомикотическим действием [241; 556].

Имеются сообщения [116] позволяющие рассматривать цеолиты в качестве иммуномодулирующего средства. Своими исследованиями авторы показали, что введение цеолитов ингаляционным способом лабораторным крысам, находящимся в условиях гипотермии, способствует формированию местного иммунитета верхних дыхательных путей.

Применительно к сельскому хозяйству представляет интерес исследования проведенные в последние годы в скотоводстве [491], где авторами показано коррегирующее влияние агроминералов на показатели роста, естественной резистентности и метаболические процессы у бычков в возрастном аспекте. Аналогичные результаты достигнуты и коллективом авторов [210; 211] при применении препаратов на основе цеолитов коровам черно-пестрой породы, яркам цигайской породы и курам-бройлерам кросса «Смена».

О позитивном влиянии цеолитов в смеси с пивной дробинкой на биохимические показатели сыворотки крови цыплят, при затравке последних микотоксинами, говорится в статье «Кормовая добавка цеопивд при субклиническом микотоксикозе цыплят» [466]. О повышении продуктивных качеств пушных зверей при использовании природных сорбентов сообщается в работах [35] «Природные адсорбенты в рационах пушных зверей» и [469] «Технология производства пушнины при использовании сорбента в песцеводстве».

Особая роль в регуляции метаболических процессов в организме животного отводится витаминам. Витамины – низкомолекулярные органические вещества, выполняющие функции биологических катализаторов самостоятельно или в составе ферментов (цит. по [449, с. 83]. В частности, многие витамины (В₁, РР, В₂, В₆, биотин и др.) входят в состав молекул дегидрогеназ, карбоксилаз, аминифераз, эстераз и других ферментов. Источником витаминов для животных

являются корма растительного и в меньшей мере бактериального и животного происхождения.

Как известно, основным источником энергии являются углеводы, однако для освобождения энергии, заключенную в них, требуется целая серия ферментативных реакций, протекающих через пировиноградную кислоту и цикл трикарбоновых кислот, которая завершается разложением пировиноградной кислоты до углекислоты и воды. Обязательными компонентами данных реакций являются витамины В₁, В₂, В₃, РР, липоевая кислота, т.е. цепочка из пяти витаминов. При распаде и синтезе жирных кислот и жиров, ведущим катализатором служит производное пантотеновой кислоты (коэнзим А), а при синтезе многих аминокислот – витамин В₆. Помимо этого, витамин В₆ участвует в синтезе пуринов и пиримидинов, а вместе с витамином В₁₂ принимает участие в процессах метилирования, имеющих фундаментальное значение [69]. Из этого следует, что витамины, как и минеральные вещества, не являются источником энергии, но находясь в составе клеточных образований, и будучи вплетены в сложную сеть обменных реакций, оказывают воздействие на разнообразные физиологические процессы. Они влияют на рост, развитие, функции эндокринной, нервной системы, деятельность кроветворных органов, явления иммунитета и ряд других функций.

Из 40 известных на сегодня витаминов около 20 синтезируются растениями. В то же время остальные витамины, содержащиеся в продуктах животного происхождения, синтезируются в органах и тканях животных за счет их предшественников, содержащихся в растительных кормах.

Наиболее широко растительные корма представлены каротиноидами, хотя большинство из них лишены β-иононового кольца и не обладают А-витаминной активностью [535]. Между тем, из всех каротиноидов, идентифицированных на сегодня, около 10% имеют в своей основе от одной и более α или β иононовых кольца, способных превращаться в витамин А. А - витаминная активность α-, β- и γ – каротинов объясняется близостью их строения со строением витамина А.

Кроме каротинов в растениях выявлено и наличие предшественников витамина D. К таковым относится эргостерин, который в растениях, под действием ультрафиолетовых лучей, подвергается изменениям с образованием промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) и превращается в витамин D₂. В настоящее время витамины группы D подразделяют на D₂, D₃, D₄ и другие, из которых наибольшее значение для животных имеют D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а для птиц наиболее активной формой считается витамин D₃.

Наука и практика показала, что недостаток или избыток витаминов в организме приводит к снижению использования питательных веществ пищи, нарушая тем самым обменные процессы, способствует возникновению различного рода заболеваний, снижает продуктивность животных [458, с. 188].

Наиболее часто у животных регистрируют скрытые формы витаминной недостаточности, что может быть связано не только с недостаточным поступлением витаминов в организм, но и с нарушением процесса пищеварения, когда желудочно-кишечный тракт не в состоянии абсорбировать витамины, или происходит избыточное разрушение их в желудочно-кишечном тракте, выведение из организма, неспособности микрофлоры кишечника или других живых структур превращать провитамины в витамины. К тому же авитаминозы могут быть результатом наличия в организме веществ, близких к витаминам по структуре, но обладающие антагонистическим действием [313]. Так, антивитамином витамина К является дикумарол, антагонистом витамина В₁ – пиритиамин, В₂ – динитрофеназин, изорибофлавин, В₆ – дезоксипиридоксин, метоксипиридоксин, витамина РР – пиридин-3-сульфокислота, витамина С – глюкоаскорбиновая кислота, антивитамином витамина Е – α-токоферолхинон. Перечисленные антивитамины блокируют вещества, с которым данный витамин должен вступить во взаимодействие и, тем самым, приводит животное в состояние витаминной недостаточности, развивается соответствующее заболевание.

Непременным условием нормального функционирования организма является обеспеченность его адекватным количеством пластического и энергетического материала. Поэтому особое значение при составлении рационов кормления придают таким показателям, как уровень сухого вещества, количество обменной энергии, содержание сырого и переваримого протеина, аминокислот, сахара, крахмала, клетчатки, жира, макро- и микроэлементов, витаминов, сахаро-протеиновое, энерго-протеиновое, кальциево-фосфорное отношения, кислотно-щелочное равновесие, что в совокупности обеспечивает питательную ценность и биодоступность кормов [168].

У жвачных, в отличие от других видов животных, синтез витаминов группы В происходит в рубце, а витамина С преимущественно в печени. Поэтому для животных с многокамерным желудком при нормировании рационов кормления, необходимо контролировать витамины А, D и Е. При кормлении свиней, кроме вышеперечисленных витаминов, необходимо нормировать и витамины группы В, при кормлении птицы – витамины А, D, Е, К, С, Н и группы В [432].

На сегодня доказано [168, с. 104-105], что эффективность использования протеина зависит от наличия витаминов группы В и особенно В₁₂. Установлено, что витамин В₁₂ обладает метионинсберегающим действием. Он участвует не только в ресинтезе и катаболизме метионина, но и контролирует метаболизм других аминокислот – треонина, валина, лейцина и изолейцина, что способствует повышению эффективности кормов, не сбалансированных по аминокислотному составу.

Для нормального функционирования механизмов, обеспечивающих регуляцию обменных процессов, важно определить оптимальное соотношение между витаминами и биотическими микроэлементами. О тесной взаимосвязи между витаминами и минералами сообщается в научных трудах [432] «Энзоотическая остеодистрофия крупного рогатого скота». Авторы указывают, что для повышения коэффициента использования каротина целесообразно в

сено или силос вводить цинк. Также авторы указывают на участие марганца в синтезе витамина С, ферментов (дегидраз, карбоксилаз, фосфатаз) в усилении гипогликемического действия инсулина, ослаблении гипергликемического эффекта адреналина, активации окислительно-восстановительных реакций и функции кроветворных органов. Приводятся данные о влиянии марганца на антирахитический витамин D, о благотворном влиянии рассматриваемого минерала и витамина на фосфорно-кальцевый обмен и формирование скелета [432, с. 104].

По данным ряда авторов [449, с. 88-90; 555; 584], витамин D особенно необходим для растущего организма, так как его недостаток приводит к нарушению фосфорно-кальцевого обмена, происходит формирование костной ткани бедной минеральными веществами. По заключению [196] содержание в крови животных оптимального уровня кальция и фосфора является критерием обеспеченности кормов данными элементами, а также витамином D. Исследованиями [29] отмечено нарушение обмена фосфора и особенно обмена АТФ, при недостатке в организме витамина Е. Он также сообщает, что для полноценного синтеза микроорганизмами пищеварительного тракта витамина В₁₂ необходимо поступление из вне достаточного количества кобальта с кормами.

Особую роль в поддержании гомеостаза и регуляции обменных процессов, в том числе и минерально-витаминного, играет печень. В подтверждение к сказанному следует отметить работу [255] «Минерально-витаминный обмен при болезнях печени», которые при обследовании сыворотки крови молодняка крупного рогатого скота больных гнойным гепатитом и гепатодистрофией выявили клинически выраженные формы А- и D-гиповитаминозов, а также нарушение фосфорно-кальцевого обмена. Поэтому авторы пришли к заключению, что при поражении печени у животных следует добиваться оптимального сахаропротеинового и кальций-фосфорного отношений,

увеличить дозу витамина D₃ в 5-10 раз и использовать более высокие дозы витамина А и Е.

Зависимость метаболизма жирорастворимых витаминов от морфо-функционального состояния печени показана и работами других авторов [498].

Известно, что синтез витамина К, как и большинства витаминов, происходит в пищеварительном тракте, а основным его продуцентом является микрофлора кишечника. Физиологическое значение данного витамина заключается в том, что он участвует в свертывающей системе крови. Особенно остро ощущают недостаток филлохинона куры, утки, гуси и другие виды птиц, содержащиеся в неволе, так как в кишечнике у них витамин К синтезируется недостаточно.

Из литературных источников известно [449, с. 91-92], что недостаток филлохинона приводит к геморрагическому диатезу, снижению уровня гемоглобина и количества эритроцитов, развивается анемия. Аналогичные явления, вплоть до возникновения язвенных кутикулитов, были отмечены коллективом авторов, которые опытным путем показали прямую зависимость между наличием язвенных кутикулитов и содержанием витамина К в организме утят и цыплят [222].

В обзоре материалов, поступивших в редакцию журнала «Ветеринария» в 1974 году, имеется сообщение об использовании внутрь коровам на 7-8 месяце стельности эмульсии аквитала (водорастворимый препарат витамина А) из расчета 4-5 млн. ЕД витамина А через каждые 7 – 10 дней до отела и один раз в родильном отделении, в период кормления телят молозивом. При этом было отмечено, что телята, полученные от таких коров, были более жизнеспособны и почти не болели диспепсией [187].

Научно обоснованный подход по использованию витаминов позволяет применять их в качестве адаптогенов, стресс корректоров [205; 276; 417], для улучшения качества пушнины [342]. Скармливание витаминов способствует повышению естественной резистентности [89; 365; 509], сохранности,

увеличению живой массы [418], улучшает минеральный обмен и переваримость минеральных веществ [17].

Таким образом, на сегодня накоплен огромный опыт по применению витаминных препаратов в животноводстве и птицеводстве. В животноводческой отрасли, как и в птицеводческой, витамины используют преимущественно в составе премиксов и комбикормов [48]. По заключению авторов, такой способ использования витаминов является более эффективным с экономической точки зрения, чем их аналоги медицинского назначения.

Необычайный интерес для практикующих врачей представляют тканевые препараты, отнесенные к группе неспецифических, являющиеся безвредными для реципиента, и содержащие физиологически активные вещества [142].

Использование тканевых препаратов, предложенных академиком Тушновым М.П. в 1905 г. и несколько позже В.П. Филатовым, основано на их способности оказывать неспецифическое общестимулирующее действие на организм и мобилизовать его резервные возможности. В отличие от [429], который использовал продукты расщепления тканей животных, [443] для получения биогенных стимуляторов использовал и ткани растений, находящихся в неблагоприятных для их жизнедеятельности условиях или, как он считал, в состоянии «переживания». По мнению автора биогенные стимуляторы есть не что иное, как комплекс метаболитов, образующихся в изолированных тканях и в целом организме, подвергнутых экстремальным воздействиям.

Научно-исследовательским работам по влиянию гистоллизатов и различных тканевых препаратов на организм человека и животных посвящены отдельные монографии [106; 142; 444], диссертации [104; 172] и большое количество статей [140; 141; 171; 321; 397; 434; 471; 558] и многие другие. При этом необходимо отметить, что большинство авторов сходятся во мнении, что лизаты и тканевые препараты оказывают непосредственное влияние на обмен веществ в организме, повышают тонус центральной и вегетативной нервной

системы, усиливают иммунобиологическую реактивность. Доказана эффективность рассматриваемых препаратов при анемии, повреждении тканей. Особая роль тканевым препаратам отводится для лечения болезней глаз. Высокая эффективность тканевых препаратов показана при гипотрофии молодняка с.-х. животных. Применяют их для ускорения роста, увеличения привесов.

Разработки тканевых препаратов с использованием тканей и органов животных были начаты более 100 лет назад, но, тем не менее, интерес к ним не ослабевает и по настоящее время. Однако надо признать, что одновременно с этим в последнее время возрос интерес и к препаратам растительного происхождения. Многообразие и доступность растений позволяют использовать их в качестве сырья для получения лекарственных препаратов, которые по своему действию не уступают, а иногда и превосходят некоторые их синтетические аналоги. Поэтому растительное сырье является перспективным источником для создания препаратов необходимых для использования в медицинской и ветеринарной практике.

В качестве растительных препаратов в ветеринарии используют водный экстракт из консервированных по В.П. Филатову листьев алоэ [164, с. 404]. Препарат применяют парентерально мелким животным при патологиях органов зрения и желудочно-кишечного тракта.

К растительным средствам, разработанным по методу В.П. Филатова, относится широко используемый в медицинской практике препарат Биосед. Препарат получают путем консервирования свежей травы очитка большого. Биосед относится к группе биогенных стимуляторов, обладает способностью усиливать процессы метаболизма и регенерации, оказывает общетонизирующее и противовоспалительное действие [279, с. 175]. Для лечения животных при поражении глаз, гинекологических заболеваниях, различных раневых процессах также используют экстракт из листьев сахарной свеклы, консервированных по способу В.П. Филатова [216]. Автор при этом указывала на эффективность

используемого средства не только при его аппликациях, но и подкожных, циркуляторных инъекциях пораженных участков.

В ветеринарии, кроме упомянутых работ по использованию препаратов на основе растительного сырья, необходимо отметить результаты исследований коллектива авторов [65], занимавшихся вопросами повышения резистентности животных к неблагоприятным воздействиям. В качестве адаптогенов, в научно-производственном опыте на цыплятах 20-дневного возраста, авторами были испытаны экстракт элеутерококка и бактериально-витаминный препарат пропиовит. Было установлено, что перевозка и перегруппировка цыплят снижают резистентность, увеличивают гибель и уменьшают интенсивность роста в период адаптации. В свою очередь применение после перевозки элеутерококка и пропиовита способствовали восстановлению защитно-приспособительных сил цыплят в период адаптации, что заключалось в повышении сохранности и нормальном формировании молодняка.

О применении элеутерококка пороссятам в качестве стресс-корректора сообщается в научной статье других исследователей [472]. По заключению авторов обогащение кормов жидким экстрактом элеутерококка повышает общую неспецифическую резистентность, профилактирует респираторные болезни молодняка.

В статье [58] «Настойка аралии маньчжурской в норководстве» приводятся данные по парентеральному применению спиртовой настойки аралии в лечебных целях ослабленным, анемичным и подмокающим щенкам стандартных и белых норок. При этом было достигнуто улучшение общего состояния, повышение сохранности и качества шкуровой продукции.

Имеются также и ряд других работ по применению растительных средств, в пушном звероводстве. В свете изложенного представляют интерес исследования [32; 93] в норководстве. Работы приведенных выше авторов объединяет то, что в качестве растительных препаратов ими были использованы одноклеточные водоросли – хлорелла и хламидомонада, которые в виде пасты

вносились в корма. Такой подход позволил исследователям улучшить как интерьерные показатели подопытных животных, так и увеличение прироста массы тела.

По сообщению [224], недостаток белка и микроэлементов в организме свиней и птицы можно восполнить за счет скармливания им хлореллы. М. Куницын [250] рассматривает хлореллу как перспективный источник биологически активных веществ, применение которой в птицеводстве позволило бы разрешить ряд важнейших задач стоящих перед данной отраслью.

Для улучшения физиологического состояния, стимуляции роста и повышения качества пушнины норок [341] использовали хлорофилло-каротиновую пасту, полученную из хвои ели и сосны. Основанием к использованию препаратов, содержащих хлорофилл в качестве биологически активных веществ, является то, что пигмент растений – хлорофилл, как и железосодержащее красящее вещество эритроцитов – гем, состоит из пиррольных производных, т.е. между ними имеется структурное и генетическое родство [29, с. 353].

В последнее время объектом пристального внимания большинства исследователей стало растение рода *Amarantus*. Амарант является новой для регионов России культурой, в составе которой находится много сбалансированного белка, витаминов и минеральных веществ [479]. Включение в корма гидролизата травяной муки из амаранта увеличивает интенсивность роста у поросят-отъемышей, улучшает белковый и минеральный обмен, а у поросят, находящихся на откорме увеличивает прирост живой массы от 2,0 до 9,8 %, снижает затраты на корма [480].

Эффективность амаранта показана и на других видах сельскохозяйственных животных. В частности, скармливание экстракта амаранта телятам улучшает клинико-гематологические показатели, что выражается в нормализации гематологического и биохимического статуса, а

также увеличении прироста массы тела [447]. У кур-несушек скармливание витаминно-травяной муки из амаранта увеличивает яйценоскость [90].

Исходя из последних сообщений, необходимо отметить, что немалый интерес у исследователей вызывают и биологически-активные добавки, выделенные из древесной зелени лиственницы [11; 313, с. 171; 477]. Благодаря разработкам ЗАО «Петрохим» (г. Белгород), из зеленой массы лиственницы был получен витаминсодержащий каротинохлорофилловый комплекс ларикарвит, в состав которого входят каротин, хлорофилл и биофлавоноидный комплекс. В составе другого препарата карофлавин, разработанного тем же производителем, выделены бета-каротин, бифлавоноидный комплекс лиственницы, витамины А, Д₃ и Е. Применение вышеуказанных препаратов сельскохозяйственным животным и птице способствуют улучшению состава крови, профилактике А-гиповитаминоза, улучшают иммунный и биохимический статус, благотворно влияют на работу печени и поджелудочной железы, увеличивают прирост массы тела, улучшают органолептические показатели мяса и товарное качество яиц.

Для увеличения продуктивности животных в молочном скотоводстве предложены препараты из лактогенных растений [468]. Направленное включение в состав сбора лактогенных трав (крапива двудомная, коровяк фиолетовый, одуванчик лекарственный, цикорий обыкновенный) позволили автору улучшить состав крови и увеличить надои молока.

Подводя итог анализу специальной литературы можно заключить, что ветеринарная медицина на сегодня располагает достаточно большим арсеналом лекарственных препаратов, однако большинство из них имеют узкий спектр действия и предназначены для лечения или профилактики какой-либо отдельно взятой патологии. В то же время необходимо учитывать, что любой процесс, независимо от причин его вызвавших, нельзя рассматривать обособленно, ибо организм есть не что иное, как целостная система, где, в случае возникновения патологии, в процесс оказываются вовлеченными клетки, органы и ткани,

возникает генерализация процесса, нарушается функциональная деятельность физиологических систем.

Кроме того, большинство антибактериальных препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве способны переходить в мясо, молоко животных, яйца птиц и оказывать метатоксическое действие на организм человека [131]. К тому же, их использование приводит к подавлению физиологической микрофлоры пищеварительного тракта, способствует выработке устойчивости микроорганизмов к применяемым препаратам, и в случае возникновения патологии может стать причиной снижения терапевтического эффекта используемых антибактериальных препаратов.

Таким образом, разработка эффективных и безопасных в применении лекарственных средств, обладающих широким спектром действия и повышающих продуктивность животных, остается весьма актуальной, чему и посвящена настоящая работа.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в условиях кафедры патологической физиологии и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», а также в отделе токсикологии ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности в период с 1995 по 2014 гг. Научно-хозяйственные и производственные опыты проведены на животноводческих предприятиях Высокогорского, Верхнеуслонского, Зеленодольского и Пестречинского районов Республики Татарстан, а также Республики Марий Эл, в соответствии с тематическим планом научно-исследовательской работы кафедры (№ государственной регистрации РК 01200210432) и по программам утвержденным Департаментом научно-технической политики и образования Минсельхоза России по теме «Разработка и внедрение в ветеринарную практику экологически чистых средств для стимуляции роста, повышения продуктивности и резистентности животных на основе нанобиотехнологии».

Нормотрофин разработан на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», для чего использовано растительное сырье, собранное в Высокогорском, Верхнеуслонском и Лаишевском районах Республики Татарстан, а также на территории Волжского района Республики Марий-Эл.

Отбор растительного сырья для получения Нормотрофина был осуществлен с позиций их доступности в природе, наличия в них большого количества природных соединений, способных оказывать на организм человека и животных разностороннее действие, а также по способности их к максимальной концентрации минеральных веществ.

Содержание основных групп биологически активных веществ, в Нормотрофине выявляли с помощью доступных качественных и количественных реакций.

Доклинические испытания безопасности и фармакологической активности растительного средства Нормотрофин выполнены на клинически здоровых 138 белых мышах, 430 белых крысах, 14 морских свинках и 14 кроликах, содержащихся в условиях вивария кафедры. Научно-хозяйственные и производственные опыты были проведены на 20 беременных самках норок и 48 щенках норок стандартной темно-коричневой породы, 10 супоросных свиноматках и 249 поросятах крупной белой породы, 37 телятах, 140124 цыплятах-бройлерах мясного кросса «Хаббард F-15» и 64 цыплятах яичного кросса «Хайсекс-Браун».

Формирование групп животных осуществляли по принципу аналогов в соответствии с целью и задачами исследований. У каждого вида животных учитывали возрастные особенности, гендерную принадлежность и массу тела. Количество используемых животных, условия содержания, тип и характер кормления, схемы проведения опытов, используемые фармакологические средства, их дозы и кратность применения приведены в соответствующих разделах.

Все манипуляции у животных выполнялись с соблюдением правил гуманного отношения к ним, изложенных в директивах Европейского общества [146].

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Способ получения и химический состав растительного средства

Нормотрофин

При разработке Нормотрофина были использованы травы: Донник лекарственный, Зверобой продырявленный, Клевер луговой, Крапива двудомная, Тысячелистник обыкновенный, Хвощ полевой, Чистотел большой, а также древесные виды растений: Вяз узколистный, Ива козья, Клен платановидный.

Сбор и сушку лекарственного сырья проводили с учетом фаз вегетации, в сухую погоду. При этом надземные части травянистых растений заготавливали в начале цветения, а кору деревьев в период интенсивного сокодвижения. Предварительно высушенное и измельченное сырье, по отдельности помещали в емкость из химически и термически стойкой посуды, соединенную трубкой с емкостью. Посуду с сырьем нагревали в течение 1,5 – 3-х часов при температуре 160 – 280° С, одновременно охлаждали летучие частицы, получающиеся при разложении сырья. В результате в емкости накапливался конденсат, лёгкую фракцию которого выделяли, затем добавляли её в подготовленный заранее 0,5 % искусственный желудочный сок в соотношении Донник лекарственный – 1,5:10; Зверобой продырявленный – 1,8:10; Клевер луговой – 1,2:10; Крапива двудомная – 1,5:10; Тысячелистник обыкновенный – 1:5; Хвощ полевой – 1:10, Чистотел большой – 1,5:10; Вяз узколистный – 1,5:10, Ива козья – 1,5:10; Клен платановидный – 1,5:10. Выдерживали 18-20 дней при 38 – 39 °С, доводили pH до 4,5-5,0, снова выдерживали, фильтровали, разливали во флаконы по 1 части каждого компонента, стерилизовали, затем флаконы закрывали и использовали для ветеринарных нужд.

Из литературных источников известно, что использованные при разработке Нормотрофина виды растений содержат различные по химическому

составу физиологически активные вещества, которые определяют разнообразие биологических эффектов при поступлении в организм человека или животных.



Рисунок 1 – Донник лекарственный (*Melilotus officinalis*)

Трава донника лекарственного (рис.1) содержит белок, жироподобные вещества, эфирное масло, кумаровую, мелиотовую кислоты, витамины С, Е, каротин, дубильные вещества, кумарин, дикумарол, мелилотин, холин, производные пурина, крахмал, фитонциды, слизистые и смолистые вещества. Содержит большое количество макро- и микроэлементов, концентрирует Fe, Sr, Mo, Se.



Рисунок 2 – Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)

В траве зверобоя (рис.2) содержатся до 13 % дубильных веществ, эфирное масло, никотиновая, аскорбиновая, изовалериановая кислоты, α и β пинены, цинеол, лимонен, витамины С, Е, Р, РР, каротиноиды, холин, кумарины, флавоноиды (гиперозид, рутин, кверцитрин, изокверцитрин и кверцетин), сапонины, спирты, алкалоиды и другие соединения. Концентрирует Mo, Se, Cd, накапливает Mn.



Рисунок 3 – Клевер луговой (*Trifolium pratense*)

Надземная часть клевера лугового (рис. 3) содержит углеводы, гликозиды, стероиды, фенолкарбоновые и высшие жирные кислоты, витамины В, С, Е и К, каротин, дубильные вещества, флавоноиды, сапонины, кумарины, эфирное масло, микроэлементы.

Крапива двудомная (рис. 4) содержит гликозид уртицин, дубильные и белковые вещества, муравьиную кислоту, витамины С и К, пантотеновую кислоту; каротиноиды, хлорофилл, ситостерин, гистамин, виолаксантин. Крапива богата органическими и минеральными веществами, микроэлементами. Среди них – флавоноиды, никотин, ацетилхолин, гистамин, кумарины, соли железа, марганец, медь, калий, кальций, барий, концентрирует Cu, Sr, Mo, Se и Ba.



Рисунок 4 – Крапива двудомная (*Urtica dioica*)



Рисунок 5 – Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*)

Трава тысячелистника (рис. 5) обыкновенного содержит эфирное масло, в состав которого входит хамазулен, азулены, камфора, альфа- и бета-пинены, борнеол, цинеол туйон, кариофиллен; сложные эфиры, цинеол, гликозиды – апигенин и лютеолин, дубильные вещества, смолы, муравьиная, изовалериановая, аскорбиновая и уксусная кислоты, каротин, витамин К, горькие вещества. Кроме этого тысячелистник обыкновенный содержит

сесквитерпены: миллефолид, матрицин и др.; флавоноиды: рутин, лютеолин-7-гликозид. Концентрирует Mo, Cu, Zn, Se.



Рисунок 6 – Хвощ полевой (*Equisetum arvense*)

В состав травы хвоща полевого (рис. 6) входит кремниевая кислота, сапонин эквизетонин, алкалоиды, никотин, палюстрин (эквизетин), триметоксипиридин, диметилсульфон, флавоноиды, эквизетрин, лютеолин-7-гликозид, изокверцитрин, лютеолин, аскорбиновую кислоту, каротин, аконитовая кислота, яблочная кислота, щавелевая кислота, линолевая кислота, жирное масло, минеральные соли, смолы, дубильные вещества, горечи, витамин С, ситостерин. Концентрирует Mo, Se.

В состав травы чистотела большого (рис. 7) входят такие активные вещества как: берберин, протопин, хелидонин, гомохелидонин, коптизин, стилопин, хелеритрин, сангвинарин, спартеин, 1-стилопин, 1-а-стилопин, 1-В-стилопин, α -аллокриптонин, β -аллокриптонин, сапонины, флавоноиды, аскорбиновая кислота, витамин А, яблочная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, хелидоновая кислота, кумарины. Концентрирует Mn, Cu, Co.



Рисунок 7 – Чистотел большой (*Chelidonium majus*)



Рисунок 8 – Вяз узколистный (*Ulmus campestris*)

В состав коры вяза узколистного (рис.8) входят дубильные вещества, флавоноиды, большое количество кислот, сахаров, 50-54 % лигнина и от 41-46 % клетчатки.

Кора ивы козьей (рис. 9) содержит 3,94 % флавоноидов, 5,3-13,1 % дубильных веществ, алкалоиды, 139 мг % аскорбиновой кислоты, 54 % гликозида салицина, 1,04 % смолистых веществ, 0,78% органических кислот, горькие вещества. Содержание танинов в коре достигает 16,5 и даже 21 %.



Рисунок 9 – Ива козья (*Salix caprea*)



Рисунок 10 – Клен платановидный (*Acer platanoides*)

В надземных частях клена платановидного (рис. 10) содержатся углеводы, алкалоиды, альдегиды (альфа-гексеновый, бета-гексеновый), органические кислоты (уксусная, янтарная, фталевая), полиизопрены (сквален), каучук, каротиноиды (альфа-каротин, бета-каротин, эпоксид ксантофилла и др.), азотсодержащие соединения (метиламин и др.), витамины С (до 268 мг/%), Е, фенолкарбоновые кислоты (салициловая, галловая), дубильные вещества,

флавоноиды, антоцианы, высшие жирные кислоты, липиды (фитиниллиноленат) и другие вещества.

После разработки готового к применению растительного средства Нормотрофин, учитывая, что исходные субстанции использованные при его изготовлении получены путем пиролиза, нами были проведены качественные реакции для обнаружения в них биологически активных веществ.

При определении дубильных веществ, в продуктах сухой возгонки отдельно взятых растений, было установлено, что взаимодействие 1,0 % водного раствора железоаммонийных квасцов с пиролизатами растений сопровождается черно-синим или черно-зеленым окрашиванием. Аналогичная реакция отмечена и в конечном готовом продукте. Единственным компонентом, где не удалось установить наличие дубильных веществ, оказалась трава чистотела большого (рис. 11).



Рисунок 11 – Результаты качественного определения дубильных веществ в пиролизатах растений и готовом препарате: 1 – Донник лекарственный; 2 – Зверобой продырявленный; 3 – Клевер луговой; 4 – Крапива двудомная; 5 – Тысячелистник обыкновенный; 6 – Хвощ полевой; 7 – Чистотел большой; 8 – Вяз узколистный; 9 – Ива козья; 10 – Клен платановидный; 11 – Нормотрофин

Для выявления наличия алкалоидов в исходных субстратах и в самом препарате, проводили осадочную реакцию с 1,0 % раствором пикриновой кислоты.

При учете результатов исследований установлено, что через 8 – 10 часов после постановки реакции, во всех исследуемых извлечениях происходит выпадение осадка (рис. 12), что свидетельствует о наличии алкалоидов.



Рисунок 12 – Результаты наличия алкалоидов в пиролизатах растений и готовом препарате: 1 – Донник лекарственный; 2 – Зверобой продырявленный; 3 – Клевер луговой; 4 – Крапива двудомная; 5 – Тысячелистник обыкновенный; 6 – Хвощ полевой; 7 – Чистотел большой; 8 – Вяз узколистный; 9 – Ива козья; 10 – Клен платановидный; 11 – Нормотрофин

Для подтверждения наличия биологически активных веществ в разработанном средстве, исследования были продолжены в «Центре по стандартизации и сертификации лекарственных препаратов» г. Казани. Методом спектрометрии было установлено наличие в составе препаратов более 100 летучих соединений. При проведении качественного анализа удалось идентифицировать наличие в составе Нормотрофина моноциклического терпена

1,8 цинеол, бициклического терпена борнеол, метил- и этил производные фенола и вещества фуранового ряда.

В составе Нормотрофина, с помощью цианидиновой пробы было выявлено наличие флавоноидов, а с помощью 5,0 % раствора едкого натрия – присутствие кумаринов (рис. 13).



Рисунок 13 – Биологически активные вещества, выявленные в Нормотрофине с помощью качественных реакций: 1 – дубильные вещества; 2 – алкалоиды, 3 – флавоноиды; 4 – кумарины

Для установления элементного состава Нормотрофина была проведены исследования с использованием масс-детектора (квадруполь).

Количественный анализ испытуемого средства, позволил установить в его составе наличие 19 макро- и микроэлементов (табл. 1).

Таблица 1 – Химический состав растительного средства Нормотрофин

Показатель	Количество
1	2
Макроэлементы, ммоль/л	
Кальций	0,65

1	2
Калий	0,78
Натрий	31,8
Магний	0,144
Микроэлементы, мкмоль/л	
Железо	4,7
Цинк	5,0
Медь	1,7
Марганец	6,0
Молибден	0,01
Алюминий	204,0
Свинец	0,0193
Стронций	0,14
Кадмий	0,0017
Ультрамикроэлементы, мкмоль/л	
Селен	0,13
Кобальт	0,17
Хром	0,6
Никель	8,5
Барий	24,8
Бор	148,0
Сухое вещество, мг/л	9800
Моноциклический терпен, 1,8 цинеол	+
Бициклический терпен, Борнеол	+
Фурфурол	+
Метил- и этил производные фенола	+
Дубильные вещества	+
Алкалоиды	+
Флавоноиды	+
Кумарины	+

Примечание: «+» присутствие данной группы БАВ

Таким образом, проведенные качественные и количественные реакции позволили установить в составе Нормотрофина наличие биологически активных веществ, относящиеся к различным химическим группам. Установленные особенности химического состава разработанного средства, стали основанием для дальнейшего изучения его фармако-токсикологических свойств, а также использования его в ветеринарии и животноводстве.

2.2.2 Определение стабильности и срока годности Нормотрофина

Для установления срока годности изучаемого средства были отобраны 3 флакона, выдержанные с соблюдением температурных режимов (2 - 8 °C) в течение 12 и 24 месяцев.

Для оценки стабильности Нормотрофина проводили качественные реакции на наличие дубильных веществ, алкалоидов, флавоноидов и кумаринов. Учитывали концентрацию водородных ионов. После проведения качественного анализа, определяли его активность путем внутримышечного введения белым крысам.

В опыте использовано 24 белые крысы с исходной массой тела 65,0–75,0 г обоего пола, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были распределены в 4 группы по принципу аналогов, по 6 животных в каждой.

Животные первой группы служили контролем и им 3-хкратно, один раз в сутки, через каждые 48 часов, внутримышечно вводили воду для инъекций в объеме 0,2 мл. Крысам второй опытной группы аналогично вводили свежеприготовленное растительное средство Нормотрофин в дозе 0,5 мл/кг массы тела, третья группа получала разработанное средство после года хранения и четвертая – после двух лет хранения.

Критериями активности Нормотрофина служили гематологические показатели и динамика массы тела. Продолжительность эксперимента составила 42 сутки.

При определении стабильности и срока годности Нормотрофина установлено, что по цвету, прозрачности и запаху, все испытуемые образцы не имеют различий. Проведенные качественные реакции с использованием 1,0 % водного раствора железоаммонийных квасцов, позволили выявить наличие дубильных веществ во всех тестируемых образцах. В отличие от этого, при идентификации в них алкалоидов, флавоноидов и кумаринов отмечено, что в первом (свежий) и во втором (изготовленный годом раньше) образцах имеются

все перечисленные выше биологически активные вещества. В содержимом третьего флакона, который хранился в течение двух лет, ни одним из проведенных качественных реакций, не удалось обнаружить наличие определяемых биологически активных веществ. Концентрация водородных ионов во всех образцах составила 4,5–5,0.

Учет результатов взвешиваний в динамике показал, что животные разных групп обладали не одинаковой энергией роста (табл. 2). В частности, на 21 сутки эксперимента, наибольшая масса тела, среднесуточный и относительный прирост был зарегистрирован у крысят первой опытной группы, которым применяли свежеприготовленный препарат и второй опытной группы, которые получали Нормотрофин изготовленный и расфасованный во флаконы годом раньше. Абсолютная масса тела при этом, по сравнению с контролем, в первой и второй опытных группах была выше от 14,8 до 15,2 % соответственно, при $p \leq 0,05$.

Таблица 2 – Динамика массы тела белых крыс при применении Нормотрофина различных сроков изготовления

Показатель	Группа			
	контрольная	1 - опытная	2 - опытная	3 - опытная
Исходные данные				
Масса тела, г	56,4±2,68	56,8±2,88	56,0±3,54	56,8±1,62
21 сут				
Масса тела, г	97,2±3,78	111,6±2,05*	112,0±1,87**	100,8±3,51
Среднесуточный прирост, г	1,94±0,08	2,64±0,1**	2,7±0,12**	2,1±0,09
Относительный прирост за период, %	55,8±4,03	65,3±3,44	67,1±4,26	55,8±1,02
42 сут				
Масса тела, г	137,2±2,7	150±1,58**	148,8±2,07**	135,2±2,88
Среднесуточный прирост, г	1,96±0,03	2,22±0,04**	2,2±0,06**	1.86±0,04
Относительный прирост за период, %	83,7±2,43	92,3±1,61*	90,4±4,42	81,7±2,18

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

Среднесуточный прирост в первой и второй опытных группах составил 2,64 – 2,7 г., при 1,94 в контроле ($p \leq 0,01$). Относительный прирост массы тела в рассматриваемых опытных группах, превышал аналогичный показатель контрольных крысят от 17 до 20,2 %, но уровни достоверности были не различимы.

В третьей опытной группе, которым применяли Нормотрофин двухлетней давности, все изучаемые показатели находились на уровне показателей контрольной группы.

На 42 сутки опытного периода, масса тела и среднесуточный прирост крыс первой и второй опытных групп, были также, достоверно выше, чем у контрольных аналогов.

На данный срок исследования, в третьей опытной группе, так и не было установлено увеличения прироста массы тела, по отношению к контрольным значениям.

Таблица 3 – Гематологические показатели белых крыс при использовании Нормотрофина различных сроков изготовления

Показатель	Группа			
	контрольная	1 - опытная	2 - опытная	3 - опытная
	Исходные данные			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,1 $\pm$ 2,13	6,08 $\pm$ 0,17	6,02 $\pm$ 0,25	6,02 $\pm$ 0,19
Лейкоциты, $10^9/л$	8,76 $\pm$ 0,46	8,86 $\pm$ 0,38	8,24 $\pm$ 0,44	8,4 $\pm$ 0,3
Гемоглобин, г/л	80,8 $\pm$ 2,07	81,2 $\pm$ 2,07	80,8 $\pm$ 2,07	81,6 $\pm$ 2,17
	21 сут			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,0 $\pm$ 0,14	6,31 $\pm$ 0,11	6,34 $\pm$ 0,04*	6,0 $\pm$ 0,14
Лейкоциты, $10^9/л$	9,6 $\pm$ 0,73	9,8 $\pm$ 0,76	9,6 $\pm$ 0,65	9,3 $\pm$ 0,97
Гемоглобин, г/л	82,8 $\pm$ 1,52	84,8 $\pm$ 2,3	84,8 $\pm$ 2,41	80,0 $\pm$ 1,41
	42 сут			
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,3 $\pm$ 0,25	6,58 $\pm$ 0,25	6,37 $\pm$ 0,14	6,1 $\pm$ 0,1
Лейкоциты, $10^9/л$	9,24 $\pm$ 0,76	9,58 $\pm$ 0,78	9,5 $\pm$ 0,75	9,3 $\pm$ 0,6
Гемоглобин, г/л	83,2 $\pm$ 1,67	84,0 $\pm$ 2,45	82,8 $\pm$ 1,95	84,0 $\pm$ 1,87

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

При анализе результатов гематологических исследований установлено, что исходные уровни содержания эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина во всех исследуемых группах были равнозначными и статистически не различимыми (табл. 3).

На 42 сутки опыта, различия между группами по изучаемым показателям были не существенными статистически не достоверными.

Таким образом, при определении стабильности и срока годности Нормотрофина установлено, что изучаемое средство сохраняет свои свойства в течение 12 месяцев.

2.2.3 Доклинические исследования безопасности Нормотрофина

2.2.3.1 Острая токсичность гидролизатов растений использованных в процессе приготовления растительного средства Нормотрофин

Учитывая, что Нормотрофин представляет собой комбинацию, полученную из нескольких лекарственных и древесных видов растений, нами была определена острая токсичность каждого ингредиента в отдельности. Исследования проведены на 60 самках и 60 самцах белых крыс с исходной массой тела 175-210 г. В зависимости от гендерной принадлежности были сформированы 12 групп самок и столько же групп самцов, по 5 животных в каждой. Изучаемые ингредиенты вводили внутрижелудочно каждой особи в объеме 5 мл, с помощью шприца и присоединенной к нему иглы с оливой. Наблюдения вели в течение 14 сут с момента интрагастрального введения изучаемого компонента. При этом учитывали клиническую картину, динамику изменения массы тела, количество павших и выживших животных. В конце эксперимента, отдельных животных подвергали эвтаназии с помощью эфира

диэтилового, проводили диагностическое вскрытие с целью макроскопического исследования внутренних органов.

Результаты опытов показали, что пероральное введение тестируемых компонентов не приводило к гибели подопытных крыс ни в одной из экспериментальных групп (табл. 4). В то же время, сразу после затравки животных испытываемыми средствами, отмечали беспокойство. Спустя 20 – 30 минут, как у самок, так и самцов опытных групп наблюдали угнетенное состояние, с постепенным урежением числа дыхательных движений. Животные забивались в угол, но при этом реакции на внешние раздражители были сохранены. Пик брадипноэ, с достоверным снижением числа дыхательных движений был зарегистрирован на 3 час после перорального введения испытываемых компонентов.

К концу суток отмечали восстановление поведенческой реакции и нивелирование дыхания с исходными величинами, не отличающиеся от таковых, у крыс контрольных групп.

Таблица 4 – Определение острой токсичности компонентов растительного сырья на белых крысах

Группа	Использованный ингредиент (гидролизат)	Пол животного	Количество животных в группе	Пало, животных	Выжило, животных
1	2	3	4	5	6
1	Физиологический раствор	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
2	Искусственный желудочный сок	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
3	Донник лекарственный	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
4	Зверобой продырявленный	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
5	Клевер луговой	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5

1	2	3	4	5	6
6	Крапива двудомная	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
7	Тысячелистник обыкновенный	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
8	Хвощ полевой	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
9	Чистотел большой	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
10	Вяз узколистный	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
11	Ива козья	Самки	5	0	5
		Самцы	5	0	5
12	Клен платановидный	Самки	5	0	5
		самцы	5	0	5

При изучении влияния Нормотрофина на прирост массы тела крыс установлено, что испытуемые средства не обладают способностью ингибировать рост и развитие животных. Динамика массы тела контрольных и опытных животных была достоверно не различимой (табл. 5).

Таблица 5 – Динамика массы тела белых крыс после однократного введения внутрижелудочно отдельных компонентов Нормотрофина

Группа	Использованный ингредиент (гидролизат)	Пол животного	Количество животных в группе	Масса тела, г	
				До введения	Через 14 сут
1	2	3	4	5	6
1	Физиологический раствор	Самки	5	189,8±3,13	214,4±3,42
		Самцы	5	191,6±6,38	217,6±6,38
2	Искусственный желудочный сок	Самки	5	190,0±5,61	214,0±4,69
		Самцы	5	194,4±7,01	219,2±6,75
3	Донник лекарственный	Самки	5	190,8±5,37	212,0±5,05
		Самцы	5	194,0±5,0	219,4±4,27
4	Зверобой продырявленный	Самки	5	193,4±8,03	216,0±8,09
		Самцы	5	193,6±6,3	216,8±6,11

1	2	3	4	5	6
5	Клевер луговой	Самки	5	194,0±5,24	210,0±5,24
		Самцы	5	195,8±5,66	222,4±5,12
6	Крапива двудомная	Самки	5	190,0±6,60	210,0±4,53
		Самцы	5	197,2±5,64	223,2±4,39
7	Тысячелистник обыкновенный	Самки	5	189,6±5,63	212,0±5,61
		Самцы	5	192,0±4,69	216,0±4,06
8	Хвощ полевой	Самки	5	189,6±5,45	211,2±3,68
		Самцы	5	192,4±5,76	217,6±5,22
9	Чистотел большой	Самки	5	189,6±5,40	210,0±5,24
		Самцы	5	194,8±6,35	221,2±5,08
10	Вяз узколистный	Самки	5	188,4±4,92	210,0±4,53
		Самцы	5	198,6±4,22	225,2±4,16
11	Ива козья	Самки	5	190,4±6,69	211,2±5,41
		Самцы	5	194,0±4,64	219,6±5,36
12	Клен платановидный	Самки	5	190,0±6,60	211,6±7,19
		самцы	5	196,8±4,22	222,4±3,03

При патологоанатомическом вскрытии специально умерщвленных животных, визуальным осмотром изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и других органов не выявлено.

2.2.3.2 Острая токсичность Нормотрофина при внутрижелудочном, подкожном и внутримышечном введении

Одним из обязательных требований, предъявляемых к вновь созданным препаратам, является доклинические исследования безопасности лекарственных средств. Общепринятым является разделение токсикологических исследований на изучение общетоксического действия («острой» и «хронической» токсичности) и исследование специфических видов токсичности [448, с.41].

Токсичность Нормотрофина изучали при нескольких путях введения.

Для изучения острой токсичности Нормотрофина при внутрижелудочном введении использовали 16 самок и 12 самцов половозрелых белых мышей массой 19 – 23 г., и 14 самок и 18 самцов белых крыс массой 166 – 180 г.

Исследуемое средство вводили в желудок животным, металлическим зондом с оливой на конце. Объем вводимой жидкости внутривентриально составлял для мышей – 0,5 и крыс – 3-5 мл, на животное, что является максимально допустимой для данных видов лабораторных животных, в зависимости от массы тела и пути введения. Животным контрольных групп вводили плацебо в аналогичных объемах. Наблюдения вели в течение 14 суток с момента введения Нормотрофина, причём в течение первых суток после его введения животные находились под непрерывным наблюдением.

При введении Нормотрофина внутрь гибели животных не наблюдалось, однако, в течение первых суток отмечали изменение поведенческой реакции. У мышей и крыс опытных групп наблюдали общее угнетение, они сбивались в кучу, отказывались от приема корма и воды, становились вялыми. Спустя 3 часа с момента введения испытуемого средства у животных, получивших Нормотрофин, в отличие от контрольных, отмечали снижение числа дыхательных движений (табл. 6).

Таблица 6 – Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного внутривентриального введения Нормотрофина

Вид и пол животного	Доза препарата (мл)	Количество животных	Количество дыхательных движений (мин)			
			До введения	После введения, через (час)		
				3	12	24
мыши (самки)	0,5	8	195,0±5,65	180,0±3,39*	194,0±5,54	195,0±3,7
контроль		8	196,0±6,04	210,0±2,40	209,2±2,64	198,0±5,2
мыши (самцы)	0,5	6	178,3±3,62	156,8±3,08*	175,5±2,91*	182,3±2,7
контроль		6	185,3±5,06	194,3±3,62	186,8±3,52	183,0±4,9
крысы (самки)	3,0	7	149,4±5,07	87,4±5,26*	89,1±11,2	129,1±4,1
контроль		7	152,0±2,45	143,14±3,85	144,9±6,70	141,4±5,1
крысы (самцы)	3,0	9	131,3±1,97	88,7±2,55*	90,0±1,84*	130,0±3,6
контроль		9	134,0±2,12	132,0±2,37	132,7±2,89	134,7±2,2

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

Клинические признаки интоксикации с изменением глубины и частоты дыхательных движений исчезали в среднем у мышей через 12 часов, а у крыс к концу первых суток. По истечении 12 часов у мышей и крыс происходило постепенное восстановление двигательной активности. При фиксации хвоста гемостатическим пинцетом, животные издавали писк и пытались освободиться от зажима, что свидетельствовало о сохранении реакции на болевой раздражитель. Со стороны волосяного и кожного покрова, а также слизистых оболочек видимых изменений не наблюдали. К концу первых суток животные активно двигались, охотно принимали корм и воду, осуществляли груминг.

Результаты исследований, изменения массы тела животных в динамике, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении внутрижелудочно Нормотрофина

Вид и пол животного	Количество животных	Масса тела, г		Разница от первоначальной массы	
		На начало опыта	В конце опыта	(г)	(%)
мыши (самки)	8	19,8±0,34	23,1±0,37	+ 3,38±0,35	+16,7
контроль	8	20,0±0,45	23,4±0,49	+3,38±0,20	+17,0
мыши (самцы)	6	20,6±0,54	23,5±0,79	+2,83±0,44	+14,1
контроль	6	20,7±0,54	23,5±0,37	+2,83±0,72	+13,5
крысы (самки)	7	173,1±2,58	196,3±2,47	+22,0±1,15	+13,4
контроль	7	173,4±1,75	197,4±2,30	+24,0±0,94	+13,8
крысы (самцы)	9	175,9±1,30	196,2±2,22	+20,4±1,36	+11,5
контроль	9	173,6±1,69	196,8±1,95	+23,2±0,96	+13,4

Как видно из таблицы, прибавление в весе у животных всех испытуемых групп было равномерным. Достоверной разницы в изменении массы тела у

животных опытных групп, в сравнении с контрольными группами, не обнаружено.

На 14 сутки опыта, при патологоанатомическом вскрытии специально умерщвленных мышей и крыс, контрольных и опытных групп обоего пола, видимых изменений со стороны внутренних органов не выявлено.

Далее нами была изучена острая токсичность Нормотрофина при введении его парентерально.

Для определения токсичности Нормотрофина при подкожном введении были использованы 12 самок половозрелых белых мышей, массой тела 19,0 – 23,0 г и 12 самок белых крыс, массой – 200,0 – 218,0 г. С учетом каждого вида животного были сформированы по 2 группы, придерживаясь принципа аналогов.

Нормотрофин вводили белым мышам под кожу в дозе - 1,0 мл, а белым крысам – 5,0 мл на животное. Животным контрольных групп вводили в аналогичных дозах – плацебо. Все испытуемые жидкости делили пополам и вводили посредством двух инъекций, в различные участки тела.

Введение максимально допустимых доз мышам, гибели животных не вызывало. У животных, опытной группы, в отличие от контрольной, после инъекции Нормотрофина отмечено слабо выраженное угнетение, что сопровождалось некоторым ограничением подвижности и отказом от корма. В течение первых - трёх часов они забивались в угол, количество дыхательных движений несколько замедлялось, однако указанные симптомы исчезали через 7-10 часов и приходили в норму к концу первых суток (табл. 8). Исследованиями в последующие сроки, падежа подопытных животных также не выявлено, среднесмертельную дозу ЛД₅₀ определить не удалось.

Исследования на крысах показали, что за всё время наблюдений, нарушения в поведенческой активности крыс как контрольной, так и опытной групп не наблюдались. В последующие 12 часов с момента введения испытуемого средства, количество дыхательных движений у животных обеих

групп были незначительно выше их исходного уровня, были сохранены рефлексы. Полное восстановление дыхания отмечали к концу первых суток. Ввиду отсутствия гибели подопытных животных в течение всего экспериментального периода среднесмертельную дозу ЛД₅₀ определить не удалось.

Таблица 8 – Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного введения подкожно Нормотрофина

Вид и пол животного	Доза препарата, мл	Количество животных	Количество дыхательных движений (мин)			
			До введения	После введения, через (час)		
				3	12	24
мыши (самки)	1,0	6	193,0±4,62	177,0±5,02*	192,0±6,48	193,0±6,66
контроль		6	196,0±5,54	200,0±4,04	198,2±3,18	194,0±5,80
Крысы (самки)	5,0	6	137,0±3,95	146,0±2,19	149,0±3,95	138,0±4,11
контроль		6	141,0±3,29	148,0±2,19	148,0±2,19	144,0±3,29

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

Наблюдениями за изменением массы тела грызунов в динамике, принципиальных отличий в приросте живой массы между животными контрольных и опытных групп не выявлено (табл. 9).

На 14 сутки опыта, при патологоанатомическом вскрытии специально умерщвленных мышей и крыс, контрольных и опытных групп, с целью изучения токсического действия Нормотрофина на место инъекции и внутренние органы, видимых изменений в макроскопической картине не выявлено.

Таблица 9 – Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении подкожно Нормотрофина

Вид и пол животного	Количество животных	Масса тела (г)		Разница от первоначальной массы	
		В начале опыта	В конце опыта	(г)	(%)
мыши (самки)	6	20,5±0,73	24,2±0,52	+ 3,50±0,37	+18,0
контроль	6	20,3±0,54	23,8±0,44	+3,50±0,24	+17,2
крысы (самки)	6	209,3±2,51	233,0±2,02	+23,7±1,19	+11,3
контроль	6	208,3±2,91	232,3±2,07	+24,0±1,13	+11,5

Таким образом, результатами проведённых исследований показана безопасность изучаемого средства при подкожном введении.

Изучение токсического действия испытуемого средства при внутримышечном введении проводили на 28 белых мышах и 28 белых крысах обоего пола, с массой тела 18-22 и 180-218 г соответственно.

Придерживаясь принципа аналогов, в зависимости от вида и пола животного, были сформированы по 2 группы.

Нормотрофин вводили внутримышечно в области бедра белым мышам в дозе 0,5 и белым крысам 5,0 мл на животное, что является максимально допустимой для данных видов лабораторных животных в зависимости от массы тела и пути введения. Животным контрольных групп вводили в аналогичных дозах – плацебо. Все испытуемые жидкости делили пополам и вводили, посредством двух инъекций.

Проведенными исследованиями установлено, что за весь период наблюдений, заметных изменений со стороны изучаемых показателей не отмечалось. На 3 час эксперимента у мышей-самок, как опытной, так и контрольной группы по сравнению с исходными данными, регистрировали некоторое уменьшение числа дыхательных движений (табл. 10).

Таблица 10 – Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного введения внутримышечно Нормотрофина

Вид и пол животного	Доза препарата, мл	Количество животных	Количество дыхательных движений, мин			
			До введения	После введения, через (час)		
				3	12	24
мыши (самки)	1,0	6	193,0±4,62	186,2±3,67	192,0±5,12	193,0±7,08
контроль		6	196,0±5,54	184,0±6,04	196,1±4,16	190,0±5,54
мыши (самцы)	1,0	8	192,8±4,1	206,3±4,01	190,5±3,79	189,8±3,42
контроль		8	191,3±3,31	208,5±3,79	191,3±3,52	189,8±2,69
Крысы (самки)	5,0	6	136,0±3,25	145,0±2,02	144,0±3,79	139,0±4,30
контроль		6	137,0±3,95	148,0±1,39	148,0±2,77	141,0±3,19
крысы (самцы)	5,0	8	139,5±2,01	138,8±1,89	138,7±1,89	141,8±2,41
контроль		8	140,5±2,41	141,8±2,41	141,0±2,42	141,8±2,08

Данные изменения были статистически недостоверными. Спустя 12 часов от начала эксперимента, количество дыхательных движений животных контрольной и опытной группы соответствовали фоновым показателям.

В отличие от этого у мышей-самцов, в первые три часа с момента введения контрольным животным воду для инъекций и опытным - Нормотрофин, отмечали незначительное учащение дыхания. Восстановление числа дыхательных движений до исходного уровня произошло также на 12 час эксперимента.

При внутримышечном введении испытуемых средств экспериментальным крысам, в максимально допустимых дозах, с целью изучения токсического действия, заметных изменений в клиническом статусе животных не отмечали. Однако у крыс-самок в обеих группах наблюдали незначительное учащение

дыхания, которое сохранялось в течение 12 часов. К концу первых суток регистрировали восстановление показателей дыхания до исходных значений.

За весь период наблюдений гибели подопытных животных не наблюдали.

Результаты исследований, связанных с контролем изменения массы тела животных в динамике, представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении внутримышечно Нормотрофина

Вид и пол животного	Кол-во жив-х	Масса тела, г		Разница от первоначальной массы	
		На начало опыта	В конце опыта	(г)	(%)
мыши (самки)	6	21,2±0,52	23,8±0,59	+ 2,67±0,23	+12,3
контроль	6	20,2±0,76	23,5±0,62	+3,33±0,37	+16,3
мыши (самцы)	8	18,9±0,43	22,0±0,49	+3,0±0,29	+16,6
контроль	8	19,38±0,49	22,8±0,56	+3,38±0,20	+17,4
крысы (самки)	6	208,0±1,70	234,3±1,99	+26,3±3,07	+12,6
контроль	6	213,0±2,24	235,0±3,09	+22,7±1,67	+10,3
крысы (самцы)	8	183,8±1,17	204,6±1,65	+20,9±0,84	+11,4
контроль	8	184,5±1,05	207,3±2,03	+22,8±1,22	+12,3

Как видно из таблицы 11 прибавление в весе у животных всех испытуемых групп было равномерным. Достоверной разницы в изменении массы тела у животных опытных групп, в сравнении с контрольными группами не обнаружено.

В конце эксперимента, при патологоанатомическом вскрытии специально убитых животных, отклонений в развитии внутренних органов у опытных животных по сравнению с контролем не обнаружено. Внутримышечные инъекции Нормотрофина белым мышам и крысам, в дозах предусмотренных для максимального введения, не вызывает каких-либо существенных изменений общего состояния, поведенческих реакций и структуры внутренних органов.

Таким образом, результатами проведённых исследований установлено, что Нормотрофин не обладает токсическим эффектом и руководствуясь классификацией Л.И. Медведь, Ю.С. Кагана, Е.И. Спыну (1964), принятой в настоящее время ВОЗ, исследуемое средство можно отнести к группе малотоксичных веществ, и в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 по степени токсичности к IV классу опасности – вещества малоопасные. Использование максимально допустимых доз Нормотрофина при различных способах и путях его введения не приводило к гибели подопытных животных. Ввиду отсутствия гибели животных, определить параметры токсичности не представлялось возможным. В связи с этим, в дальнейших расчётах было использовано условное ЛД₅₀ от максимально допустимой дозы в зависимости от массы тела и путей введения для каждого вида животных.

2.2.3.3 Субхроническая токсичность и кумулятивные свойства Нормотрофина

При выборе доз для исследования хронической токсичности фармакологического вещества следует учитывать его кумулятивное действие. Поэтому до проведения хронических токсикологических экспериментов рекомендуется определить индекс кумуляции фармакологического вещества, т.е. отношение ЛД₅₀ при кратном введении к ЛД₅₀ при однократном введении. Для этой цели используют различные методы, основанные на учете гибели животных при повторном введении фармакологического вещества [448, с. 47-54].

Исследования по определению кумулятивных свойств Нормотрофина проводили на 40 белых крысах обоего пола, с массой тела 180 – 220 г., распределенные по 4 группам по принципу аналогов.

Испытуемое средство применяли парентерально и вводили первой опытной группы (10 особей) – внутримышечно, второй – подкожно. Данные

пути введения использованы с учётом достигнутого фармакологического эффекта изучаемого средства и как путь, предполагаемый для клинического изучения. Животным контрольных групп аналогично вводили воду для инъекций. За исходную, была взята доза Нормотрофина, составлявшая 1/10 часть от условной ЛД₅₀, максимально использованной в острых опытах, что соответствовала – 0,5 мл на одно животное. После получения животными Нормотрофина, в первые четверо суток, в указанной выше дозе, его долю увеличивали в 1,5 раза в каждые последующие 4 суток, до завершения опыта. За животными вели клинические наблюдения в течение всего срока назначения испытуемого средства.

Исследованиями установлено, что в результате ежедневного парентерального введения Нормотрофина каждое животное получило суммарно 41,5 мл испытуемого средства (табл. 12).

Таблица 12 – Кумулятивные свойства Нормотрофина

Дни введения	Ежедневно вводимая доза, мл	Суммарная доза за 4 сут. введения, мл	Суммарная доза по периодам введения, мл	Количество павших животных
1-4	0,5	2,0	2,0	0
5-8	0,75	3,0	5,0	0
9-12	1,12	4,5	9,5	0
13-16	1,7	6,8	16,3	0
17-20	2,5	10,0	26,3	0
21-24	3,8	15,2	41,5	0

С 1-го по 16-е сутки эксперимента при введении Нормотрофина в суммарной дозе 16,3 мл видимых изменений со стороны изучаемых показателей не выявляли.

Начиная с 17 сут, при увеличении вводимой дозы до 26,3 мл, наблюдали первые клинические признаки отравления, которые характеризовались незначительным угнетением животных, учащением числа дыхательных движений. Крысы забивались в угол, становились мене подвижными,

отказывались принимать корм, прекращали груминг. К концу суток отмечали восстановление поведенческих реакций животных и показателей дыхания до исходного уровня. Необходимо отметить, что описанные изменения отмечали лишь в опытной группе животных, которым вводили испытуемое вещество подкожно.

На 20 сут эксперимента, подкожное введение Нормотрофина, помимо общего угнетения приводило и к возникновению очагов некроза кожных покровов, что сопровождалось формированием язвочек на месте инъекции.

При термометрии у них, как на данный срок, так и в последующий период наблюдений отмечали повышение температуры тела на 1 °С, (табл. 13).

Таблица 13 – Температура тела белых крыс при многократном ведении Нормотрофина, °С

Дни измерения температуры	Группа			
	Контрольная 1	Контрольная 2	Опытная 1	Опытная 2
Исходные данные	38,88±0,28	38,86±0,15	38,86±0,18	38,83±0,26
4	38,78±0,14	38,88±0,18	38,90±0,21	38,96±0,13
8	38,62±0,08	38,70±0,11	38,96±0,19	38,88±0,22
12	38,68±0,11	38,68±0,07	38,94±0,19	38,88±0,14
16	38,63±0,09	38,74±0,08	38,86±0,1	38,96±0,19
20	38,76±0,14	39,32±0,26	38,96±0,15	39,80±0,11*
24	39,04±0,25	39,78±0,1*	39,26±0,15	39,82±0,20*

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

На 24 сут опыт прекращали, так как объем вводимой жидкости на следующий день превысила бы предельно допустимую разовую дозу при внутримышечном и подкожном применении для данного вида животного.

При анализе гематологических показателей установили (табл. 14), что различия между контрольными и опытными группами по содержанию эритроцитов были незначительными. В частности, многократное применение Нормотрофина в возрастающих дозах, в зависимости от путей его введения,

приводило к снижению количества эритроцитов у животных опытных групп по сравнению с контрольными особями от 4,6 до 11,0 %. Однако, данные различия были статистически не достоверными.

Не существенными оказались и изменения со стороны лейкоцитов. В частности отмечено некоторое снижение общего числа лейкоцитов, у крыс с подкожным введением Нормотрофина, но данные различия оказались статистически не достоверными и соответствовали значениям нормы.

По содержанию гемоглобина в крови, достоверных различий между группами не выявлено.

Таблица 14 – Показатели крови белых крыс при многократном применении Нормотрофина

Группа	Показатель		
	Эритроциты, 10^{12} /л	Лейкоциты, 10^9 /л	Гемоглобин, г/л
1-контрольная	5,54±0,34	7,93±0,43	87,2±3,53
2-контрольная	5,23±0,26	8,47±0,29	84,4±1,25
1- опытная	4,93±0,32	8,03±0,19	85,6±4,29
2- опытная	5,04±0,22	6,73±2,29	89.0±1,71

Результаты влияния Нормотрофина на прирост живой массы тела, при ежедневном его парентеральном применении крысам представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Масса тела белых крыс при многократном применении Нормотрофина

Группа	Путь введения	Масса тела, г		Прирост массы тела за 24 дня, %
		В начале	В конце	
1-контрольная	в/мышечно	187,6±1,64	216,4±1,64	115,5
2-контрольная	подкожно	188,8±2,30	216,4±1,30	114,6
1-опытная	в/мышечно	186,0±1,99	210,8±1,05	113,3
2-опытная	подкожно	187,6±2,35	210,2±0,92	112,0

Как видно из таблицы, животные всех подопытных групп прибавляли в весе равномерно, и не имели существенной разницы. Абсолютная живая масса

крыс во всех группах за 24 дня увеличилась на 12,0 – 15,5 %, что было достоверно не различимо. Среднесуточный прирост по группам за 24 дня составил от 1,0 до 1,2 г.

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

С учетом отсутствия гибели животных, как при выявлении кумулятивного действия Нормотрофина, так при изучении параметров острой токсичности с применением максимально допустимой дозы в объеме 5,0 мл/кг животное, коэффициент кумуляции был определен как отношение суммарной дозы (41,5 мл/кг) к максимально вводимой дозе в опыте по изучению острой токсичности.

$$K_{\text{кум}} = \frac{41,5}{5,0} = 8,3$$

Таким образом, по результатам произведенных расчетов коэффициент кумуляции составил 8,3, что больше 5,0 и согласно данным [281] не обладает кумулятивным действием.

2.2.3.4 Хроническая токсичность Нормотрофина

Предыдущими доклиническими исследованиями не удалось установить среднесмертельную дозу для разработанного нами средства Нормотрофин. Отсутствие токсических свойств у препарата было доказано на лабораторных животных как при пероральном, так и парентеральных способах введения.

Хроническую токсичность Нормотрофина определяли при его внутримышечном введении. Токсичность Нормотрофина при многократном применении изучали на 40 белых крысах, с исходной массой 155-180 г. Из общего числа животных по принципу аналогов были сформированы 4 группы, по 10 особей в каждой: одна контрольная и три опытные. Нормотрофин вводили внутримышечно в следующих дозах: первой опытной группе по 0,5; второй – 2,5 и третьей – 5,0 мл/кг, один раз в сутки, в течение 14 суток. Крысы контрольной

группы получали плацебо внутримышечно в дозе 5,0 мл/кг. За животными вели наблюдения в течение 30 суток.

Для оценки токсичности учитывали общее состояние животных, поведенческие реакции, время возникновения и характер интоксикации, её тяжесть, время восстановления функций организма, динамику изменения массы тела.

Общетокическое действие Нормотрофина, определяли также по изменению гематологических показателей и массы внутренних органов по окончании введения испытуемого средства.

Животных взвешивали в начале опыта, а затем один раз в две недели. С целью макроскопического исследования внутренних органов, по три особи из каждой группы на 15-е и 30-е сутки эксперимента подвергали эвтаназии с помощью эфира диэтилового.

Результатами проведенных исследований установлено, что продолжительное (многократное) внутримышечное введение Нормотрофина в дозах от 0,5 мл/кг (терапевтическая доза) до 5,0 мл/кг (превышающее терапевтическую дозу в 10 раз) не сопровождалось гибелью животных ни в одной из опытных групп. Однако, согласно методическим рекомендациям по изучению токсического влияния на организм изучаемых препаратов, недостаточно характеризовать препарат на токсичность лишь по его способности вызывать гибель реципиента. Для объективной оценки токсических свойств изучаемого средства немаловажно определить его возможные побочные эффекты, или выявить органы и системы организма, которые могли бы выступить в качестве мишеней для данного вещества. С учётом этого, нами была дана оценка токсического влияния Нормотрофина на гематологические показатели крыс при ежедневном применении его в рекомендуемой дозе и дозах эквивалентных пяти- и десятикратной терапевтической (табл. 16).

Таблица 16 – Влияние Нормотрофина на показатели крови крыс

Группа Показатель	Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
На 15 сут				
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,27±0,46	5,97±0,16	5,76±0,27	5,56±0,30
Лейкоциты, $10^9/л$	9,17±0,47	7,60±0,65	7,80±0,67	7,73±0,36
Гемоглобин, г/л	86,4±2,55	85,3±2,55	85,2±2,55	85,07±0,71
Лейкоцитарная формула, %				
Эозинофилы	2,0±0,22	1,67±0,41	2,0±0,71	2,33±0,41
Палочкоядерные нейтрофилы	2,67±0,82	3,67±0,41	3,67±1,08	3,0±0,71
Сегментоядерные нейтрофилы	18,33±1,78	17,0±0,71	19,3±0,41	19,67±2,16
Лимфоциты	72,67±2,68	73,7±1,08	71,67±3,34	71,33±1,08
Моноциты	4,33±1,08	4,0±1,22	3,33±1,78	3,67±0,41
На 30 сут				
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,18±0,51	6,29±0,24	6,47±0,09	6,19±0,16
Лейкоциты, $10^9/л$	8,57±1,10	8,50±0,19	8,03±1,39	8,67±1,02
Гемоглобин, г/л	90,8±1,77	93,2±1,30	92,0±3,83	91,2±5,30
Лейкоцитарная формула, %				
Эозинофилы	1,67±0,82	1,67±0,41	2,0±1,22	1,67±1,08
Палочкоядерные нейтрофилы	3,0±1,22	3,0±1,41	2,33±1,08	3,0±1,41
Сегментоядерные нейтрофилы	17,33±0,82	17,0±1,22	18,67±1,08	18,0±1,41
Лимфоциты	75,33±1,63	74,0±1,22	73,33±1,08	73,0±3,54
Моноциты	4,67±1,08	4,33±1,47	3,67±0,82	4,33±1,08

Как видно из таблицы, на 15 сут эксперимента происходило слабовыраженное дозозависимое уменьшение количества форменных элементов крови во всех опытных группах по сравнению с контрольной. Выявленные отклонения со стороны изучаемых показателей были достоверно не различимыми и носили функциональный характер. В конце экспериментального периода содержание лейкоцитов в крови у крыс опытных групп восстановилось до контрольных значений, а количество эритроцитов и гемоглобина были несколько выше, чем аналогичный показатель животных контрольной группы.

При выведении лейкоцитарной формулы, не удалось установить каких либо различий между группами по распределению различных форм клеток белой крови, как на 15 сут, так и по завершении эксперимента.

При исследовании общетоксического действия Нормотрофина на рост и развитие крыс в динамике, установили, что длительное внутримышечное использование изучаемого средства белым крысам, сопровождается снижением прироста массы тела на период введения препарата (табл. 17). Наибольшее подавление показателей роста и развития было отмечено у крыс, которые получали Нормотрофин, превышавший терапевтическую дозу в десять раз.

Таблица 17 – Влияние Нормотрофина на динамику массы тела крыс

Группа	Масса тела, г			Среднесуточный прирост массы тела за 30 сут	
	на начало опыта	на 15сут	на 30 сут	(г)	% к контролю
Контрольная	169,4±2,69	195,3±2,06	239,3±10,42	2,33	100,0
1-я опытная	169,6±2,92	192,7±8,16	238,0±9,80	2,28	97,8
2-я опытная	169,2±3,07	189,3±6,34	236,7±5,72	2,25	96,6
3-я опытная	170,2±2,89	183,3±6,68	230,0±9,27	1,99	85,4

В течение следующих двух недель после отмены Нормотрофина, разница в массе тела между контрольной и опытными группами несколько сократилась. Так, к концу экспериментального периода среднесуточный прирост у крыс первой опытной группы составил 2,28, второй – 2,25 и третьей – 1,99 г., что было ниже аналогичных показателей контрольных животных на 2,2; 3,4 и 14,6 % соответственно.

При патологоанатомическом вскрытии крыс, с целью макроскопического исследования внутренних органов, во все сроки наблюдаемого периода явно выраженных изменений в органах и тканях, которые можно было бы связать с токсическим действием Нормотрофина на животных, не выявлено. Внутренние органы при визуальном осмотре имели одинаковый цвет и размеры, свойственные ткани органа и возрасту животного.

Между тем, следует отметить, что масса печени животных в опытных группах во все сроки исследования была незначительно выше, чем у контрольных сверстниц (табл. 18). В конце эксперимента отмечали недостоверное увеличение массы сердца и тимуса.

Таблица 18 – Влияние Нормотрофина на массу внутренних органов белых крыс

Исследуемый орган	Группа			
	Контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная
Масса органов (г), на 15 день (n = 3)				
Печень	6,38±0,88	6,76±0,53	6,75±0,78	6,62±0,13
Селезёнка	1,11±0,30	0,92±0,05	0,82±0,04	0,86±0,13
Лёгкие	1,66±0,13	1,53±0,17	1,29±0,10	1,36±0,06
Сердце	0,95±0,14	0,93±0,05	1,02±0,03	0,74±0,01
Почки	1,43±0,15	1,55±0,22	1,46±0,18	1,38±0,09
Тимус	0,35±0,04	0,45±0,05	0,32±0,06	0,30±0,14
Масса органов (г), на 30 день (n = 3)				
Печень	7,93±0,16	7,99±1,12	7,50±0,48	8,46±0,94
Селезёнка	1,18±0,15	1,06±0,16	1,06±0,03	0,99±0,09
Лёгкие	1,65±0,16	1,43±0,14	1,63±0,08	1,73±0,03
Сердце	0,99±0,06	1,05±0,11	1,19±0,04	1,12±0,12
Почки	1,75±0,02	1,58±0,21	1,65±0,07	1,49±0,24
Тимус	0,38±0,06	0,47±0,08	0,45±0,06	0,46±0,11

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что длительное внутримышечное применение изучаемого средства в терапевтической дозе и дозах эквивалентных соответственно пяти- и десятикратной терапевтической, не обладает токсическим действием. Свидетельством тому является отсутствие гибели подопытных животных. Нормотрофин не подавляет лейкопоз и обладает эритропозстимулирующим действием, не оказывает отрицательного влияния на показатели роста и развития лабораторных животных, не приводит к патологическим изменениям внутренних органов.

2.2.3.5 Местно-раздражающее действие Нормотрофина

В экспериментах, с целью выявления местно-раздражающего действия методом накожных аппликаций использовано 10 белых крыс обоего пола и 6 кроликов светлой масти. Для этого участок кожи 5х5 см за сутки до опыта тщательно выстригали на спине, слева и справа от позвоночника.

Нормотрофин наносили на выстриженный участок кожи, в нативном виде, с помощью ватно-марлевого тампона, при экспозиции 4 часа. Противоположная сторона служила контролем и туда аналогичным образом делали аппликацию дистиллированной водой. Спустя 4 часа удаляли ватно-марлевые тампоны и регистрировали реакцию кожи.

Повреждающее действие препарата при аппликации на кожу оценивали по наличию гиперемии, болевой реакции, отека и утолщения кожной складки в течение первых 5 часов после нанесения средства на кожу, а затем 1 раз в день в течение 14 суток. При конъюнктивной пробе, реакцию оценивали по состоянию оболочки глаза, наличию гиперемии и инъецированию сосудов конъюнктивы и склеры, слезоточивости, изменению зрачка, отёчности век, наличию выделений из глаз.

Экспериментально установлено, что однократная, эпикутанная аппликация Нормотрофина, с помощью ватно-марлевого тампона на выстриженный участок кожи, не приводит к каким либо реактивным нарушениям со стороны исследуемых тканей. При визуальном осмотре, пальпации, и измерении толщины кожной складки при помощи кутиметра, за всё время наблюдений, каких-либо функциональных и структурных нарушений со стороны кожи животных не отмечено.

Влияние Нормотрофина на слизистую оболочку глаза исследовали на 4 кроликах. Для постановки пробы одну каплю нативного средства вводили глазной пипеткой под верхнее веко правого глаза, а в левый глаз (контрольный) вводили такое же количество дистиллированной воды, после чего в течение

одной минуты слегка прижимали слёзно-носовой канал. Учет реакции вели через 15, 30, 60 минут и 3 часа после закапывания Нормотрофина, а в последующем один раз в день в течение 14 суток.

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 – 60 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.

Следовательно, Нормотрофин не обладает местно-раздражающим действием.

2.2.3.6 Изучение аллергизирующих свойств Нормотрофина

Опыты по изучению аллергизирующих свойств Нормотрофина осуществляли методом провокации гистаминового шока [112] и методом выявления сенсibilизации с использованием тестов *in vivo*, включающей реакцию общей [581] и активной кожной анафилаксии [557] на лабораторных животных [448, с. 54-69].

Для определения аллергизирующих свойств методом гистаминового шока были сформированы 2 группы животных по принципу аналогов. Нормотрофин вводили морским свинкам внутрисердечно в дозе 0,5 мл/кг массы тела. Свинкам контрольной группы аналогично вводили стерильный физиологический раствор. Через 1 и 3 часа после введения Нормотрофина, 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.

Экспериментальные данные по алергизирующему действию с использованием медиатора гистамина на морских свинках представлены в таблице 19.

Из приведенных в таблице данных видно, что введение медиатора через 1 час после превентивного применения Нормотрофина в 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 $19,5 \pm 0,75$ до $19,75 \pm 0,8$ минут.

Инъекция гистамина подкожно, через 3 часа после введения испытуемого средства, также не повлияло на время наступления шокового состояния у животных опытной группы. Шок, как и в контрольной группе у них наступал через 19,5 минут после применения медиатора.

Таблица 19 – Результаты выявления алергизирующих свойств Нормотрофина методом гистаминового шока

Группа животных	Срок ведения гистамина, после использования Нормотрофина, час	Время наступления гистаминового шока, мин
Контрольная	1	$19,5 \pm 0,75$
Опытная	1	$19,75 \pm 0,8$
Контрольная	3	$19,5 \pm 1,11$
Опытная	3	$19,5 \pm 0,75$

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 Нормотрофин не

предотвращает и не ускоряет время наступления гистаминового шока и гибели животных.

При изучении алергизирующих свойств Нормотрофина, методом выявления сенсibilизации в реакции общей анафилаксии, использовали 40 белых мышей обоего пола, разделенных по принципу аналогов, на 4 группы (две контрольные и две опытные).

Анафилактогенные свойства испытуемого средства изучали в двух дозах, для чего мышам первой опытной группы, исследуемый препарат вводили в эффективной терапевтической дозе (0,5 мл/кг), а животным второй опытной – на порядок выше, т.е. соответствующей по уровню десяти терапевтическим дозам (5 мл/кг). Животным опытных групп, с учетом доз, Нормотрофин инъецировали трёхкратно: первая инъекция подкожно, а две последующие внутримышечно в область бедра через каждые 48 часов. Животным контрольной группы аналогично вводили воду для инъекций. На 14 – 21 сутки после сенсibilизирующих инъекций, животным всех четырёх групп вводили Нормотрофин внутривенно, в боковую вену хвоста в разрешающей дозе (равной суммарной сенсibilизирующей дозе).

Экспериментально установлено (табл. 20), что использование Нормотрофина в разрешающей дозе, после предварительной сенсibilизации животных не приводило к возникновению анафилактического шока как при использовании терапевтической дозы, так и дозы соответствующей 10 кратной.

Таблица 20 – Результаты выявления алергизирующих свойств Нормотрофина в реакции общей анафилаксии

Группа	Доза Нормотрофина, мл/кг	Количество животных в опыте		Пало, гол
		в начале	в конце	
Контрольная	-	10	10	0
Опытная	0,5	10	10	0
Контрольная	-	10	10	0
Опытная	5,0	10	10	0

Таким образом, данным тестом также установлено, что изучаемое средство не обладает сенсibiliзирующими свойствами, ввиду чего не провоцирует аллергические реакции.

Выявление сенсibiliзирующих свойств Нормотрофина, с использованием теста активной кожной анафилаксии, проводили на 30 белых мышах, с массой тела 18 - 20 г. Животных разделили на 3 группы по принципу аналогов, по 10 мышей в каждой. (две контрольные и одна опытная). Для сенсibiliзации мышам опытной группы применяли испытуемое средство *per se*, в терапевтической дозе (0,5 мл/кг), вводя первую инъекцию подкожно, а вторую и третью внутримышечно через каждые 48 часов, в область бедра. Особям первой контрольной группы вводили аналогично искусственный желудочный сок, а второй контрольной применяли воду для инъекций. На 14 сутки выстригали участки кожи на спине у 50% животных опытной и контрольных групп, и вводили внутрикожно исследуемое средство в двукратной дозе. Через 20 минут после внутрикожного введения Нормотрофина, мышам вводили внутривенно в боковую вену хвоста 0,3 мл 1% раствора трипанового синего приготовленного на 0,9 % растворе хлорида натрия. Спустя 30 минут после внутривенной инъекции красителя, животных подвергали эвтаназии с применением эфира диэтилового. Выстриженный участок кожи препарировали и определяли размеры синего пятна на внутренней стороне кожи в месте введения Нормотрофина. Для контроля индивидуальной реактивности кожи, каждому животному сразу после введения препарата, на другом выстриженном участке кожи инъецировали 0,05 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. На 21 сутки, аналогично поступали с остальными особями опытной и контрольных групп.

Кожную анафилаксию считали положительной, если диаметр окрашенного пятна превышал 6 мм.

Заключительный тест по выявлению аллергизирующих свойств Нормотрофина, методом активной кожной анафилаксии показал, что

внутрикожное введение разрешающей дозы Нормотрофина в области спины, на пике иммунных реакций (14 и 21 сут после первой инъекции изучаемого средства), не изменял поведенческие реакции подопытных животных. Результатами наружного осмотра, проведенного после декапитации животных (через 30 минут после внутривенной инъекции 1% раствора трипанового синего) установлено, что уплотнения в коже (лимонная корочка), как у контрольных, так и опытных животных имеют размеры не отличающиеся между собой.

При препарировании животного, с целью определения размера синего пятна на внутренней стороне кожи, куда вводили Нормотрофин, также не удалось установить существенные различия между группами (табл. 21).

Таблица 21 – Результаты изучения алергизирующих свойств Нормотрофина с использованием теста активной кожной анафилаксии

Группа	Размер окрашенной пуговки на 14 сут, мм	Размер окрашенной пуговки на 21 сут, мм
Контрольная	3,2±0,21	3,4±0,17
Контроль на растворитель	3,2±0,21	3,3±0,27
Опытная	3,3±0,22	3,4±0,28

Из приведенных в таблице данных видно, что уплотненное окрашенное пятно у особей всех групп практически не отличаются по размеру и не превышают 6 мм, что свидетельствует об отрицательной реакции кожи на введенный препарат и отсутствии местной анафилаксии.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что Нормотрофин не обладает алергизирующими свойствами.

2.2.3.7 Изучение Нормотрофина на пирогенность

Пирогенные свойства Нормотрофина изучали на 8 клинически здоровых кроликах, обоего пола, породы Шиншилла, с массой тела 2,5 – 3,0 кг, без учета

гендерной принадлежности. Испытуемое средство вводили животным в краевую ушную вену в дозе 0,5 мл/кг массы тела. За сутки до начала эксперимента кроликов термометрировали и прекращали подачу корма, оставляя доступ к воде. Перед началом опыта проводили измерение температуры тела животного в трех повторностях. Результат заключительной термометрии принимали за исходную температуру. В эксперименте использовали кроликов, температура тела которых укладывалась в пределы физиологической нормы (38,5 – 39,5 °С). Температуру измеряли ректально, утром до кормления, при помощи медицинского ртутного термометра с точностью до 0,1 °С. Для точности замера температуры, на стеклянный столбик выше резервуара с ртутью, надевали ограничитель-колечко из резиновой трубки, что давало возможность вводить термометр на одинаковую глубину. Ртутный резервуар перед введением в просвет прямой кишки смазывали вазелином.

Нормотрофин перед применением подогревали до 35 °С и инъектировали внутривенно не позднее чем через 15-30 минут после последнего измерения температуры. Животных термометрировали в течение последующих 3 часов после введения, им тестируемого средства [115].

Средство считали не пирогенным, если сумма повышения температуры у трёх кроликов была меньше или равнялась 1,4 °С. Если эта сумма превышала 2,2 °С, то говорили о наличии в нем пирогенов.

Результаты термометрии показали, что внутривенное введение Нормотрофина в условно-терапевтической дозе не приводит к повышению температуры тела у экспериментальных животных (табл. 22).

Таблица 22 – Температура тела кроликов при применении Нормотрофина

Масса тела, кг	Температура тела, °С	Температура тела после введения Нормотрофина, °С, через		
	Исходная	1 час	2 часа	3 часа
2,74±0,07	38,98±0,08	39,01±0,08	39,01±0,07	38,99±0,07

На всём протяжении эксперимента кролики оставались в удовлетворительном состоянии, изменения в поведенческой реакции не отмечали. Испытуемое средство не вызывало пирогенную реакцию у кроликов. Отклонения показаний термометра были не существенными и находились на уровне исходных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии пирогенного действия препарата в исследованной дозе.

2.2.3.8 Влияние Нормотрофина на антитоксическую функцию печени

В токсикологических исследованиях для получения информации о функциональном состоянии печени используют преимущественно так называемую гексеналовую пробу [366]. В основе данной методики лежит способность различных химических веществ, влиять на продолжительность сна лабораторных животных, вызванного гексеналом, который, как известно, инактивируется в печени.

Антитоксическую функцию печени при нагрузке Нормотрофином изучали на 45 беспородных белых крысах с массой тела 200 – 240 г. В опыт брали одновременно 3 группы животных (контрольную из 9 и две опытные по 18). Влияние Нормотрофина было испытано в двух дозах: в терапевтической 0,5 мл/кг и дозе превышающей терапевтическую в десять раз (5 мл/кг). Раствор гексенала готовили непосредственно перед употреблением, используя в качестве растворителя воду для инъекций, и вводили животным после индивидуального взвешивания, внутривенно, в дозе 60 мг/кг массы тела, через 1, 5 и 24 часа после однократного внутривенного применения им Нормотрофина.

Крысам контрольной группы внутривенно вводили 0,1 мл воды для инъекций. Продолжительность сна регистрировали после принятия животными бокового положения, до первых попыток изменить его и выражали в минутах.

Полученные результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Влияние Нормотрофина на продолжительность гексеналового сна у белых крыс, мин

Срок исследования (час)	Контрольная	Экспериментальная группа и доза препарата	
		1-опытная (0,5 мл/кг)	2-опытная (5 мл/кг)
1	25,67±2,16	25,83±0,91	45,67±2,39*
5	26,0±3,24	26,17±1,21	27,0±1,77
24	26,67±1,63	25,5±1,32	26,17±1,53

Примечание: : * - уровень достоверности различия $p \leq 0,001$

Как видно из таблицы, Нормотрофин в дозе 0,5 мл/кг массы тела не влиял на продолжительность гексеналового сна ни в один из исследуемых сроков. Продолжительность сна в первой опытной группе в течение всего экспериментального периода находилась на уровне показателей контрольных животных и составляла 25-26 минут.

В отличие от этого, крысы, которым инъецировали гексенал через 1 час после превентивного применения им тестируемого средства в дозе 5 мл/кг, находились в состоянии наркотического сна в течение 45 минут, что превышал аналогичный показатель контрольных животных в 1,77 раза ($p \leq 0,001$).

Однако введение крысам гексенала в последующие сроки не приводило к увеличению сна по отношению к контрольным животным, и продолжительность его составила 27 – 26 минут соответственно.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что Нормотрофин в терапевтической дозе не угнетает антитоксическую функцию печени.

2.2.3.9 Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия Нормотрофина

Оценку эмбриотоксического и тератогенного действия Нормотрофина проводили на 24 самках и 8 самцах беспородных белых крыс. Самок в стадии

эструса и проэструса, подсаживали к самцам в вечерние часы и исследовали мазки влагалищной слизи утром следующего дня. День обнаружения сперматозоидов в мазках из вагинального содержимого считали первым днем беременности. Нормотрофин вводили крысам опытной группы внутримышечно с 1-го по 19-е сутки беременности, в дозе 0,5 мл/кг массы тела. Самки контрольной группы получали аналогично воду для инъекций.

Эмбриотоксическую активность определяли у части самок, после плановой эвтаназии, на 20 сутки беременности. Для этого учитывали количество желтых тел в яичнике, число мест имплантаций и резорбций в матке, количество живых и мертвых плодов, подсчитывали предимплантационную гибель зигот, постимплантационную гибель эмбрионов, а также общую эмбриональную смертность.

Одновременно у извлеченных из матки живых плодов выявляли возможное тератогенное действие Нормотрофина, для чего их размещали в чашки Петри с физиологическим раствором и исследовали под бинокулярным микроскопом, затем плоды взвешивали, измеряли кранио-каудальные размеры.

После наружного осмотра плодов, для выявления возможного «Материнского эффекта», на фоне применения Нормотрофина плоды из каждого помета делили на 2 группы. Одну группу плодов помещали в жидкость Буэна, для изучения состояния внутренних органов, плоды второй группы фиксировали в 96° этиловом спирте с последующим окрашиванием в 1 % растворе ализарина красного, для изучения состояния скелета.

Вторую часть беременных самок оставляли до появления потомства, которых за сутки – двое до родов отсаживали в индивидуальные клетки. У новорожденных крысят после рождения вели наблюдения за состоянием их физиологического развития. При этом учитывали продолжительность беременности, количество крысят в помете, длину туловища, массу тела, сроки отлипания ушей, опущения, прозрения, постнатальную смертность.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Исследование эмбрио- и фетотоксического действия Нормотрофина на самках белых крыс на 20 сут беременности

Показатель	Группа	
	контрольная	опытная
Количество беременных самок	6	6
Число плодов на 1 самку	9,33±0,46	9,83±0,59
Число желтых тел на 1 самку	12,5±0,47	13,2±0,52
Число мест имплантации	11,0±0,49	12,2±0,44
Предимплантационная смертность, %	1,5±0,47	1,0±0,40
Постимплантационная смертность, %	2,0±0,41	1,77±0,37
Общая эмбриональная смертность, %	3,5±0,06	2,77±0,04
Краниокаудальный размер, см	2,98±0,05	3,18±0,06
Масса плода, г	2,87±0,05	2,99±0,06
Количество плодов с внешними аномалиями развития, %	0,16±0,16	0,12±0,09
Количество плодов с внутренними аномалиями развития, %	0,06±0,06	0,06±0,06
Количество плодов с аномалиями развития костной системы, %	не выявлено	не выявлено

Установлено, что многократное внутримышечное введение Нормотрофина, не оказывает токсического влияния на организм беременных самок. Вскрытие части животных, на 20 день беременности показало наличие равного количества плодов в утробе как контрольных, так и опытных самок. Не установлено достоверных различий между группами по содержанию желтых тел и числу мест имплантаций в рогах матки. Необходимо отметить, что предимплантационная смертность в опытной группе была ниже контрольной на 33,3 %, в то же время, показатели постимплантационной смертности эмбрионов между группами были не различимыми.

При установлении размера туловища и массы плодов существенных различий между группами не выявлено.

При изучении возможной тератогенной активности препарата, различий между группами по количеству внешних и внутренних аномалий не установлено. Исключения составили незначительное количество гематом у

эмбрионов, которые между опытной и контрольной группами были равнозначными и не превышали допустимые пределы ($p>0,5$). При микроскопическом исследовании внутренних органов и скелетной системы плодов, признаков уродства в их развитии не установлено.

Изучение антенатального повреждающего действия Нормотрофина проводили на потомстве полученной от оставшейся части беременных крыс (табл. 25).

Таблица 25 – Показатели постнатального развития потомства белых крыс, полученных от самок, с использованием Нормотрофина

Показатель	Группа	
	контрольная	опытная
Продолжительность беременности, сут	21,33±0,23	21,5±0,37
Количество новорожденных крысят в помете	10,0±0,75	11,2±0,66
Краниокаудальный размер при рождении, см	5,2±0,06	5,19±0,08
Масса тела, г		
Новорожденные	5,36±0,07	5,43±0,09
7 сут	10,55±0,29	11,1±0,28
14 сут	16,96±0,37	17,67±0,35
21 сут	23,7±0,58	23,86±0,63
28 сут	30,8±0,38	31,56±0,47
Срок отлипания ушной раковины, сут	2,65±0,11	2,75±0,1
Появление первичного волосяного покрова, сут	5,7±0,11	5,5±0,12
Открытие глаз, сут	14,0±0,11	14,05±0,12
Срок прорезывания резцов, сут	8,25±0,10	8,5±0,12
Постнатальная смертность за период наблюдений, %	3,33±2,31	3,22±2,26

При анализе полученных данных установлено, что беременность и роды у крыс как опытной, так и контрольной групп, протекали без осложнений с продолжительностью беременности в 21,5±0,37 - 21,33±0,23 суток соответственно. При подсчете количества новорожденных крысят в группах выявлено, что у самок опытной группы, в среднем на каждый помет приходится на 1,2 крысенка больше, чем в контрольной. По краниокаудальному размеру новорожденных, различий между потомством в группах не установлено.

При изучении массы тела в динамике, установлено, что изучаемый показатель, как у молодняка контрольной, так и опытной группы имеет равные значения в течение всего периода наблюдений.

При оценке таких показателей физиологического развития, как сроки отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, сроки прорезывания резцов, различий между группами не выявлено.

Постнатальная смертность молодняка крыс обеих групп, на день отсадки от матерей была одинаковой и составила $3,33 \pm 2,31$ %.

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что изучаемое средство не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

2.2.4 Влияние Нормотрофина на организм лабораторных животных

2.2.4.1 Влияние Нормотрофина на организм белых крыс и выявление оптимальной дозы

После установления характера и выраженности повреждающего действия Нормотрофина на организм экспериментальных животных и оценки его безопасности, были продолжены опыты по изучению влияния изучаемого средства на организм белых крыс и изысканию его оптимальной дозы.

Для подбора оптимальной дозы Нормотрофина, в первой серии опытов, использовали внутримышечный путь введения, для чего было отобрано 25 клинически здоровых белых крыс с исходной массой тела 90,0 – 108,0 г., распределенные в 5 группах по принципу аналогов, одна контрольная и 4 опытные. Объем исследуемых доз представлен в таблице 26. Нормотрофин применяли один раз в сутки 3-хкратно через каждые 48 часов.

В результате проведенных исследований была установлена зависимость показателей массы тела от используемой дозы (табл. 27). В частности, во второй и третьей опытных группах, где животным использовали Нормотрофин из

расчета 2,0 и 1,0 мл/кг массы тела, были отмечены самые низкие росто-весовые показатели, по сравнению с контрольными аналогами. Как видно из таблицы, на 21 сутки эксперимента масса тела у крыс 2 и 3 опытных групп была ниже, чем у контрольных сверстниц на 8,0 и 5,8 % соответственно.

Таблица 26 – Дозы Нормотрофина использованные при внутримышечном введении

Группа	Применяемое средство	Доза, мл/кг
1 – контрольная	вода для инъекций	0,5
2 – опытная	Нормотрофин	2,0
3 – опытная	Нормотрофин	1,0
4 – опытная	Нормотрофин	0,5
5 – опытная	Нормотрофин	0,25

Таблица 27 – Влияние Нормотрофина на организм крыс и выявление его оптимальных доз

Показатель	Группа	Срок исследования, сут		
		Фон	21	40
Масса тела, г	1 -контрольная	99,2±2,88	141,8±3,01	182,8±2,07
	2-опытная	100,4±3,42	130,4±4,32	164,4±2,77
	3-опытная	98,4±3,11	133,6±2,86	174,4±2,86
	4-опытная	98,8±2,88	149,2±3,21	197,6±2,39
	5-опытная	98,0±2,74	142,8±3,29	185,2±2,97
Среднесуточный прирост, г	1-контрольная		2,03±0,06	2,09±0,03
	2-опытная		1,41±0,08*	1,60±0,04*
	3-опытная		1,67±0,05*	1,89±0,04*
	4-опытная		2,4±0,04*	2,52±0,07*
	5-опытная		2,13±0,06	2,2±0,02*
Относительный прирост за период, %	1-контрольная		35,4±1,24	59,4±1,63
	2-опытная		26,0±1,16*	48,5±1,96*
	3-опытная		30,4±1,31*	55,8±1,61
	4-опытная		40,6±0,96*	67,6±2,40*
	5-опытная		37,2±0,95	61,7±1,23

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

Среднесуточный прирост за три недели наблюдений составил во второй группе $1,41 \pm 0,08$, а по третьей - $1,67 \pm 0,05$, тогда как в контрольной группе

данный показатель находился на уровне $2,03 \pm 0,06$. Показатели относительного прироста в данных группах также оказались низкими при $p \leq 0,05$.

В отличие от этого, крысы 4 опытной группе, которые получили Нормотрофин в дозе 0,5 мл/кг массы тела, по всем изучаемым показателям превосходили своих сверстниц из контрольной группы. Масса тела и относительный прирост у них были выше на 5,2 %, а среднесуточный прирост достоверно выше на 18,2 %.

Показатели прироста массы тела в 5 опытной группе были незначительно выше, чем в контрольной, но достоверных различий между ними не установлено.

В конце экспериментального периода, выявленная между группами тенденция была сохранена. Так же как и в предыдущие сроки, животные получавшие Нормотрофин в завышенных дозах имели более низкие показатели прироста массы тела.

Лидерами по привесам, оказалась 4 группа животных, которым инъецировали Нормотрофин из расчета 0,5 мл/кг. Именно данная доза обладала наибольшим ростостимулирующим эффектом.

Гематологическими исследованиями, проведенными в начале эксперимента различий между группами по содержанию в крови эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина, а также по процентному соотношению клеток белой крови не выявлено (табл. 28). Все изучаемые показатели находились в пределах физиологической нормы.

После введения Нормотрофина было установлено, снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина у животных 2 и 3 опытной групп, с соответствующими дозами препарата в 2,0 и 1,0 мл/кг массы тела. В то же время в 4 опытной группе происходило увеличение числа эритроцитов на 7,6 % и гемоглобина на 1,8 %. Но данные различия были статистически не достоверными.

Таблица 28 – Морфологические показатели крови белых крыс

Показатель	Группа				
	1 контрольная	2 опытная	3 опытная	4 опытная	5 опытная
Исходные данные					
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,5±0,33	6,3±0,40	6,6±0,35	6,5±0,33	6,5±0,30
Лейкоциты, $10^9/л$	11,5±0,69	11,3±0,81	10,66±0,8	10,2±0,73	10,7±0,73
Гемоглобин, г/л	90,2±3,57	91,2±2,43	90,6±2,79	90,4±2,32	90,4±2,33
Лейкоцитарная формула, %					
Эозинофилы	1,6±0,45	1,8±0,82	1,8±0,42	2,2±0,89	2,0±0,35
Нейтрофилы палочкоядерные	3,4±0,57	3,2±0,82	3,4±0,91	2,8±0,74	3,2±0,89
Нейтрофилы сегментоядерные	19,8±1,19	20,0±1,41	19,6±1,44	20,4±0,97	21,0±1,06
Лимфоциты	70,8±1,24	71,0±1,66	71,4±2,11	72,0±0,94	70,2±2,38
Моноциты	4,4±0,76	4,0±0,50	3,8±1,14	2,6±0,91	3,6±1,20
21 сут					
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,6±0,32	5,7±0,17	5,8±0,21	7,1±0,08	6,6±0,27
Лейкоциты, $10^9/л$	10,9±0,70	9,4±0,34	9,6±0,54	10,9±0,59	10,3±0,56
Гемоглобин, г/л	91,2±2,51	83,8±1,66	85,7±1,9	92,9±2,02	87,0±1,96
Лейкоцитарная формула, %					
Эозинофилы	1,8±0,42	2,8±0,65	2,6±0,57	1,8±0,65	1,6±0,45
Нейтрофилы палочкоядерные	3,4±0,27	6,6±0,57*	5,4±0,67*	3,4±0,57	4,0±0,35
Нейтрофилы сегментоядерные	20,4±1,52	18,8±1,14	20,4±0,97	20,8±0,89	20,4±1,04
Лимфоциты	70,8±2,07	68,2±1,56	68,2±1,19	70,0±1,46	70,0±1,12
Моноциты	3,6±0,76	3,6±0,76	3,4±0,45	3,8±0,61	4,0±0,35
40 сут					
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,6±0,23	5,8±0,21*	5,9±0,21*	7,1±0,09	6,4±0,23
Лейкоциты, $10^9/л$	10,1±0,49	9,5±0,31	9,9±0,46	10,2±0,41	10,6±0,49
Гемоглобин, г/л	90,0±2,03	86,2±1,77	87,5±2,55	96,7±2,49	88,9±2,65
Лейкоцитарная формула, %					
Эозинофилы	2,2±0,42	3,0±0,61	3,0±0,50	2,0±0,50	1,8±0,65
Нейтрофилы палочкоядерные	3,0±0,35	4,8±0,89	4,6±1,04	3,6±0,76	3,2±0,74
Нейтрофилы сегментоядерные	20,8±1,14	19,8±0,65	19,4±1,25	20,8±0,82	20,4±0,67
Лимфоциты	70,0±0,77	68,8±1,19	69,4±1,48	70,0±0,94	70,6±1,20
Моноциты	4,0±0,79	3,6±1,04	3,6±1,04	3,8±0,27	4,0±1,54

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

В лейкоцитарной формуле молодняка крыс 2 и 3 группы, по сравнению с контрольными животными установлено увеличение абсолютного количества эозинофилов в 1,6 и 1,4 раза соответственно. Одновременно в этих группах выявлено достоверное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов.

В 4 и 5 группе цифровые значения клеток белой крови соответствовали таковым контрольных животных.

На 40 сутки эксперимента во второй и третьей группах количество эритроцитов продолжало оставаться на низком уровне при $p \leq 0,05$. Концентрация гемоглобина незначительно увеличилась по отношению к предыдущему сроку исследования, но была ниже, чем у контрольных сверстниц.

Содержание эритроцитов в крови крыс 4 опытной группы было стабильным и количественным изменениям по отношению к 21 суткам не подвергались. Уровень гемоглобина был выше, чем в контроле на 7,4 %, но выявленные различия по изучаемым показателям были статистически не достоверными.

В лейкоцитарной формуле отмечается относительно высокое, по сравнению с контролем, содержание у крыс 2 и 3 опытных групп эозинофилов. При подсчете палочкоядерных нейтрофилов установлено, что данная разновидность клеток гранулоцитарного ряда встречается несколько реже, чем в предыдущий срок исследования, но все же, их было больше, чем в контроле в 1,6 – 1,5 раза. При определении процентного соотношения остальных форм клеток белой крови в лейкограмме, различий между группами не установлено.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что оптимальной дозой Нормотрофина, из всех исследованных, является 0,5 мл/кг массы тела. Применение Нормотрофина в указанной дозе способствует увеличению прироста массы тела, стимулирует эритропоэз.

2.2.4.2 Темпы роста белых крыс при пероральном применении

Нормотрофина

При установлении оптимальной эффективной дозы, было показано, что внутримышечное введение Нормотрофина способствует стимуляции роста и развития животных, исходя из этого интересным представлялось выявление данных свойств при пероральном его применении. Для чистоты эксперимента, с целью изучения ростостимулирующих свойств Нормотрофина при выпаивании его с водой, были использованы белые крысы 40 дневного возраста, полученные из одного помёта. Всего было использовано 6 крыс - самцов с массой тела $56,0 \pm 3,74$ г., распределённых в 2 группы, по принципу аналогов. Животные первой группы служили контролем, они Нормотрофин не получали. Животных второй опытной группы выпаивали Нормотрофином, разведённым с водопроводной водой в соотношении 1:100 в течение 7 дней. Воду с разведённым средством меняли ежедневно один раз в сутки. Начиная с восьмых суток крысят опытной группы переводили на обычный режим выпаивания водопроводной водой. Животных взвешивали перед началом опыта, а затем через каждые 10 дней. Продолжительность эксперимента составила 60 дней.

Кровь для гематологических исследований брали до постановки опыта, а затем на 30 и 60 сутки.

Проведенными исследованиями установлено, что темпы роста у крыс опытной группы выше, чем у сверстников из контрольной группы (табл. 29).

Так, из анализа результатов проведенных исследований видно, что уже на десятые сутки эксперимента у животных, получивших Нормотрофин с водой, живая масса и среднесуточный прирост выше, чем у контрольных на 4,6 г., и 0,46 г., а относительный прирост на 5,2 %.

Таблица 29 – Динамика массы тела молодняка белых крыс при применении Нормотрофина внутрь

Срок исследования, сут	Группа	Масса тела, г	Среднесуточный прирост, г	Относительный прирост за период, %
Фон	1	56,0±3,74		
	2	55,8±3,72		
10	1	86,7±4,32	3,07±0,36	43,1
	2	91,3±0,82	3,53±0,43	48,3
20	1	105,3±3,56	2,47±0,15	61,2
	2	119,3±0,82	3,17±0,20*	72,6
30	1	130,7±3,56	2,49±0,16	80,1
	2	142,7±2,16*	2,89±0,14	87,6
40	1	148,7±2,16	2,35±0,14	90,5
	2	164,7±0,82**	2,72±0,08	98,7
50	1	184,0±1,41	2,56±0,10	106,7
	2	201,3±0,82**	2,91±0,08	113,2
60	1	207,3±2,16	2,52±0,10	115,0
	2	220,0±1,41*	2,73±0,09	119,1

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

В последующие сроки исследований повышение темпов роста у крысят опытной группы были более значимыми по сравнению с контрольными животными. В частности, на 20 сутки эксперимента животные опытной группы опережали своих сверстников из группы контроля, по абсолютной живой массе на 14,0 г., по среднесуточному приросту на 0,7 г. ($p \leq 0,05$) и относительному приросту на 11,4 %. На 30 сутки опыта, показатели живой массы у молодняка опытных крыс продолжали оставаться на достоверно высоком уровне и превышали массу контрольных животных на 12,0 г. Среднесуточный и относительный прирост были также выше на 0,4 г. и 7,5%.

Существенная разница по показателям привесов в пользу подопытных животных, получивших изучаемое средство, была сохранена и в последующие сроки эксперимента. Так, на 40 – 50 сутки, живая масса крыс первой группы была выше, чем у животных второй контрольной на 16,0 и 17,3 г. соответственно.

В конце эксперимента, на 60 сутки исследований, живая масса крысят опытной группы превосходила массу контрольных животных на 13,0 г. ($p \leq 0,05$), среднесуточный прирост на 0,21 г. и относительный прирост на 4,1 %.

При анализе морфологического состава крови, в начале опыта, различий между группами по содержанию форменных элементов крови, концентрации гемоглобина, скорости оседания эритроцитов и распределения белых кровяных телец в мазках крови не установлено (табл. 30).

Результаты гематологических исследований показали, что на 30 сутки после использования Нормотрофина у крыс опытной группы, в отличие от контрольных животных происходит достоверное повышение в крови общего числа эритроцитов. Одновременно отмечена тенденция к увеличению уровня гемоглобина, но по отношению к контрольным животным, значения оказались не достоверными. Лейкоциты и скорость оседания эритроцитов не претерпевали существенных изменений и их показатели оставались на уровне фоновых значений.

Лейкоцитарная формула опытных животных сопровождалась снижением клеток гранулоцитарного ряда и увеличением числа лимфоцитов. Но различия между группами по изучаемым разновидностям лейкоцитов были статистически не достоверными.

Таблица 30 – Гематологические показатели белых крыс при использовании Нормотрофина внутрь

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
1	2	3
	Исходные данные	
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,03 \pm 0,09$	$6,13 \pm 0,24$
Лейкоциты, $10^9/л$	$12,8 \pm 0,43$	$12,3 \pm 0,46$
Гемоглобин, г/л	$83,9 \pm 2,69$	$83,7 \pm 0,67$
СОЭ, мм/час	$2,27 \pm 0,29$	$2,27 \pm 0,22$
	Лейкоцитарная формула, %	
Эозинофилы	$2,67 \pm 0,82$	$2,67 \pm 1,08$

1	2	3
Нейтрофилы палочкоядерные	3,39±0,41	4,0±0,71
Нейтрофилы сегментоядерные	20,3±0,41	20,0±1,41
Лимфоциты	70,3±1,78	70,3±1,08
Моноциты	3,3±0,82	3,0±0,0
30 сут		
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,21±0,06	6,55±0,08*
Лейкоциты, $10^9/л$	12,6±0,51	12,8±0,32
Гемоглобин, г/л	84,5±1,13	86,7±1,63
СОЭ, мм/час	2,13±0,08	2,3±0,08
Лейкоцитарная формула, %		
Эозинофилы	2,3±1,08	1,7±0,84
Нейтрофилы палочкоядерные	3,3±1,08	2,0±0,0
Нейтрофилы сегментоядерные	21,0±0,71	19,3±2,16
Лимфоциты	71,0±1,49	74,6±1,08
Моноциты	3,0±1,22	2,67±1,08
60 сут		
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,36±0,05	6,7±0,22
Лейкоциты, $10^9/л$	12,6±0,65	12,7±0,59
Гемоглобин, г/л	83,3±1,63	87,3±2,16
СОЭ, мм/час	2,13±0,11	2,3±0,08
Лейкоцитарная формула, %		
Эозинофилы	2,67±0,41	1,67±0,41
Нейтрофилы палочкоядерные	3,7±0,82	2,3±0,41
Нейтрофилы сегментоядерные	20,0±0,71	19,0±1,41
Лимфоциты	70,3±0,41	74,3±1,08*
Моноциты	3,3±1,08	3,3±0,82

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

Выявленная между группами разница по содержанию эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина и скорости оседания эритроцитов была сохранена до завершения эксперимента.

На 60 сутки эксперимента, в структуре лейкоцитарной формулы животных опытной группы, по сравнению с контрольной, наблюдали достоверное увеличение количества лимфоцитов, тогда как, процентное содержание остальных видов клеток белой крови было сопоставимо с показателями предыдущего срока исследований.

Содержание общего белка в сыворотке крови крыс контрольной и опытной групп, до перорального применения им Нормотрофина находилось в пределах 61,5 – 61,6 г/л соответственно (рис. 14).

На 30 сут эксперимента, у крыс опытной группы, по сравнению с контрольными животными, происходило достоверное повышение уровня общего белка и абсолютные значения его достигали 63,9 г/л, при 61,8 в контроле.

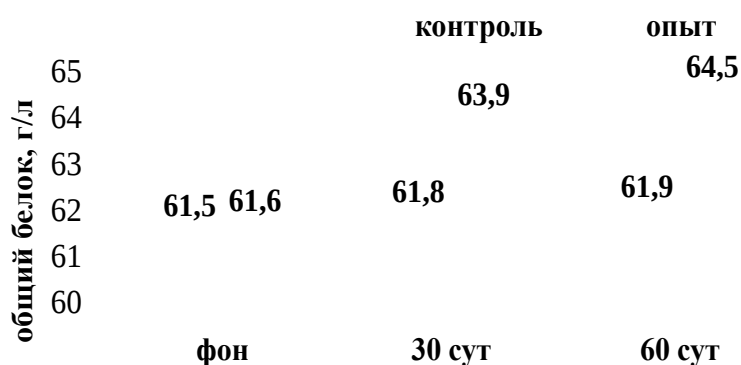


Рисунок 14 – Динамика содержания общего белка в сыворотке крови подопытных животных

На 60 сутки опытного периода, уровень общего белка у особей опытной группы составил 64,5 г/л, что было выше, чем у сверстников из контрольной группы на 4,4 %, но установленная разница оказалась статистически не достоверной.

Таким образом, использование Нормотрофина с выпаиваемой водой, стимулирует рост и развитие животных, улучшает состав крови, увеличивает содержание общего белка в организме, что служит основанием для использования его в птицеводстве.

2.2.4.3 Сравнительная фармакологическая оценка влияния тимолизата и Нормотрофина на организм молодняка белых крыс

Для оценки фармакологической эффективности Нормотрофина, были проведены эксперименты сравнительного характера, где одновременно устанавливали возможность использования его в качестве альтернативного средства существующим тканевым препаратам. В качестве препарата сравнения был использован тимолизат – препарат полученный из тимуса бычков по методике М.П. Тушнова в нашей модификации (Информационный листок № 85-98, 1998 г.).

В экспериментах использованы 18 белых крыс-самцов с массой тела $65,0 \pm 7,39$ г., разделенные на 3 группы по 6 животных в каждой. Животные первой группы служили контролем и им трехкратно с интервалом в 72 часа, внутримышечно применяли воду для инъекций в дозе 0,5 мл/кг массы тела. Крысам второй опытной группы подкожно инъецировали тимолизат, двукратно, с интервалом в 5 дней в дозах: 1-й раз из расчета 20 мг сухого вещества на кг живой массы, 2-й раз из расчета 30 мг/кг. Молодняку третьей опытной группы, аналогично первой группе вводили средство растительного происхождения - Нормотрофин.

Результатами проведенных исследований установлено (табл. 31), что в начале эксперимента, до применения биогенных стимуляторов, животные всех групп имели одинаковую массу тела ($65,0 \pm 7,39$ г.). В дальнейшем, изменение данного показателя было выявлено лишь у крыс второй и третьей опытной групп, которым применяли тимолизат и Нормотрофин, что подтверждено результатами взвешиваний, проведенными на 21 сутки эксперимента. Так, взвешивание животных показало, что применение тимолизата, способствовало увеличению массы тела крыс данной группы на 3,4 %, по отношению к контрольным показателям. Более высокие показатели абсолютного прироста живой массы были отмечены у крыс, которым применяли Нормотрофин. Они

превосходили своих сверстников из контрольной группы на 9,0 %. Увеличение массы тела крыс опытных групп, было связано с более высокими показателями их среднесуточного прироста на 9,5 и 25 % соответственно, по отношению к контрольным аналогам. Данная тенденция была сохранена до конца экспериментального периода.

Таблица 31 – Влияние препаратов на показатели массы тела белых крыс

Показатель	Группа		
	1 - Контрольная	2 - Тимолизат	3 - Нормотрофин
Масса тела, г	Фон (n=6)		
	65,3±7,87	65,2±7,20	65,0±7,39
21 сут (n=6)			
Масса тела, г	107,3±5,45	111,0±11,96	117,0±3,95
Среднесуточный прирост за период, г	2,0±0,28	2,19±0,27	2,5±0,20
41 сут (n=3)			
Масса тела, г	147,3±9,2	158,7±6,98	169,2±3,27
Среднесуточный прирост за период, г	2,03±0,33	2,33±0,11	2,54±0,14

В конце эксперимента, масса тела животных опытных групп достигла своих максимальных значений. Масса тела крыс в группе, где применяли тимолизат, была выше контрольных значений на 7,7 %, а инъекции Нормотрофина сопровождалась увеличением данного показателя на 14,9 %. При применении тимолизата и Нормотрофина на 14,8 и 25,1 %, увеличились и показатели среднесуточного прироста соответственно.

Гематологическими исследованиями, проведенными в начале эксперимента различий между группами по содержанию в крови эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина, скорости оседания эритроцитов и гематокритному числу не выявлено (табл. 32).

Таблица 32 – Влияние препаратов на гематологические показатели белых крыс

Показатель	Срок исследования, сут	Группа		
		1 - Контрольная	2 - Тимолизат	3 - Нормотрофин
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Фон	5,11 $\pm$ 0,06	5,1 $\pm$ 0,09	5,05 $\pm$ 0,08
	21	5,19 $\pm$ 0,03	5,54 $\pm$ 0,04***	5,54 $\pm$ 0,04***
	41	5,17 $\pm$ 0,05	5,66 $\pm$ 0,11*	5,8 $\pm$ 0,05**
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Фон	5,37 $\pm$ 0,30	5,02 $\pm$ 0,13	5,0 $\pm$ 0,13
	21	5,03 $\pm$ 0,13	5,15 $\pm$ 0,21	5,37 $\pm$ 0,29
	41	5,97 $\pm$ 0,66	9,13 $\pm$ 0,80*	10,03 $\pm$ 0,5**
Гемоглобин, г/л	Фон	59,0 $\pm$ 0,63	58,8 $\pm$ 0,90	59,0 $\pm$ 0,63
	21	79,0 $\pm$ 0,71	83,0 $\pm$ 1,24*	84,2 $\pm$ 1,25*
	41	82,4 $\pm$ 1,30	98,8 $\pm$ 2,14**	99,2 $\pm$ 2,98**
СОЭ, мм/час	Фон	1,47 $\pm$ 0,12	1,43 $\pm$ 0,16	1,55 $\pm$ 0,15
	21	1,22 $\pm$ 0,14	1,13 $\pm$ 0,13	1,10 $\pm$ 0,14
	41	0,3 $\pm$ 0,01	0,7 $\pm$ 0,01*	1,0 $\pm$ 0,01*
Гематокрит, %	Фон	40,33 $\pm$ 0,67	39,67 $\pm$ 0,62	40,0 $\pm$ 0,80
	21	42,2 $\pm$ 0,91	46,3 $\pm$ 0,67*	46,5 $\pm$ 0,47*
	41	43,7 $\pm$ 1,08	47,3 $\pm$ 1,08	47,2 $\pm$ 0,89

Примечание: *, **, *** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,01$ и $\leq 0,001$

После введения биогенных стимуляторов тканевого и растительного происхождения животным опытных групп, было установлено, что тимоллизат и Нормотрофин способствуют достоверному повышению в крови у стимулированных крыс, по отношению к контрольным аналогам, количества эритроцитов, лейкоцитов и уровня гемоглобина.

Так, на 21 сутки эксперимента у крыс опытных групп количество эритроцитов повысилось на 6,7 %, лейкоцитов на – 2,4 и 6,7 % соответственно. Концентрация гемоглобина была выше в опытной группе, где применяли тимоллизат на 5,1, а в группе с Нормотрофином на 6,6 %. Скорость оседания эритроцитов понизилась в соответствии с введенными стимуляторами на 7,4 и 9,8 %. Гематокритное число повысилось в обеих группах по сравнению с контролем на 9,7 и 10,2 % при $p \leq 0,05$.

Заключительные исследования проведенные на 41 сутки эксперимента показали, что животные опытных групп, как и в предыдущие сроки отличались от своих контрольных сверстников более высоким содержанием в крови эритроцитов ($5,66 \pm 0,11$ - $5,8 \pm 0,05$), при $p \leq 0,05$ - $p \leq 0,01$. Содержание лейкоцитов в крови у крыс увеличилось при применении тимоллизата на 52,9 %, а в группе активированных Нормотрофином на 68,0 %. Концентрация гемоглобина в эритроцитах опытных крыс была также достоверно выше, чем в контроле на 19,9 и 20,4 % соответственно. В отличие от предыдущего срока исследования, скорость оседания эритроцитов у стимулированных грызунов была достоверно выше, чем у животных, не получавших препарат в 2,3 – 3,3 раза. Отношение форменных элементов крови к её плазме также повысилось у опытных животных на 8,2 – 8,0 % соответственно.

При выведении лейкоцитарной формулы в начале опыта, достоверных различий между группами по процентному соотношению клеток белой крови не выявлено (табл. 33).

Исследованиями, проведенными в последующие сроки, установлено, что применение изучаемых препаратов животным опытных групп сопровождалось лабильностью клеток белой крови.

На 21 сутки эксперимента содержание эозинофилов в крови у животных всех исследуемых групп несколько снизилось по сравнению с фоновыми значениями и находилось на одинаковом уровне.

Содержание юных нейтрофилов в контрольной группе незначительно повысилось по отношению к фону, а у стимулированных животных наоборот выявлено снижение их числа. Не имея достоверной разницы при сравнении с контролем, количество юных нейтрофилов оказалось наименьшим в группе, где применяли Нормотрофин - $1,17 \pm 0,34$, при $1,67 \pm 0,61$ в контроле. Существенные изменения были выявлены по содержанию остальных представителей клеток нейтрофильного ряда, причем количество палочкоядерных нейтрофилов повысилось по сравнению с исходными величинами во всех группах,

Таблица 33 – Лейкоцитарная формула крови белых крыс при применении Тимолтзата и Нормотрофина

Вид лейкоцитов, %		Группа		
		1 - Контрольная	2 - Тимолизат	3 - Нормотрофин
Фон (n=6)				
Базофилы		0	0	0
Эозинофилы		1,67±0,23	1,33±0,37	1,67±0,37
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	1,50±0,47	1,67±0,37	1,67±0,37
	Палочкоядерные	2,50±0,55	3,50±0,62	2,67±0,73
	Сегментоядерные	19,83±0,77	21,17±1,89	21,67±0,92
Лимфоциты		71,0±1,06	69,67±1,35	70,33±1,05
Моноциты		3,33±0,54	2,67±0,61	2,0±0,57
21 сут (n=6)				
Базофилы		0	0	0
Эозинофилы		1,17±0,44	1,17±0,34	1,17±0,34
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	1,67±0,61	1,50±0,54	1,17±0,34
	Палочкоядерные	3,17±0,66	5,67±0,37**	5,83±0,44**
	Сегментоядерные	17,33±0,33	14,5±0,47**	14,2±0,66**
Лимфоциты		70,83±1,37	73,0±0,49	74,5±0,68*
Моноциты		5,83±0,44	3,50±0,68*	3,0±0,40**
41 сут (n=3)				
Базофилы		0	0	0
Эозинофилы		2,33±0,41	2,33±0,41	2,67±0,41
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	1,67±1,08	1,0±0,71	0,67±0,41
	Палочкоядерные	3,0±0,71	2,33±1,08	2,33±0,41
	Сегментоядерные	17,0±1,22	16,33±1,47	17,0±0,71
Лимфоциты		69,7±1,47	75,33±0,82*	74,67±0,41*
Моноциты		6,33±0,41	2,67±0,82*	2,67±0,41**

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

а содержание сегментоядерных нейтрофилов наоборот снизилось. При сопоставлении полученных данных установлено, что стимулированные крысы достоверно превосходили своих аналогов из контрольной группы по наличию палочкоядерных нейтрофилов на 78,8 и 83,9 % соответственно, а снижение

зрелых клеток нейтрофильного ряда составило в группе с применением тимоллизата 16,3 и с Нормотрофином 18,1 %.

Содержание лимфоцитов у контрольных животных оставалось на прежнем уровне, а в обеих опытных группах отмечено увеличение их количества, причем в группе с Нормотрофином данное увеличение достоверно по отношению к контролю.

При подсчете количества моноцитов выявлено повышение их процентного содержания в крови у животных всех исследуемых групп, по отношению к фоновым значениям. Процент их содержания в контроле составил $5,83 \pm 0,44$ от общего числа клеток белой крови, тогда как при применении тимоллизата и Нормотрофина они находились на уровне $3,50 \pm 0,68$ и $3,0 \pm 0,40$ при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ соответственно.

На 41 сутки отмечено дальнейшее повышение содержания эозинофилов в крови у крыс всех исследуемых групп, причем их количество при сравнении с предыдущими сроками исследований увеличилось вдвое, но разница между группами по наличию данных клеток гранулоцитарного ряда была недостоверной.

При выведении процентного соотношения нейтрофилов установлено, что содержание юных нейтрофилов в крови у контрольных животных находилось на уровне показателей выявленных в предыдущие сроки исследований, тогда как у стимулированных крыс отмечено снижение их процентного содержания до $1,0 \pm 0,71$ и $0,67 \pm 0,41$ %, при $1,67 \pm 1,08$ в контроле. Процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов у контрольных животных также не подверглись существенным изменениям. В группах, где применяли тимоллизат и Нормотрофин, их содержание было ниже, чем в контроле на 22,3 %, но разница между группами была недостоверной. Не было выявлено достоверных изменений и по содержанию сегментоядерных нейтрофилов, в то же время необходимо отметить, что их количество по сравнению с предыдущим сроком несколько возросло.

Подсчет количества лимфоцитов показал, что у опытных животных под влиянием стимуляторов происходило достоверное их повышение по сравнению с контрольными значениями. Содержание лимфоцитов в крови у крыс, которым применяли препараты, было выше, чем в контроле на 8,1 и 7,1 % соответственно.

Количество моноцитов в контроле несколько увеличилось, а в группах с применением стимуляторов наоборот, отмечено их снижение. Разница между группами была достоверной при значениях от $p \leq 0,05$ до $p \leq 0,01$.

При послеубойном вскрытии крыс всех трех групп на 21 сутки эксперимента, каких-либо изменений в макрокартине органов не выявлено. Исследуемые органы имели естественный цвет и размеры, свойственные ткани органа и возрасту животного. При изъятии и взвешивании органов животных, достоверной разницы по массе органа между группами не установлено, за исключением тимуса в группе, где применяли тимоллизат (табл. 34).

Таблица 34 – Масса внутренних органов белых крыс при применении Тимолтзата и Нормотрофина

Исследуемый орган	Группа		
	1 - Контрольная	2 - Тимоллизат	3 - Нормотрофин
Масса органов (г), на 21 сут (n = 3)			
Сердце	0,59±0,01	0,57±0,09	0,56±0,01
Печень	5,80±0,32	5,87±0,23	5,50±0,21
Почки	1,11±0,04	1,05±0,04	0,93±0,05
Селезёнка	0,66±0,10	0,55±0,04	0,67±0,11
Тимус	0,27±0,04	0,45±0,01**	0,35±0,07
Масса органов (г), на 41 сут (n = 3)			
Сердце	0,69±0,04	0,72±0,07	0,76±0,07
Печень	7,30±0,62	7,52±1,25	8,93±1,42
Почки	1,12±0,05	1,32±0,21	1,43±0,05*
Селезёнка	0,61±0,03	0,72±0,13	0,82±0,02*
Тимус	0,36±0,05	0,45±0,07	0,48±0,01*

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

Введение тимоллизата приводило к достоверному увеличению массы тимуса по отношению к массе идентичного органа контрольных животных, что на наш взгляд связано с органоспецифичностью препарата.

На 41 сутки опытного периода, применение использованных средств животного и растительного происхождения способствовало увеличению массы сердца и печени опытных животных, но данное повышение было не достоверной. Не достоверное повышение массы почек, селезенки и тимуса зарегистрировано во второй опытной группе, которым применяли тимоллизат. В отличие от этого, в группе животных которым применяли Нормотрофин, выявлено достоверное увеличение массы почек, селезенки и тимуса по отношению к контролю на 27,7; 34,4 и 33,3 % соответственно.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что тимоллизат и растительное средство Нормотрофин при парентеральном введении оказывает однонаправленное действие на организм белых крыс, что выражается в стимуляции гемопоэза, увеличении массы иммунокомпетентных органов (селезенки и тимуса), а также почек. Кроме этого показатели прироста живой массы у растущих белых крыс выше при использовании Нормотрофина, чем тимоллизата.

2.2.5 Изучение регенерирующих и противовоспалительных свойств

Нормотрофина на лабораторных животных

2.2.5.1 Влияние Нормотрофина на скорость заживления ран при ожоговой травме кожи

Оценку регенеративной и противовоспалительной активности Нормотрофина проводили на модели экспериментальной ожоговой раны. Для этих целей были использованы 10 клинически здоровых белых крыс с массой

тела 160 – 175 г, распределенных с соблюдением принципа аналогов на 2 группы, по 5 животных в каждой.

За сутки до эксперимента кожу в области спины освобождали от волосяного покрова с помощью ножниц. Поверхность кожи освобожденного от волосяного покрова составила 36 см² (6х6 см). Ожоговую травму наносили животным, находящимся в состоянии общего тиопентало-натриевого наркоза (70 мг/кг массы тела). Моделирование ожоговой раны III-Б степени проводили контактным способом с использованием электрического дискового теплоносителя, с диаметром металлической пластинки 5 см. Исходная площадь ожоговой травмы у каждого животного в среднем составила 9,0% от площади поверхности тела.

Все манипуляции у животных выполнялись с соблюдением правил гуманного отношения к ним, изложенных в директивах Европейского общества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

С целью определения скорости естественного заживления ожоговых ран, животным первой группы (контроль) лечение не применяли и раны у них заживали самостоятельно. Животным второй группы, спустя 1,5 часа с момента воспроизведения термической травмы кожи, под некротический пластин.Injectировали Нормотрофин. Средство вводили в дозе 1,0 мл из нескольких точек на расстоянии 0,5-1 см от краев раны. Всего осуществили пять инъекций (1 раз в сутки, через каждые 48 часов).

Площадь ожога измеряли планиметрическим способом. Для оценки регенеративной активности использовали абсолютные и относительные показатели. Степень заживления сравнивали с исходными значениями по группам и по отношению к контролю, при которой абсолютная площадь ожога выражалась в квадратных сантиметрах, а степень заживления вычислялась в процентах как изменение площади по отношению к исходной по группе.

Результатами проведенных исследований установлено, что тяжёлая ожоговая травма способствовала некрозу всех слоёв травмированного участка

кожи с вовлечением в процесс подлежащих тканей, в результате чего происходило формирование ожога III-Б степени (рис. 15).



Рисунок 15 – Крысы К – контрольной и О – опытной групп в день нанесения ожоговой травмы

В течение первых суток после ожоговой травмы у всех крыс отмечали нарушение координации движения, вялость.

На 2 сутки животные контрольной группы оставались вялыми, становились адинамичными, отказывались принимать корм. На месте травмы наблюдали выраженный коагуляционный некроз с образованием рыхлого, неравномерного по толщине струпа. К концу вторых суток у крыс контрольной группы отмечали отёчность травмированного участка кожи с наличием краевой гиперемии. У 40% животных на этот период в очаге некроза наблюдали трещины, из которых выделялся серозный экссудат с примесью крови.

На 3 - 4 сутки после травмы, струп становился более плотным и несколько возвышался по отношению к здоровым участкам кожи. При измерении площади ожога планиметрическим способом установлено (табл. 35), что на 9 сутки после ожога, площадь травмированного участка составила 5,99% по отношению ко всей поверхности тела животного. В эти сроки, у 60% животных данной группы на месте травмы наблюдали выраженный воспалительный процесс,

сопровождавшийся скоплением гнойного экссудата под некротическим пластом (рис. 16).

Таблица 35 – Скорость заживления ран в динамике

Срок исследования, сут	Площадь травмы, %	
	контрольная	опытная
В начале опыта	9,21±0,04	9,20±0,07
9	5,99±0,25*	7,00±0,21
14	4,89±0,39	5,13±0,55
21	3,47±0,42	2,04±0,51
28	1,59±0,23	0,70±0,13*
35	1,00±0,11	0,42±0,22
42	0,69±0,07	0,21±0,04*
49	0,42±0,18	-
60	0,21±0,04	-

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



Рисунок 16 – Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 9 сут после травмы

Дальнейшими наблюдениями за процессами репарации в динамике установлено, что отношение площади травмы к общей площади поверхности тела на 14 сутки составило – 4,89 % на 21 - 3,47 %, на 28 – 1,59 %, на 35 –

1,00%, на 42 – 0,69 %, на 49 – 0,42 % и на 60 сутки – 0,23 % (рис. 17; рис. 18). Полного заживления травмированного участка кожи у животных контрольной группы не происходило и, на месте травмы развивались трофические язвы (рис.19).



Рисунок 17 – Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 28 сут после травмы

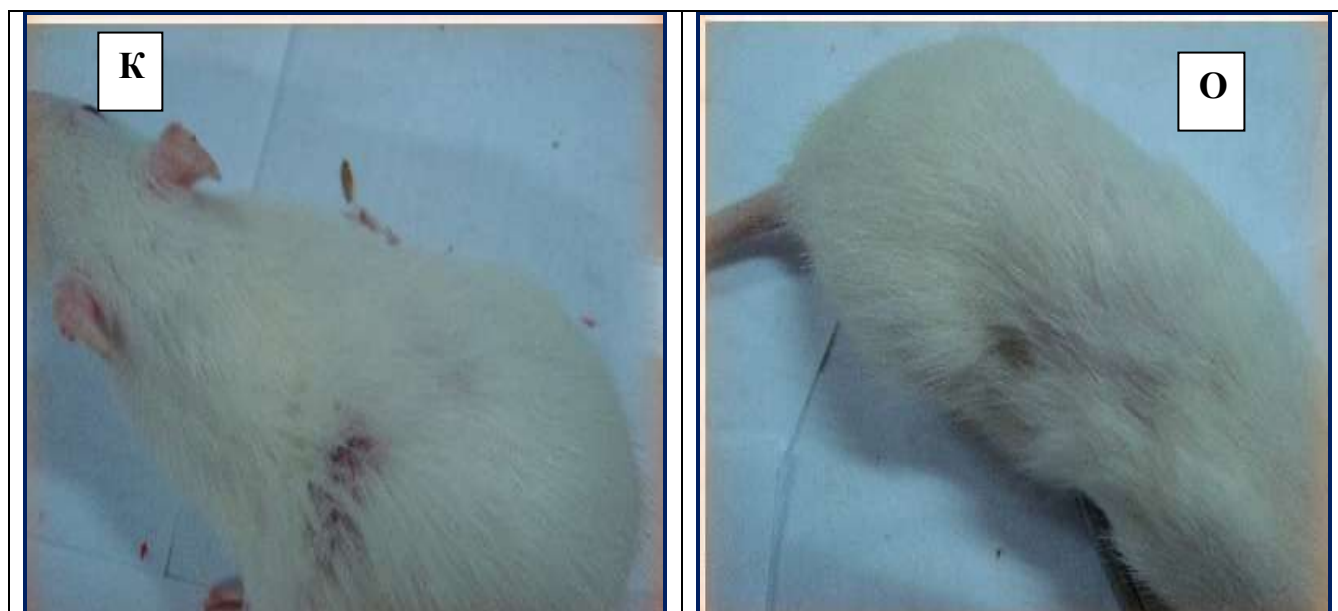


Рисунок 18 – Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 49 сут после травмы

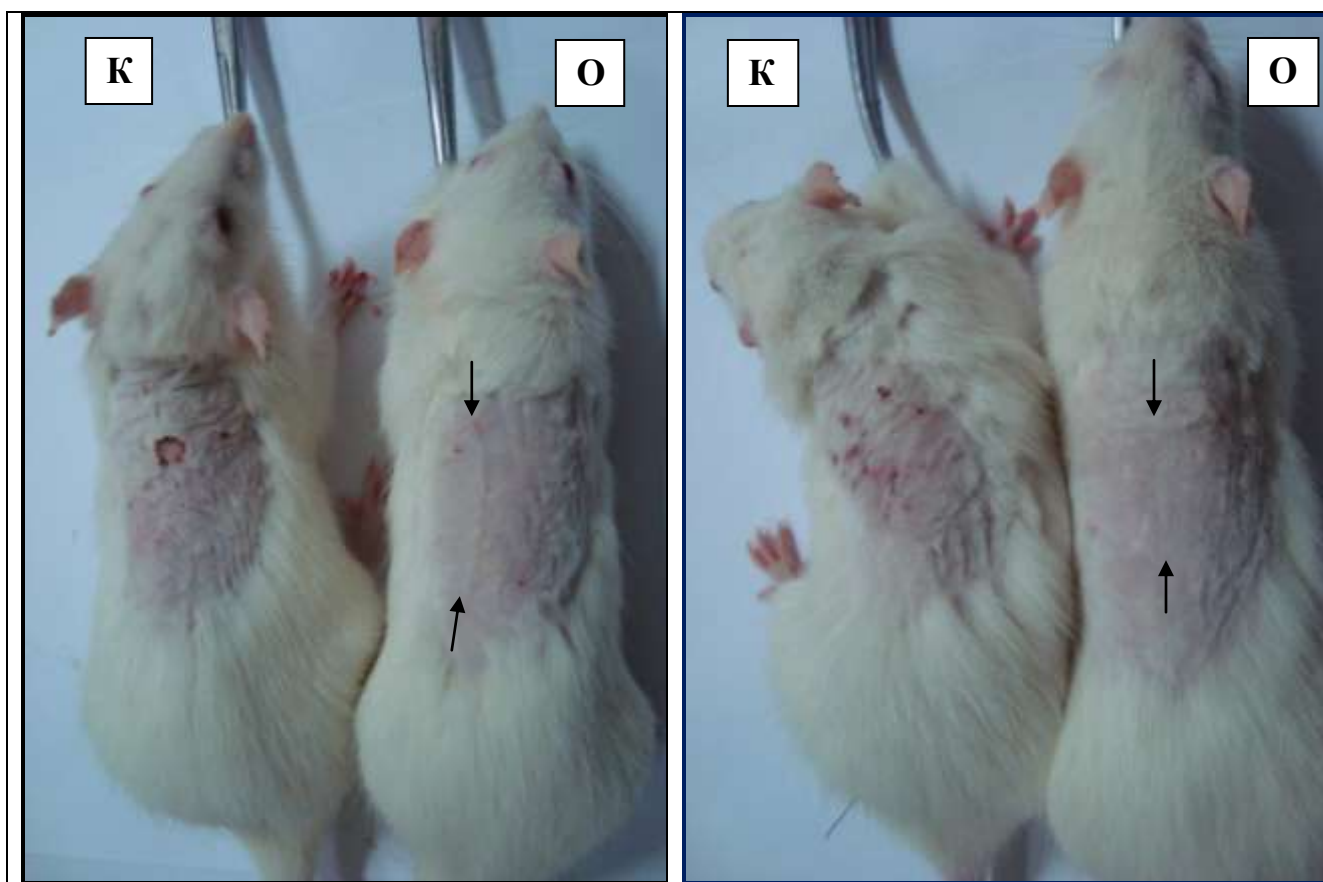


Рисунок 19 – Крысы К - контрольной и О - опытной групп на 62 сут после травмы (К – крысы контрольной группы с множественными трофическими язвами на месте травмы; О – крысы опытной группы с формированием рубца на месте травмы)

В отличие от крыс контрольной группы, у животных опытной группы, получивших местное лечение в виде инъекций вокруг травмированного участка Нормотрофин, отмечали более быстрое восстановление поведенческой активности. На вторые сутки крысы данной группы были активнее, чем контрольные животные, что выражалось в повышении груминга, охотном приеме воды и корма, а также выраженной ответной реакции на хлопок в ладоши.

Отличительной особенностью раневого процесса у животных данной группы являлось наличие незначительного отёка на месте травмы, отсутствие

гиперемии по периметру и сухость некротического пласта. Однако, несмотря на это, скорость заживления травмы в течение первых 14 суток была менее выражена, чем у животных контрольной группы. На 9 сутки площадь травмы составила 7,0 % от общей площади поверхности тела, тогда как в контрольной группе она была - 5,99 %. На 14 сутки травмированный участок опытных крыс составил 5,13 % при 4,89 % у крыс, не подвергшихся лечению. Заживление ожоговых ран у животных опытной группы шло под струпом, по периферии которого отмечалась эпителизация на расстоянии 0,5 см от краёв раны (рис. 16).

Начиная с 21 суток, у животных опытной группы наблюдали увеличение скорости заживления раневого процесса по сравнению с контрольными животными. В эти сроки, площадь травмы у них составила 2,04 % при 3,47 % в контрольной. В последующие сроки также отмечалось прогрессирующее заживление участка травмы у крыс опытной группы (рис. 17, рис. 18). Полное заживление травмированного участка кожи в среднем по группе наступало на 42 - 44 сутки, что на 17 - 18 суток раньше по сравнению с животными контрольной группы (табл. 36). Заживление травмированного участка кожи опытных крыс сопровождалось формированием рубца (рис. 19).

Таблица 36 – Сроки заживления ожоговых ран при лечении Нормотрофином

Группа	Период полного заживления, сут	Разница сроков заживления к контролю, сут	Скорость заживления в сут, %
Контрольная	62,67±6,42	-	1,62±0,17
Опытная	44,60±4,26	- 18	2,46±0,21

Результатами гематологических исследований установлено, что у животных обеих групп до включения их в эксперимент, количественное соотношение эритроцитов и лейкоцитов было одинаковым (табл. 37). Однако

уже на 3 сутки с момента травмы кожи у крыс контрольной группы достоверно снизилось общее количество эритроцитов и увеличилось число лейкоцитов.

Таблица 37 – Показатели крови крыс в динамике при ожоговой травме кожи

Группа	Показатель	Срок исследования, сут							
		Фон	3	9	14	21	35	42	60
Контрольная	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,86 $\pm 0,36$	5,21 $\pm 0,61$	5,52 $\pm 0,13$	5,18 $\pm 0,4$	5,26 $\pm 0,1$	5,25 $\pm 0,3$	5,02 $\pm 0,23$	5,62 $\pm 0,3$
	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,47 $\pm 0,46$	15,77 $\pm 0,13$	15,33 $\pm 0,77$	15,0 $\pm 0,2$	16,23 $\pm 0,14$	16,6 $\pm 0,9$	17,37 $\pm 0,15$	13,8 $\pm 0,42$
Опытная	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,02 $\pm 0,14$	5,77 $\pm 0,16^*$	5,60 $\pm 0,72$	5,57 $\pm 0,7$	5,07 $\pm 0,34$	5,52 $\pm 0,1$	6,69 $\pm 0,4^*$	6,44 $\pm 0,25$
	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,17 $\pm 0,6$	12,37 $\pm 0,8^{**}$	14,47 $\pm 0,71$	13,0 $\pm 0,2$	12,97 $\pm 0,5^*$	12,6 $\pm 0,1^*$	12,34 $\pm 0,36$	11,43 $\pm 0,5^*$

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

На 9 – 14 сут различия по содержанию эритроцитов и лейкоцитов между группами были сохранены.

К 21 суткам отмечали некоторую перестройку организма животных опытной группы, которая сопровождалась снижением количества эритроцитов, по сравнению с контрольными аналогами. Между тем, количество лейкоцитов в крови у животных контрольной группы сохранялось на более высоком уровне.

На 42 сутки эксперимента у крыс опытной группы, происходила стабилизация изучаемых показателей и восстановление их до уровня фоновых, что находились в соответствии с завершением сроков эпителизации и выздоровлением животных.

Восстановление показателей крови контрольных животных до уровня нормы носило несколько запоздалый характер и, их нивелировка с фоновыми значениями также совпала со сроками заживления травмированного участка.

При сопоставлении лейкоцитарной формулы с процессами регенерации травмированных тканей установлено, что в фазу экссудации происходит активация клеток гранулоцитарного ряда (табл. 38). Уже на 3 сут после травмы, у животных, как контрольной, так и опытной группы в крови увеличивалось

количество эозинофилов, причем эозинофилия в начальный посттравматический период была более выраженной в опытной группе, чем контрольной. С 9 по 14 суток происходила нивелировка между группами по изучаемому показателю.

Начиная с 21 сут и до конца экспериментального периода, отмечалась некоторая перестройка в лейкоформуле, что сопровождалось увеличением числа эозинофилов в крови у крыс контрольной группы, тогда как у особей опытной группы количество эозинофилов было достоверно ниже контрольных значений в 1,5 – 3 раза. Кроме того, альтерация тканей, вызванная ожоговой травмой, приводила к изменениям и со стороны клеток нейтрофильного ряда, а именно, начиная с 14 сут после травмы в периферической крови стали появляться юные нейтрофилы и значительно возросло количество палочкоядерных. Наблюдаемая нейтрофилия со сдвигом ядра влево была наиболее выражена у животных контрольной группы.

Сегментоядерные нейтрофилы также подвергались изменениям, уровень которых был ниже исходных значений в течение первых-двух недель в контрольной и опытной группах на 19 и 28 % соответственно.

Начиная с 21 сут, количество сегментоядерных нейтрофилов в контрольной группе снизилось по отношению к исходным величинам на 60,1 %, тогда как у леченных животных их количество несколько повысилось и содержание их было ниже исходных величин на 25,6 %. Установившаяся разница, по содержанию зрелых нейтрофилов между группами сохранялась до 42 суток. Полное восстановление изучаемого показателя до уровня исходных величин в опытной группе отмечалось на 60 сут после травмы, а у контрольных животных их количество продолжало оставаться на низком уровне и отставало от фоновых значений по группе на 22,5 %.

В отношении процентного распределения лимфоцитов в мазках крови было установлено, что у крыс опытной группы, в ходе применения Нормотрофина, происходило уменьшение их содержания относительно фоновых значений. Так, на третьи сутки после травмы, количество лимфоцитов у них

было ниже исходных величин на 17,0 %, тогда как у особей контрольной группы данный показатель не изменялся. Последующие инъекции Нормотрофина под некротический пласт животным опытной группы, приводило к постепенному увеличению у них числа лимфоцитов. В частности, на 14 сутки, их содержание у опытных животных было выше, чем в контроле на 7,4 % при $p \leq 0,01$. У животных контрольной группы данный показатель значительно уменьшился и был ниже исходных величин на 16,7 %. Относительное восстановление числа лимфоцитов до фоновых значений, у леченных животных было отмечено к 28 суткам. В контрольной группе количество лимфоцитов продолжало оставаться на более низком уровне и к концу опытного периода не восстанавливалось до исходных величин.

Повреждение покровных тканей с формированием очага воспаления способствовало активации и клеток – макрофагов, что особенно было выражено в фазу острого воспаления у животных опытной группы. Так, на третьи сутки после травмы содержание числа моноцитов в крови у крыс опытной группы было выше, чем у контрольных животных на 77,7 % при $p \leq 0,01$. Подобное соотношение между моноцитами у животных опытной и контрольной групп сохранялось в лейкоцитарной формуле в течение первых-двух недель. На 21 сутки травмы отмечали, наоборот, резкое увеличение данных клеток у животных контрольной группы, что было выше опытных на 13,5 %. В конце экспериментального периода количество моноцитов крови у животных опытной группы восстановилось до фоновых значений. У крыс контрольной группы их содержание было ниже исходных показателей на 33,3 %, что, на наш взгляд, связано с формированием трофических язв у животных данной группы и истощением организма.

Таблица 38 – Динамика лейкоцитарной формулы крови крыс при термической травме кожи

Срок исследования, сут.	Группа	Показатель					
		Эозинофилы, %	Нейтрофилы			Лимфоциты, %	Моноциты, %
			Юные, %	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %		
Исходные	Контроль	1,80±0,42		2,60±0,14	17,8±2,66	74,2±3,81	3,6±0,90
	Опыт	2,00±0,50		2,20±0,18	17,2±2,61	75,2±2,38	3,40±0,57
3	Контроль	2,80±0,42		6,20±0,42	13,4±0,74	74,0±1,00	3,60±0,57
	Опыт	4,40±0,45		13,6±0,67***	13,2±0,65	62,4±0,74***	6,40±0,57**
9	Контроль	3,2±1,06		13,8±0,60	14,2±1,04	65,0±1,08	3,8±0,45
	Опыт	3,6±0,27		12,6±0,74	13,6±0,64	63,8±3,35	6,4±0,42*
14	Контроль	3,60±0,45	2,60±0,45	11,4±0,76	14,4±0,76	61,8±0,74	6,20±0,50
	Опыт	3,40±0,27	1,60±0,45	11,4±0,67	12,4±0,57	66,4±0,57**	4,80±0,42
21	Контроль	5,20±0,74	5,20±1,08	8,10±0,36	7,10±0,71	66,2±2,01	8,40±0,67
	Опыт	3,80±0,42	1,80±0,22*	4,80±0,42***	12,8±0,65***	69,4±0,76	7,40±0,65
28	Контроль	5,2±0,67	5,8±1,02	8,4±1,12	6,8±0,82	66,2±2,18	7,6±0,27
	Опыт	3,6±0,42*	2,0±0,27*	4,6±0,48*	13,6±0,64***	70,6±1,18	5,6±0,67
35	Контроль	5,40±0,67	9,20±0,42	8,00±0,35	6,80±0,82	67,0±1,06	3,60±0,45
	Опыт	3,40±0,27*	1,80±0,42***	4,60±0,57***	15,2±0,65***	71,0±1,17*	4,00±0,50
42	Контроль	8,20±1,39	5,60±1,04	9,20±0,82	8,40±2,33	65,6±3,13	3,00±1,22
	Опыт	2,60±0,57**	2,60±0,57*	5,20±0,42**	13,8±0,74	71,6±1,30	4,20±0,82
60	Контроль	5,20±0,89	2,00±0,71	14,6±0,91	13,8±1,47	62,0±3,37	2,40±0,82
	Опыт	2,40±0,57*		4,40±0,57**	17,6±1,16	72,4±1,84	3,20±0,96

Примечание: *, **, *** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,01$ и $\leq 0,001$

Таким образом, экспериментально установлено, что применение Нормотрофина при ожоговой травме кожи оказывает положительный эффект на репаративный процесс. В частности использование Нормотрофина препятствует формированию выраженного воспалительного отека на месте травмы, способствует поддержанию гомеостаза и ускоряет процессы регенерации поврежденных тканей.

2.2.5.2 Изучение противоязвенной активности Нормотрофина

Исследования проведены на 18 белых крысах-самцах с исходной массой тела $372,0 \pm 4,16$, из которых по принципу аналогов формировали 3 группы – интактная, контрольная и опытная, по 6 животных в каждой.

Экспериментальные язвы слизистой оболочки желудка (СОЖ) у крыс контрольной и опытной групп моделировали путем перорального введения диклофенака натрия. За сутки до введения ульцерогена животных лишали корма, оставляя при этом доступ к воде. Диклофенак натрия задавали внутрь, с помощью специального металлического зонда, однократно в виде 2,5 % раствора (25 мг/мл) в дозе 62,5 мг/кг массы тела, после чего прекращали их доступ к воде в течение 5 часов. Животные интактной группы были клинически здоровыми и диклофенак натрия им внутрь не задавали, и данная группа использовалась как «фон» для оценки состояния СОЖ. Через 5 часов после воздействия ульцерогена крысам опытной группы с лечебной целью внутримышечно инъектировали Нормотрофин в дозе 0,5 мл/кг. Изучаемое средство применяли трехкратно, один раз в сутки через каждые 48 часов. Животным интактной и контрольной группы аналогично вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия. После проведения первичных плановых процедур крыс допускали к корму и воде.

На 4 и 9 сутки эксперимента по 3 животных из каждой группы декапитировали под эфирным наркозом, извлекали желудки, вскрывали по

малой кривизне, промывали в теплом растворе Рингера-Локка для выявления (язвенно-эрозивных) деструктивных нарушений в слизистой оболочке желудка и проведения измерений. Одновременно у них осуществляли взятие крови для изучения гематологических показателей и вывода лейкоцитарной формулы.

Лечебную эффективность Нормотрофина оценивали путем подсчета количества язв в среднем по группе на одно животное и вывода суммарной площади язв в мм² планиметрическим методом, а также по результатам гематологических исследований на четвертые и девятые сутки после действия ульцерогена.

Проведенные исследования показали, что за время проведения эксперимента, животные интактной группы были подвижны и охотно принимали корм. Взвешиванием установлено увеличение массы тела крыс данной группы на 3,6 % (табл. 39).

Таблица 39 – Масса тела белых крыс при экспериментально-моделированной язве желудка и её изменения под действием Нормотрофина

Группа	Масса тела, г		
	в начале опыта	на 4 сут	на 9 сут
Интактная	372,0±4,16	380,0±7,87	385,3±4,97
Контрольная	372,3±6,23	334,7±13,95*	346,0±11,05*
Опытная	371,7±5,47	358,7±0,82	362,0±7,48

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

При исследовании СОЖ выявлено полное отсутствие язвенно-эрозивных дефектов и кровоизлияний, как на четвертые, так и на девятые сутки эксперимента, что соответствует параметрам нормы для здоровых животных (табл. 40; рис. 20).

Таблица 40 – Эффективность использования Нормотрофина у крыс с язвенно-эрозивными повреждениями слизистой оболочки желудка

Показатель	Группа		
	Интактная	Контрольная	Опытная
4 сут			
Масса желудка без содержимого, г	2,31±0,09	2,88±0,2	2,43±0,11
Количество язв на 1 желудок, шт	0	3,0±0,0	0,67±0,4**
Площадь язв на 1 желудок, мм ²	0	11,5±3,89	0,67±0,41
9 сут			
Масса желудка без содержимого, г	2,36±0,07	3,08±0,2*	2,33±0,13
Количество язв на 1 желудок, шт	0	1,67±0,41	0
Площадь язв на 1 желудок, мм ²	0	4,67±1,78	0

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



Рисунок 20 – Желудок интактной крысы (без видимых изменений)

Показатели гематологического статуса крыс интактной группы (табл. 41), в течение всего экспериментального периода, также находились в пределах референсных значений в соответствии с возрастом и их гендерной принадлежности.

Таблица 41 – Картина крови белых крыс при экспериментальной язве желудка и её изменение под действием Нормотрофина

Показатель		Группа		
		Интактная	Контрольная	Опытная
4 сут (n=6)				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		7,01 $\pm$ 0,17	3,72 $\pm$ 0,21***	4,63 $\pm$ 0,28**
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		9,47 $\pm$ 0,61	16,4 $\pm$ 1,25**	10,83 $\pm$ 0,84
Гемоглобин, г/л		91,2 $\pm$ 1,7	61,0 $\pm$ 1,49**	71,6 $\pm$ 2,14**
СОЭ, мм/час		0,37 $\pm$ 0,08	2,17 $\pm$ 0,20**	1,27 $\pm$ 0,45
Гематокрит, %		52,0 $\pm$ 1,41	67,7 $\pm$ 1,78***	62,0 $\pm$ 1,41***
Лейкоцитарная формула, %				
Эозинофилы		2,50 $\pm$ 0,37	2,67 $\pm$ 0,37	2,67 $\pm$ 0,23
Нейтроф илы	Юные	0,33 $\pm$ 0,23	3,67 $\pm$ 0,46***	2,67 $\pm$ 0,23**
	Палочкоядерные	2,33 $\pm$ 0,46	14,0 $\pm$ 0,69***	20,5 $\pm$ 0,73***
	Сегментоядерные	25,8 $\pm$ 0,87	18,7 $\pm$ 0,97***	16,8 $\pm$ 0,87***
Лимфоциты		66,2 $\pm$ 1,07	58,5 $\pm$ 1,16***	53,7 $\pm$ 1,05***
Моноциты		2,83 $\pm$ 0,89	2,50 $\pm$ 0,24	3,67 $\pm$ 0,67
9 сут (n=3)				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		7,09 $\pm$ 0,23	4,60 $\pm$ 0,1*	5,95 $\pm$ 0,55
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		9,07 $\pm$ 0,29	6,63 $\pm$ 0,4*	8,1 $\pm$ 0,46
Гемоглобин, г/л		99,6 $\pm$ 0,85	83,5 $\pm$ 2,61*	92,8 $\pm$ 4,19
СОЭ, мм/час		0,43 $\pm$ 0,08	4,67 $\pm$ 1,78	1,33 $\pm$ 0,41
Гематокрит, %		48,0 $\pm$ 1,41	38,3 $\pm$ 2,48*	46,3 $\pm$ 1,08
Лейкоцитарная формула, %				
Эозинофилы		2,33 $\pm$ 0,82	2,33 $\pm$ 1,63	2,0 $\pm$ 0,71
Нейтроф илы	Юные	0,33 $\pm$ 0,41	2,0 $\pm$ 0,71	1,67 $\pm$ 1,08
	Палочкоядерные	3,33 $\pm$ 0,41	24,7 $\pm$ 2,16***	15,6 $\pm$ 0,41***
	Сегментоядерные	26,0 $\pm$ 1,41	15,7 $\pm$ 0,41**	21,3 $\pm$ 1,08
Лимфоциты		65,3 $\pm$ 2,16	51,7 $\pm$ 1,78**	55,3 $\pm$ 1,47*
Моноциты		2,67 $\pm$ 0,82	3,67 $\pm$ 1,08	4,0 $\pm$ 0,71

Примечание: *, **, *** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,01$; $\leq 0,001$

В отличие от этого животные контрольной группы, после введения им внутрь диклофенака натрия в течение суток находились в угнетенном состоянии. Взвешиванием животных на четвертые сутки эксперимента установлено достоверное снижение массы тела по группе на 10,1 % (табл. 39). При вскрытии желудка с целью макроскопического исследования СОЖ,

у всех животных выявлено наличие язвенно-эрозивных повреждений (рис. 21). Площадь язв составила $11,5 \pm 3,89 \text{ мм}^2$, а количество деструкций $3 \pm 0,0$ шт. на желудок. Средняя масса желудка была выше, чем у интактных крыс на 24,7%.

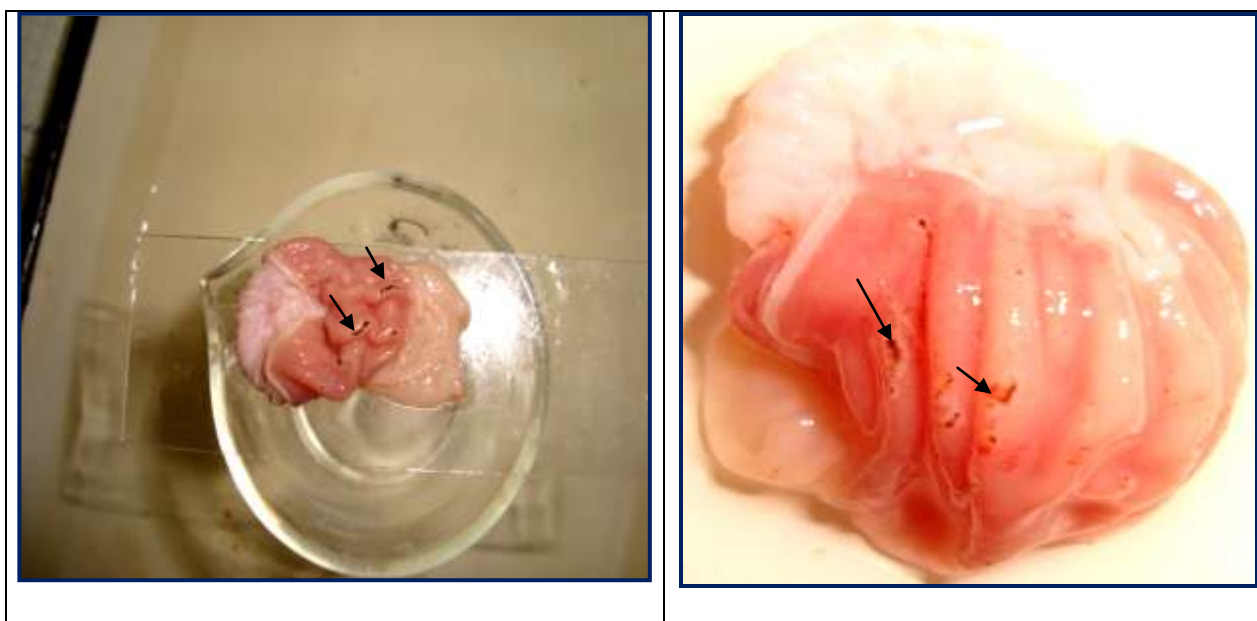


Рисунок 21 – Желудок крысы контрольной группы на 4 сутки опыта, с множественными язвами (стрелками указано наличие язв)

Формирование язв, в слизистой оболочке желудка приводило к изменению картины крови характерной для анемии. В частности, у животных контрольной, по отношению к аналогичным показателям интактной группы, происходило достоверное снижение числа красных кровяных телец и уровня гемоглобина, и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Одновременно, альтерация тканей желудка приводила к лейкоцитозу. Величина гематокрита у контрольных животных была выше, чем у интактных на 30,2 при $p < 0,001$. В лейкоцитарной формуле крыс контрольной группы, в отличие от интактных аналогов отмечали нейтрофилию со сдвигом ядра влево (табл. 41). В то же время, увеличение числа нейтрофилов, сочеталось с достоверным снижением числа

лимфоцитов, и гемограмма была представлена преимущественно большими лимфоцитами.

Животные опытной группы в течение первых суток после воздействия ульцерогена, имели аналогичную с контрольными животными клиническую картину, однако, применение Нормотрофина с лечебной целью приводило к меньшей потере, в их живой массе (табл. 39). Снижение массы тела, по сравнению с аналогичным показателем контрольных животных, было статистически недостоверным и составило 3,5 %. При подсчете количества язв на 4 сутки опыта, в среднем отмечалось по 0,67 штук на 1 желудок, с площадью поражения $0,67 \pm 0,41 \text{ мм}^2$. У одного животного был выявлен дефект СОЖ в виде рубца (рис. 22). Масса желудка в среднем по группе была выше, чем у интактных крыс на 5,1 и ниже аналогичного показателя контрольной группы на 15,6 %.

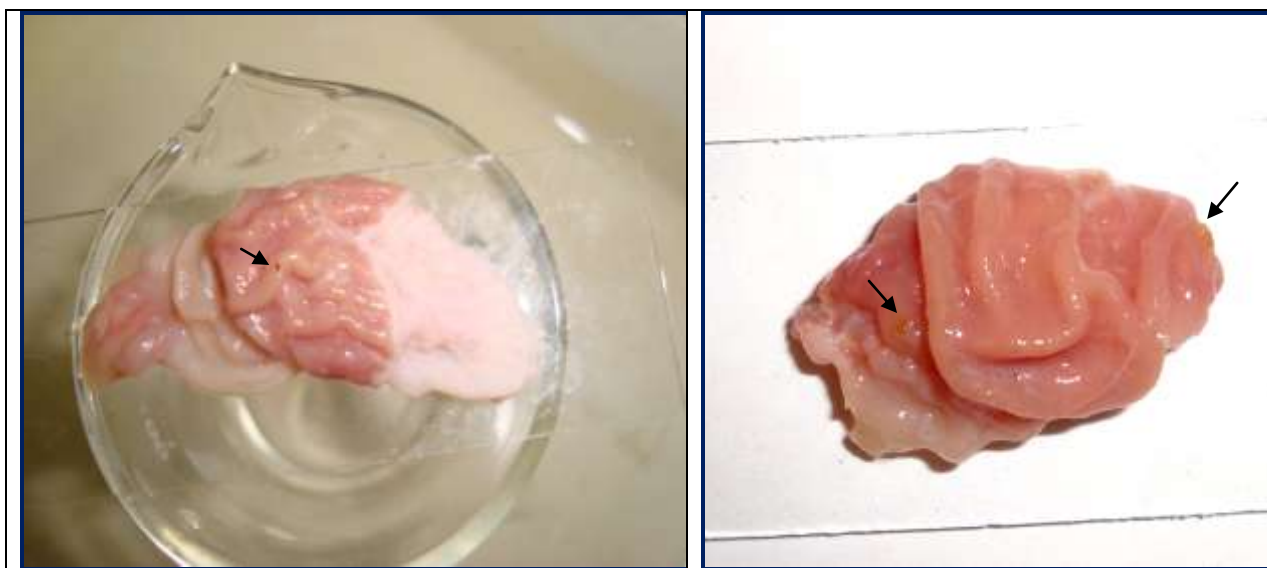


Рисунок 22 – Желудок крысы опытной группы на 4 сут опыта с единичными мелкими язвами (рис. слева) и рубцами (рис. справа)

Изменения, происходившие со стороны гематологических показателей, были идентичны таковым контрольных животных, но отмеченные сдвиги были менее выраженными, за исключением процентного соотношения

некоторых клеток белой крови, где число палочкоядерных нейтрофилов превышало значения интактных и контрольных животных в 8,8 и 1,5 раза соответственно, то есть гемограмма характеризовалась выраженным регенеративным сдвигом (табл. 41). Одновременно происходило уменьшение количества лимфоцитов, чем в сравниваемых группах на 18,9 и 8,2 %.

На 9 сутки эксперимента животные контрольной группы были активны и ничем не отличались по поведенческим реакциям от своих сверстников из остальных групп. Однако, они уступали аналогам из других групп по массе тела, которая была ниже исходных значений на 7,1 % ($P < 0,05$). При вскрытии на СОЖ отмечали наличие мелких язв, но количество их было в 1,2 раза меньше, чем на четвертые сутки и в среднем составляло $1,67 \pm 0,41$ на 1 желудок (рис. 23). Язвы по площади были меньше в 2,46 раза, чем в предыдущий срок исследования и суммарная площадь их составила $4,67 \pm 1,78$ мм² на 1 желудок. Масса желудка была достоверно выше, чем у особей из интактной группы.

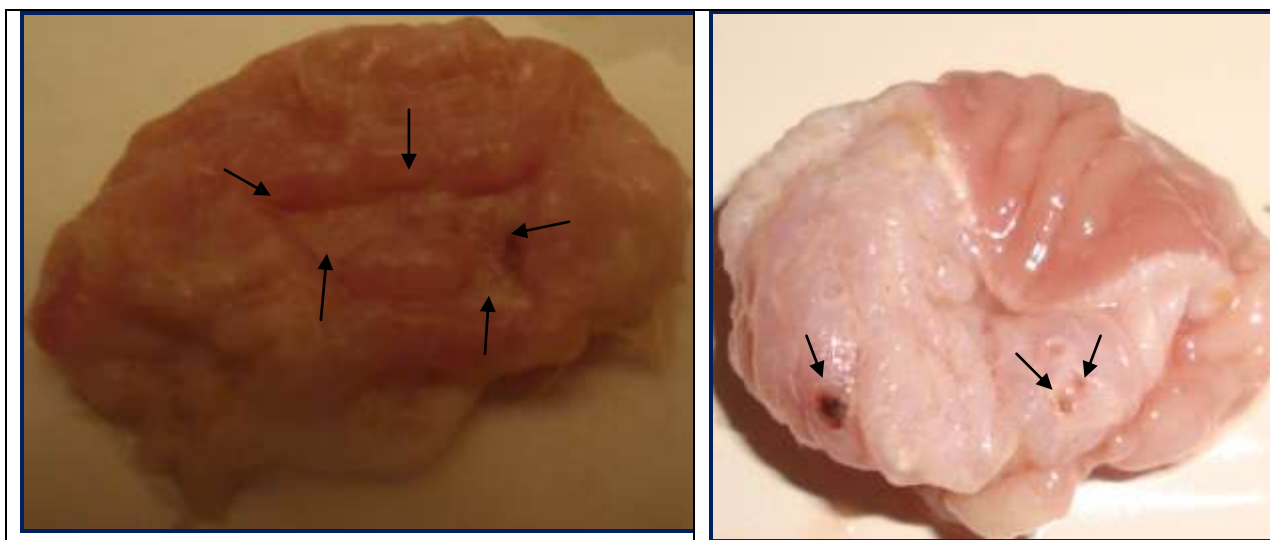


Рисунок 23 – Желудок крысы контрольной группы на 9 сут опыта (стрелками указано наличие язвы слева и рубцы справа)

При изучении гематологических показателей установлено, что уменьшение количества и площади язв в слизистой оболочке желудка приводило и к некоторым изменениям морфологического состава крови крыс данной группы, что сопровождалось незначительным повышением количества эритроцитов и гемоглобина, но их значения, по сравнению с интактной группой продолжали оставаться на достоверно низком уровне при ($P < 0,05$). Скорость оседания эритроцитов повысилась в 2,1 раза, а величина гематокрита наоборот уменьшилась в 1,8 раза, по отношению к предыдущему сроку. Количество лейкоцитов уменьшилось в 2,5 раза, что было достоверно ниже, чем у интактных аналогов на 26,9 %. В лейкоцитарной формуле был отмечен регенеративно-дегенеративный сдвиг нейтрофилов, что характерно для подавления лейкопоза. Количество лимфоцитов продолжало оставаться на достоверно низком уровне, а моноцитов повысилось, чем у интактных животных на 37,4 %.

У опытных крыс на 9 сутки также выявлены потери в массе тела, но данное снижение по отношению к исходной массе было статистически недостоверной. На вид слизистая оболочка выглядела здоровой, язв при этом не обнаружено. Дефекты СОЖ у всех животных представлены рубцами (рис. 24). Регенерировавшие участки тканей едва различимы от здоровых тканей. Средняя масса желудка опытных крыс не отличалась от таковых у интактных животных и была ниже контрольных значений на 24,4 %.

Анализ морфологического состава крови показал, что применение Нормотрофина белым крысам способствовало усилению у них эритропоза, количество эритроцитов при этом было выше, чем в контроле на 29,3 и гемоглобина на 11,3 %. Эти значения были близки к показателям интактных животных и не имели достоверных различий. Скорость оседания эритроцитов крыс данной группы не претерпевала существенных изменений, а величина гематокрита уменьшилась и достигала уровня интактных животных. По содержанию лейкоцитов между опытной и интактной

группами существенных различий не установлено. В гемограмме крыс опытной группы был сохранен регенеративный сдвиг нейтрофилов. Количество лимфоцитов было достоверно ниже, чем у интактных сверстников, но выше, чем у контрольных особей на 7,0 %. Моноцитов было больше, чем в интактной группе на 49,8 %.

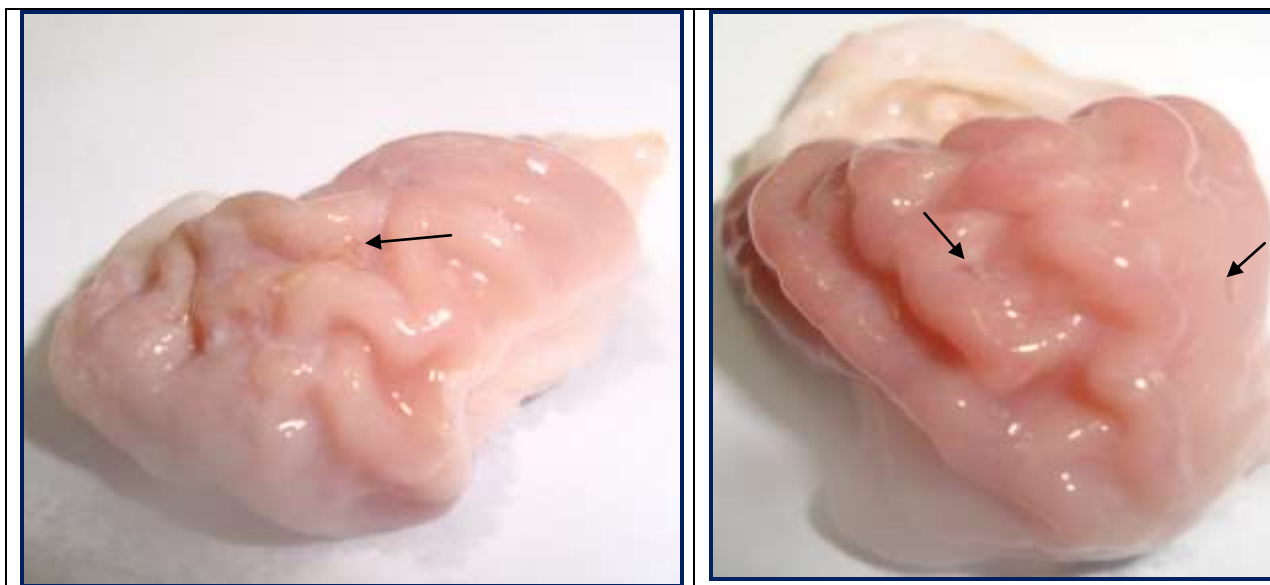


Рисунок 24 – Желудок крысы опытной группы на 9 сутки опыта (стрелками указано формирование рубцов на месте язв)

Таким образом, на модели острой язвы слизистой оболочки желудка у крыс, индуцированной диклофенаком натрия, установлено, что Нормотрофин оказывает выраженное противоязвенное действие, ускоряет процессы регенерации тканей.

2.2.6 Влияние Нормотрофина на организм пушных зверей

2.2.6.1 Воспроизводительная способность самок норок при применении Нормотрофина

Для изучения влияния Нормотрофина на организм пушных зверей были проведены научно-хозяйственные опыты на базе звероводческого хозяйства ЗАО «Бирюли» Высокогорского района Республики Татарстан.

На первом этапе работы с данным видом животных изучали влияние Нормотрофина на воспроизводительную способность самок норок стандартного темно-коричневого типа. Для этих целей были сформированы 2 группы беременных норок, по 10 самок в каждой. Самки первой группы служили контролем и им Нормотрофин не применяли. Животным второй группы Нормотрофин применяли внутримышечно на 18, 21 и 27 сутки после гона. Препарат вводили в область шеи, один раз в сутки в дозе 0,5 мл/кг живой массы.

Воспроизводительную способность самок оценивали по таким показателям как: число благополучно щенившихся самок, пропустовавших самок, общее количество щенков, число щенков на благополучно щенившуюся и основную самку.

Результаты полученных данных приведены в таблице 42, из которой видно, что в контрольной группе из 10 самок пошедших в гон благополучно ощенились 6 особей, тогда как в опытной группе их число было на 10 % выше и составило 7 животных. Из контрольных норок пропустовали 3 самки. В отличие от этого в опытной группе из общего числа норок пропустовали 2 самки, что ниже показателей контрольной группы на 10 %. Неблагополучные роды были зарегистрированы у одной самки из каждой группы.

Таблица 42 – Воспроизводительная способность самок норок при применении Нормотрофина

Показатель		Группа	
		Контрольная	Опытная
Количество самок пошедших в гон		10	10
Благополучно ощенилось	самок	6,0	7,0
	%	60,0	70,0
Пропустовало самок	норок	3,0	2,0
	%	30,0	20,0
Неблагополучные роды		1,0	1,0
Получено щенков всего		38,0	49,0
Выход щенков на благополучно щенившуюся самку		6,3±0,78	7,0±0,75
Выход щенков на основную самку		3,8	4,9

Плодовитость самок опытной группы, которым применяли Нормотрофин, была выше и в целом по группе получено 49 щенков против 38 в контроле. Выход молодняка на благополучно щенившуюся самку в контроле составил 6,3 щенка, а в опытной группе - 7,0, что выше на 11,1 %. На основную самку контрольной группы получено 3,8 щенков, тогда как в опытной группе их выход был больше на 1,1 животное и в целом по группе составил 4,9.

Таким образом, результатами проведенных исследований установлено, что применение Нормотрофина повышает воспроизводительную способность самок норок, что выражается в увеличении выхода щенков на основную самку и уменьшении числа пропустовавших самок.

2.2.6.2 Влияние Нормотрофина на темпы роста, сохранность и качество шкурной продукции молодняка норок с признаками постнатальной незрелости

Второй этап исследований был направлен на выявление влияния испытуемого средства на скорость и интенсивность роста молодняка норок при гипотрофии, а также на сохранность и качество их шкурок.

Для эксперимента был отобран молодняк норок обоего пола, в возрасте 40 суток, с разным уровнем физиологического развития. Всего было сформировано 3 группы, по 16 животных в каждой. Первая группа состояла из нормально развитых щенков, а во вторую и третью группы был распределен молодняк с признаками постнатальной незрелости. При формировании групп, провели их взвешивание, после чего всем им подкожно имплантировали по одной грануле Мелапола. Таким образом, первая и вторая группа животных служили контролем и получали только Мелапол. Молодняку третьей группы в день имплантации Мелапола, кроме того, внутримышечно инъектировали фитобиотик Нормотрофин в дозе 0,5 мл на одного щенка. Повторные инъекции изучаемого средства зверям данной группы делали на 3-и и 10 сутки эксперимента, в дозах 0,5 и 0,2 мл соответственно.

Эффективность применения Нормотрофина оценивали по скорости (абсолютный прирост) и интенсивности (относительный прирост) роста молодняка на 10, 30 и 116 сутки после последней его инъекции. Кроме того, критерием оценки служили такие показатели как сохранность животных по группам к моменту убоя, а также товарные качества их шкурок.

Для определения относительного прироста массы тела использовали формулу Броди.

$$B = \frac{W_t - W_o}{0,5 (W_t + W_o)} \times 100, \text{ где}$$

B – относительный прирост массы тела; W_t – масса тела в конце опыта; W_o – масса тела в начале опыта.

Эксперимент завершали убоем всего подопытного поголовья зверей. Убой норок проводили внутримышечной инъекцией 2 %-го водного раствора дитилина в дозе 0,2 мл на 1 голову. Животных, согласно их принадлежности к контрольной или опытной группе, бирковали цветными нитками и отправляли на съемку шкурок. Сортировку шкурок, с учетом качества

волосяного покрова и описанием дефектов, осуществляли комиссионно с участием специалистов зверофермы в соответствии с ГОСТом 27769-88 «Шкурки норки клеточного разведения невыделанные».

В ЗАО «Бирюли» молодняк норок отсаживают от матерей в возрасте 40 суток. Отсадку норчат проводят всем пометом и рассаживают молодняк по два щенка в одну клетку.

Необходимо отметить, что опытная группа была сформирована из норчат с заведомо низкими показателями массы тела. Самцы данной группы уступали по живой массе своим сверстникам из первой и второй контрольной группы на 262,0 и 27,0 г, а самки - 218,0 и 185,7 г соответственно (табл. 43).

Таблица 43 – Динамика изменения массы тела молодняка норок, г

Группа	Пол	Срок исследования, сут			
		фон	10	30	116
1 контрольная	самцы	600,3±18,7	987,5±29,88	1900,0±28,6	2442,9±51,9
	самки	493,5±21,4	737,5±8,75	1357,1±74,0	1575,0±33,5
2 контрольная	самцы	365,7±17,4	440,0±27,39	1275,0±71,45	1475,0±72,6*
	самки	461,2±19,5	650,0±34,64	1083,3±71,6*	1433,0±131,7
3 опытная	самцы	338,3±23,2	760,0±30,23	1240,0±98,38	2040,0±178,9
	самки	275,5±14,5	625,0±83,3	1175,0±98,6	1250,0±70,7*

Примечание: * $p < 0,05$ – по отношению к показателям 1 контрольной группы

Результатами последующих исследований установлено, что звери первой группы (нормотрофики) оставались лидерами по привесам, и они имели более высокую живую массу на всем протяжении опытного периода. На 10 сутки эксперимента масса самцов данной группы была выше исходных значений на 387,2, а у самок – 244,0 г, на 30 сутки – 1299,7 и 863,6 г соответственно. В день убоя, при сопоставлении с фоновыми значениями абсолютный прирост живой массы у самцов составил 1842,6, а у самок 1081,5 г. Во 2 контрольной группе в конце эксперимента абсолютный прирост самцов составил 1109,3 а самок – 971,8 г. В 3 опытной группе – 1701,7 – 974,5 г соответственно.

При сравнении массы тела между второй контрольной и третьей опытной группами, сформированные из числа гипотрофиков, изучаемые показатели были не равнозначными, и в зависимости от гендерной принадлежности по живой массе лидировали норки то второй, то третьей группы. В то же время необходимо отметить, что вмешательство препаратом в организм щенков 3 опытной группы привело к увеличению показателей живой массы. Особенно наглядно прослеживается данная закономерность при анализе показателей абсолютного и относительного прироста массы тела (табл. 44).

Таблица 44 – Влияние Нормотрофина на скорость и интенсивность роста молодняка норок

Показатель	Группа					
	1 - контрольная		2 – контрольная		3 – опытная	
Пол животного	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Масса тела в начале опыта, г	600,3 ±18,7	493,5 ±21,4	365,7 ±17,4*	461,2 ±19,5	338,3 ±23,2*	275,5 ±14,5*
Масса тела в конце опыта, г	2442,9± 51,95	1575,0 ±33,5	1475,0 ±72,65*	1433,0 ±131,7	2040,0± 178,9	1250,0 ±70,71*
Абсолютный прирост живой массы за период, г	1842,6	1081,5	1109,3	971,8	1701,7	974,5
Относительный прирост живой массы за период, %	121,0	104,6	120,5	102,6	143,1	127,8

Примечание: * $p < 0,05$ – по отношению к показателям 1 контрольной группы

Как видно из таблицы, самцы опытной группы несмотря на отставание от аналогов 2 контрольной группы на 8,1 %, по показателям массы тела в начале эксперимента, после применения им Нормотрофина быстрее прибавляли в весе и в конце опыта опережали своих контрольных сверстников на 38,3%. Абсолютный прирост опытных щенков за весь период выращивания составил 1701,7 г, при 1109,3 у контрольных. Относительный

прирост у них также был выше и находился на уровне 143,1 % при 120,5 % в группе гипотрофиков без терапевтического вмешательства.

У самок опытной группы, показатели абсолютного прироста массы тела после применения им Нормотрофина были сопоставимы с таковыми самок 2 контрольной группы. А показатель относительного прироста в конце экспериментального периода был выше аналогичного показателя сравниваемой группы на 25,2 %.

При оценке влияния Нормотрофина на сохранность молодняка норок было установлено, что Нормотрофин предохраняет щенков от гибели (табл. 45).

Из таблицы видно, что основной отход молодняка в 3 опытной группе приходится на 10 сутки после последней инъекции Нормотрофина, тогда как во 2 контрольной группе за тот же период пало в 2 раза больше зверей. В ходе

Таблица 45 - Влияние Нормотрофина на сохранность молодняка норок

Группа	Количество животных в опыте				Количество павших животных	Сохранность по группе, %
	в начале опыта	10 сут	30 сут	116 сут		
1	16	16	16	16	0	100,0
2	16	12	10	10	6	62,5
3	16	14	14	13	3	81,25

выполнения работы в последующие сроки не было зарегистрировано ни одного случая падежа подопытных животных в данной группе, тогда как во 2 контрольной группе пали еще 2 щенка. В 1 контрольной группе, за весь период опыта, не было зарегистрировано ни одного случая выбытия животных по причине их гибели, и сохранность норок здесь оказалась на уровне 100 %. Промежуточное положение по сохранности заняла 3 группа

животных, которым применяли Нормотрофин. В данной группе выбыло 3 щенка, и Нормотрофин обеспечил сохранность 81,25 %. Самая низкая сохранность отмечена во 2 контрольной группе, где пало 6 животных, и сохранность составила 62,5 %.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин не оказывает отрицательного влияния на организм молодняка норок, а напротив, стимулирует рост и развитие, повышает сохранность.

При проведении промеров туловища было установлено, что среди исследуемых групп, наибольшую длину туловища и обхват груди за лопатками имели самцы и самки молодняка норок первой контрольной группы, сформированных из нормально развитых животных (табл. 46). На втором месте по изучаемым показателям находились самцы третьей опытной и самки второй контрольной групп. В то же время, несмотря на то, что самцы третьей опытной группы в день убоя незначительно уступали по показателям живой массы своим сверстникам из первой контрольной группы, показатели длины туловища у них были близки по значениям. Наименьшая длина туловища и показатели обхвата груди были зарегистрированы у самцов третьей опытной и самок второй контрольной групп при $p \leq 0,05$.

Таблица 46 – Масса и промеры тела подопытных зверей в день убоя

Группа	Пол	Масса тела, г	Длина туловища, см	Обхват груди за лопатками, см
1 - контрольная	самцы	2442,9±51,95	47,29±0,65	26,4±0,62
	самки	1575,0±33,5	42±0,53	23,25±0,48
2 - контрольная	самцы	1475,0±72,65*	38,75±0,87*	22,3±0,73*
	самки	1433,0±131,7	39,0±0,63*	22,7±0,46
3 - опытная	самцы	2040,0±178,9	46,8±1,64	23,2±0,89*
	самки	1250,0±70,71*	33,5±0,71*	20,5±0,71*

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

Основная роль в пушном звероводстве отводится получению конкурентоспособной шкурной продукции.

О положительном влиянии Нормотрофина на качество пушнины свидетельствуют проведенные нами исследования. Так, при оценке зверей по качеству волосяного покрова установлено, что у 92,3 % норок опытной группы волосяной покров достиг полного развития, тогда как у первой контрольной группы 18,75 % животных имели кожную ткань с признаками линьки («синева»), а во второй контрольной группе аналогичные нарушения выявлены у 60 % зверей.

При определении площади шкурок установлено, что наибольшую площадь имели шкурки, полученные от самцов-нормотрофиков ($12,7 \pm 1,15$ дм²) (табл. 47). Несколько уступали им шкуры, полученные от самцов опытной группы. Площадь их шкурок составила ($11,7 \pm 0,61$ дм²), т.е. ниже, чем у самцов с нормально развитыми показателями экстерьера на 7,9 % и выше, чем у сверстников из второй контрольной группы на 7,3 %. Среди самок, наибольшая площадь шкур была зарегистрирована у норок опытной группы, которым применяли Нормотрофин ($10,9 \pm 0,76$ дм²). Рассматриваемый показатель у них был выше, чем у аналогов из первой контрольной группы на 11,2 и второй контрольной группы на 13,5 % соответственно.

Таблица 47 – Влияние Нормотрофина на площадь пушно-мехового сырья

Группа	Пол животного	Длина шкурки, см	Ширина шкурки, см	Площадь шкурки, дм ²
1- контрольная	самцы	$65,0 \pm 3,33$	$9,65 \pm 0,15$	$12,5 \pm 1,15$
	самки	$57,3 \pm 2,6$	$8,5 \pm 0,12$	$9,7 \pm 1,14$
2- контрольная	самцы	$60,4 \pm 3,18$	$9,0 \pm 0,15^*$	$10,9 \pm 0,92$
	самки	$57,2 \pm 2,41$	$8,4 \pm 0,10$	$9,6 \pm 0,54$
3- опытная	самцы	$62,5 \pm 2,71$	$9,3 \pm 0,12$	$11,7 \pm 0,61$
	самки	$61,0 \pm 2,12$	$9,0 \pm 0,20^*$	$10,9 \pm 0,76$

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

По результатам сортировки шкурок самцов, процент шкур особо крупного размера составлял в первой контрольной группе 50, во второй контрольной 28,6, а в опытной 33,3 % соответственно (табл. 48). К разряду

крупных шкурок было отнесено по 50 % сырья, полученного от самцов 1 контрольной и опытной групп, и 42,8 % шкур животных 2 контрольной группы. Сырье, полученное от самок всех трех групп, также отнесено к разряду крупных. Шкурок же среднего размера в опытной группе оказалось 16,7 %, тогда как во 2 контрольной их количество составило 28,6 % .

Таблица 48 – Влияние Нормотрофина на размер шкурок

Группа	Пол животного	Сырье			
		Особо крупное, %	Крупное, %	Среднее, %	Мелкое, %
1- контрольная	самцы	50,0	50,0	-	-
	самки	-	100,0	-	-
2- контрольная	самцы	28,6	42,8	28,6	-
	самки	-	100,0	-	-
3- опытная	самцы	33,3	50,0	16,7	-
	самки	-	100,0	-	-

По результатам данных исследований можно сделать заключение, что применение Нормотрофина щенкам норок с признаками постнатальной незрелости ускоряет созревание меха, уменьшает показатели дефектности шкурок, улучшая тем самым товарные свойства меха. Инъекции Нормотрофина повышают сортировочные показатели шкурок, способствуют большему выходу, чем у аналогов крупных шкурок.

2.2.7 Влияние Нормотрофина на организм свиней

2.2.7.1 Воспроизводительная способность свиноматок и качество приплода при применении Нормотрофина

Научно-хозяйственный опыт проводили на базе свинокомплекса КФХ «Пашков Сергей Игоревич» Верхнеуслонского района Республики Татарстан.

Для проведения эксперимента были отобраны десять супоросных свиноматок крупной белой породы, находившихся на втором месяце беременности. Животные были распределены в 2 группы, по принципу аналогов (контрольная и опытная), по 5 особей в каждой. Свиноматкам контрольной группы за 60, 30, 15 суток до родов и в день опороса вводили внутримышечно тетрагидровит в дозе 5,0 мл на одно животное, а животные опытной группы витаминный комплекс не получали и им аналогично применяли фитобиотик Нормотрофин.

Свиньи содержались в индивидуальных станках и обслуживались одними и теми же операторами. При проведении эксперимента придерживались плана ветеринарных мероприятий, разработанных на комплексе. Схема проведения опыта была согласована с зооветеринарными специалистами хозяйства.

Воспроизводительную способность свиноматок, стимулированных Нормотрофином, оценивали по количеству поросят в помете и их живой массе в день опороса. Для оценки качества полученного приплода изучали параметры роста (масса тела и среднесуточный прирост) и интерьерные показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и общего белка) поросят к моменту отъема их от матерей (21 сутки). Учитывали сохранность путем индивидуального учета родившихся и павших поросят к моменту отъема.

Проведенными исследованиями установлено, что стимуляция супоросных свиноматок Нормотрофином не оказывает существенного влияния на их плодовитость (табл. 49). В обеих группах получено по 10 поросят от каждой свиноматки. Однако необходимо отметить, что молодняк, полученный от свиноматок опытной группы, отличался более высокими показателями массы тела при рождении. Средняя масса тела поросят, полученных от опытных маток, оказалась достоверно выше, чем у сверстников из контрольной группы на 22,4 %. Дальнейшими

исследованиями установлено, что они обладали относительно высокой энергией роста, лучше развивались и к отъему достигли массы тела 6,79 кг ($p \leq 0,001$), что превышал показатели контрольных животных на 15,9 %. Среднесуточный прирост массы тела за период наблюдений составил по опытной группе 237,7 г, а по контрольной группе 211,1 г.

Таблица 49 - Репродуктивные качества свиноматок при применении Нормотрофина

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Плодовитость	10,0±1,0	10,2±0,74
Крупноплодность, кг	1,47±0,04	1,80±0,04**
Масса поросят при отъеме, кг	5,86±0,12	6,79±0,08**
Среднесуточный прирост, г	211,1±7,18	237,7±3,19*
Пало поросят до отъема	4	1
Сохранность к отъему, %	92,0	98,0

Примечание: *,** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,001$.

Поросята, полученные от стимулированных свиноматок, оказались и более жизнеспособными. От рождения и до отъема (21 сут) в опытной группе пал один поросенок, тогда как из контрольной группы по той же причине выбыло 4 животных. Сохранность молодняка, таким образом, по опытной группе составил 98, а по контрольной – 92 %.

В ходе опыта, для объективной оценки физиологического статуса формирующегося молодняка, были изучены гематологические показатели поросят при отъеме их от матерей.

При анализе гематологических показателей установлено, что количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в крови у животных обеих групп находилось в пределах физиологической нормы (табл. 50). Однако, поросята-сосуны, полученные от свиноматок, стимулированных Нормотрофином, достоверно отличались от своих сверстников из контрольной группы по содержанию в крови эритроцитов. Достоверно выше

было у них и наличие гемоглобина. По содержанию лейкоцитов различий между группами не выявлено.

Анализируя полученные данные по определению общего белка в сыворотке крови поросят, следует отметить, что Нормотрофин активизирует белковый обмен. В частности, молодняк, полученный от стимулированных свиноматок, отличался более высоким содержанием общего белка в сыворотке крови по сравнению с животными контрольной группы.

Таблица 50 - Гематологические показатели поросят при отъеме от матери (n=10)

Группа	Показатель			
	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Общий белок, г/л
Контрольная	$5,3 \pm 0,1$	$15,0 \pm 0,21$	$92,2 \pm 1,82$	$58,2 \pm 1,0$
Опытная	$6,1 \pm 0,1^{**}$	$14,8 \pm 0,22$	$101,6 \pm 1,83^*$	$63,4 \pm 1,04^*$

Примечание: *,** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,01$; $\leq 0,001$

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что применение Нормотрофина супоросным свиноматкам способствует рождению более крупных поросят с высокими жизненными показателями организма.

2.2.7.2 Влияние Нормотрофина на развитие и сохранность поросят-сосунов

Для подтверждения ростостимулирующих свойств Нормотрофина, установленной предварительными опытами на крысах, была проведена серия опытов на поросятах разных половозрастных групп. В первой серии опытов было использовано 12 поросят-сосунов, суточного возраста, распределенных

в 2 группы по принципу аналогов, по 6 животных в каждой. Поросята находились в одном станке с матерью.

Согласно схеме, поросётам контрольной группы на 3 и 10 сутки после рождения для профилактики анемии внутримышечно вводили тетрагидровит и железосодержащий препарат урсоферран -100. Поросётам опытной группы в те же сроки также применяли вышеуказанные препараты и, кроме того они получали внутримышечно Нормотрофин, один раз в сутки в дозах 0,5; 1,0 и 1,0 мл на одно животное. Отъем поросят от матери производили в возрасте 21 суток. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Динамика массы тела поросят-сосунов при применении Нормотрофина

Группа	Количество поросят в опыте		Масса тела, кг		Среднесуточный прирост, г	Сохранность, %
	в начале	в конце	в начале опыта	в конце опыта		
Контрольная	6	5	1,85±0,06	5,24±0,38	170	83,3
Опытная	6	6	1,83±0,05	5,88±0,43	202	100,0

Из таблицы видно, что при отъеме поросят от матери, масса тела молодняка опытной группы была выше, чем у контрольных аналогов на 12,2 %. Показатели среднесуточного прироста массы тела составили у опытных животных 202,0 г, при 170,0 г у контрольных.

На 9–10 сут жизни у трёх поросят контрольной группы регистрировали расстройство желудочно-кишечного тракта, сопровождавшиеся водянистыми испражнениями цвета белой глины со специфическим запахом. Были предприняты меры, направленные на лечение заболевшего поголовья молодняка. Больным поросётам было решено провести антибиотикотерапию с применением препарата Тилозин 50, согласно инструкции. Несмотря на предпринятые меры, одно животное из данной группы пало. При

патологоанатомическом вскрытии был поставлен диагноз гастроэнтерит. Сохранность поросят в данной группе составила 83,3 %.

В отличие от этого, в опытной группе, где применяли Нормотрофин, не было зарегистрировано ни одного случая возникновения патологий желудочно-кишечного тракта. Разработанное средство обеспечило 100 % сохранность поголовья молодняка.

Таблица 52 – Гематологические показатели поросят-сосунов при применении Нормотрофина

Группа	Показатель		
	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гемоглобин, г/л
	Фон		
Контрольная	4,97±0,15	13,0±0,69	82,3±0,88
Опытная	4,95±0,13	12,8±0,66	82,3±1,32
	21 сут		
Контрольная	5,52±0,11	15,0±0,81	95,6±2,39
Опытная	6,07±0,15*	14,5±0,23	104,0±1,96*

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

При оценке влияния Нормотрофина на состав крови наблюдали усиление эритропоэза, с достоверным повышением по отношению к аналогичным показателям контрольных животных, числа красных кровяных телец и уровня гемоглобина (табл. 52). Количество лейкоцитов увеличилось в обеих группах и достоверных различий по их содержанию не выявлено.

Таким образом, полученные результаты показали, что применение Нормотрофина поросятам подсосного периода стимулирует эритропоэз, повышает сохранность молодняка и способствует увеличению привесов на 12,2 % по сравнению с контролем.

2.2.7.3 Оценка эффективности тимоллизата и Нормотрофина при гипотрофии поросят

В данной серии опытов была дана оценка фармакологической активности Нормотрофина в сравнительном плане.

В качестве биогенных стимуляторов были использованы тканевой препарат тимоллизат, приготовленный из тимуса бычков по методике М.П. Тушнова и растительное средство Нормотрофин.

Объектом исследования служили 15 поросят-гипотрофиков месячного возраста, крупной белой породы с исходной массой тела $4,90 \pm 0,10$ кг. Животные были разделены на 3 группы по принципу аналогов (одна контрольная и две опытные) по 5 поросят в каждой.

Животным первой опытной группы подкожно вводили тимоллизат по 15 мг полипептидов на кг массы тела, двукратно, на 1 и 7 сутки эксперимента. Второй опытной группе внутримышечно инъецировали Нормотрофин, четырехкратно, через каждые 48 часов, в дозе 1,5 мл на животное, т.е. на 1, 3, 5 и 7 сутки эксперимента. Контрольные животные, аналогично второй опытной группе, внутримышечно получали стерильный изотонический раствор хлорида натрия.

Оценку эффективности сравниваемых препаратов проводили по результатам взвешиваний, учета сохранности и по результатам гематологических исследований в динамике.

Результатами взвешиваний установлено, что поросята опытных групп отличались относительно высокой энергией роста по отношению к контрольным животным (табл. 53).

Так, на 14 сутки эксперимента масса тела поросят при стимуляции тимоллизатом составила $7,35 \pm 0,32$ кг, а во второй группе с применением Нормотрофина - $7,26 \pm 0,18$ кг, при $6,75 \pm 0,17$ кг в контроле. За две недели опыта, показатель среднесуточного прироста в группе, где применяли

тимоллизат, составил 166,4 г, во второй опытной группе – 168,6, что было незначительно выше аналогичного показателя поросят контрольной группы.

Таблица 53 – Влияние тимоллизата и Нормотрофина на показатели массы тела поросят - гипотрофиков

Показатель	Группа		
	1 - Контрольная	2 - Тимоллизат	3 - Нормотрофин
Масса тела, г	Фон (n=5)		
	4,92±0,15	4,88±0,21	4,90±0,1
14 сут (n=5)			
Масса тела, г	6,75±0,17	7,35±0,32	7,26±0,18
Среднесуточный прирост за период, г	158,2±15,57	166,4±15,47	168,6±8,32
30 сут (n=5)			
Масса тела, г	9,54±0,28	11,64±0,15*	11,56±0,14*
Среднесуточный прирост за период, г	154±6,20	225,4±5,0*	222,0±4,85*
Сохранность, %	100,0	100,0	100,0

Примечание: * - уровень достоверности различия $p \leq 0,01$

К концу опытного периода (30 сут), масса тела молодняка оцениваемых групп была достоверно выше, чем у аналогов из контрольной группы. На данный срок, поросята первой опытной группы достигли массы тела 11,64±0,15, второй - 11,56±0,14 кг, что выше, чем у особей из контрольной группы (9,54±0,28) на 22,0 - 21,2 % соответственно. Среднесуточный прирост у первой опытной группы находился на уровне 225,4±5,0 ($p \leq 0,01$), а у второй - 222,0±4,85 ($p \leq 0,01$), при 154,0±6,2 г в контроле.

В ходе эксперимента выбывших животных по причине падежа не выявлено ни в одной из групп и сохранность молодняка по всем группам составила 100 %.

В начале опыта, при оценке влияния препаратов на гематологические показатели достоверных различий между группами по морфологическому составу крови, а также по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и гематокриту не установлено (табл. 54).

Таблица 54 – Гематологические показатели поросят - гипотрофиков при применении тимолизата и Нормотрофина

Показатели	Группы		
	контрольная	1 - опытная	2 - опытная
Фон			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,90±0,13	4,95±0,11	4,86±0,15
Лейкоциты, $10^9/л$	6,86±0,11	6,70±0,14	6,86±0,12
Гемоглобин, г/л	48,8±1,14	49,2±1,82	48,4±1,30
СОЭ, мм/час	8,40±0,27	8,20±0,66	8,20±0,42
Гематокрит	57,4±0,97	56,8±1,52	57,2±1,52
14 сут			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,09±0,09	5,32±0,14	5,22±0,19
Лейкоциты, $10^9/л$	8,96±0,30	8,92±0,18	9,10±0,24
Гемоглобин, г/л	51,2±2,23	53,2±1,14	52,8±1,14
СОЭ, мм/час	7,40±0,45	6,0±0,35*	6,20±0,42
Гематокрит, %	57,2±1,08	53,6±1,04*	52,8±0,89*
30 сут			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,00±0,10	5,85±0,07***	5,89±0,09***
Лейкоциты, $10^9/л$	9,5±0,28	11,0±0,25***	11,1±0,14***
Гемоглобин, г/л	76,0±1,87	92,4±1,92***	91,4±1,30***
СОЭ, мм/час	7,6±0,27	5,8±0,42**	5,60±0,27**
Гематокрит, %	53,4±2,08	47,8±0,89*	46,4±0,46*

Примечание: *, **, *** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,01$; $\leq 0,001$

На 14 сутки эксперимента у контрольных и опытных животных отмечали усиление гемопоэза, которое приводило к повышению количества красных и белых кровяных телец, увеличивало содержание гемоглобина, но разница между группами была не достоверной. В то же время необходимо отметить, что в опытных группах показатели СОЭ и гематокрита претерпели существенные изменения и их значения были достоверно ниже, чем у контрольных особей.

Выраженная лабильность крови поросят опытных групп была отмечена на 30 сутки эксперимента. Реакция органов кроветворения сопровождалась статистически достоверным увеличением количества эритроцитов, лейкоцитов и показателей гемоглобина.

Кроме того, нашими исследованиями установлено наличие таких общих свойств в изучаемых препаратах, как их способность снижать показатели СОЭ и гематокрита, значения которых в конце эксперимента были достоверно ниже, чем у аналогов из контрольной группы.

При анализе лейкоцитарной формулы (табл. 55), в её структуре, в начале опыта, различий между исследуемыми группами не установлено. Между тем, инъекции поросётам второй опытной группы тимоллизата и третьей опытной группы растительного средства Нормотрофина сопровождались некоторыми сдвигами в содержании отдельных видов клеток белой крови.

Так, на 14 сутки эксперимента наблюдали базофилопению в первой и третьей исследуемых группах, тогда как, во второй группе их цифровые значения соответствовали фоновым значениям. Количество эозинофилов, по отношению к исходным показателям, так же было снижено, причем, во всех без исключения группах. При подсчете числа нейтрофилов установлено, что в мазках крови поросят контрольной группы преобладают преимущественно незрелые формы, тогда как у молодняка, обеих опытных групп, в лейкограмме наблюдали достоверное их снижение. Количество лимфоцитов имело определенную тенденцию к повышению во всех исследуемых группах, а число моноцитов продолжало оставаться на прежнем уровне.

Наиболее выраженные изменения в структуре лейкограммы были отмечены на 30 сутки опытного периода. В основном заметные изменения были выявлены в лейкоформуле поросят второй и третьей опытной групп.

Было установлено, что у поросят опытных групп, в отличие от контрольных животных, происходило достоверное снижение числа эозинофилов и палочкоядерных нейтрофилов. Одновременно, в опытных группах, наблюдали увеличение количества зрелых форм нейтрофилов.

Таблица 55 – Лейкоцитарная формула крови поросят - гипотрофиков при применении тимоллизата и Нормотрофина

Вид лейкоцитов, %		Группа		
		1 - Контрольная	2 - Тимоллизат	3 - Нормотрофин
Фон				
Базофилы		0,6±0,45	0,4±0,27	0,4±0,27
Эозинофилы		6,2±0,55	6,8±0,82	6,6±1,04
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	0,4±0,4	0,6±0,27	0,6±0,27
	Палочкоядерные	20,2±1,08	21,4±1,04	21,6±1,75
	Сегментоядерные	17,2±0,82	17,0±1,32	17,2±0,96
Лимфоциты		52,8±0,82	51,4±1,4	51,0±0,71
Моноциты		2,6±0,27	2,4±0,57	2,6±0,45
14 сут				
Базофилы		0,2±0,2	0,4±0,27	0,2±0,2
Эозинофилы		5,8±0,42	5,2±0,42	4,8±0,65
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	0,2±0,22	0,4±0,77	0,60±0,27
	Палочкоядерные	20,4±0,67	17,6±0,57*	17,6±0,84*
	Сегментоядерные	17,8±0,74	19,6±0,84	19,8±0,65
Лимфоциты		53,2±0,55	54,6±0,91	54,6±1,75
Моноциты		2,4±0,27	2,2±0,42	2,4±0,27
30 сут				
Базофилы		0,4±0,27	0,6±0,27	0,4±0,27
Эозинофилы		4,4±0,45	2,6±0,27**	2,0±0,71*
Нейтро-филы	Миелоциты	0	0	0
	Юные	0,6±0,27	1,6±0,27*	1,6±0,57
	Палочкоядерные	19,2±0,82	4,8±0,42***	4,4±0,42***
	Сегментоядерные	20,0±0,61	26,0±0,61***	25,8±0,65***
Лимфоциты		52,6±0,76	61,2±0,65***	62,8±1,14***
Моноциты		2,4±0,45	3,2±0,65	3,0±0,3

Примечание: *, **, *** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,01$; $\leq 0,001$

Сравнительный анализ показал, что по отношению к контрольным значениям, содержание сегментоядерных нейтрофилов увеличилось в опытных группах на 29,0 – 30, %, при $p \leq 0,001$). Применение поросятам тимоллизата и Нормотрофина приводило и к достоверному повышению

количества лимфоцитов, число которых было выше, чем у аналогов из контрольной группы на 16,3 – 19,4 % соответственно.

Таким образом, обобщая полученные результаты можно заключить, что рассматриваемые биогенные стимуляторы при применении поросётам-гипотрофикам оказывает однонаправленное действие, которое выражается достоверным повышением прироста живой массы и улучшением морфологического состава крови.

2.2.8 Влияние Нормотрофина на организм молодняка крупного рогатого скота

2.2.8.1 Показатели роста и развития телят при применении Нормотрофина

Общеизвестно, что гипотрофия молодняка сельскохозяйственных животных является одной из наиболее актуальных задач современной ветеринарии, так как от 10 до 20 % молодняка всех видов имеют признаки постнатальной незрелости [74]. К тому же гипотрофия, в особенности у телят часто сопровождается заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [268]. В последующем, при переводе гипотрофиков в профилактории отмечают отставание их от своих сверстников в росте и развитии. Телята, выросшие из гипотрофиков, имеют низкие продуктивные и племенные качества, больше расходуется кормов на единицу продукции [263, с. 49]. В связи с этим представлялось интересным изучение влияния Нормотрофина на организм телят с рассматриваемых позиций.

Для выяснения возможности использования Нормотрофина молодняку крупного рогатого скота, отстающих в росте и развитии был проведен опыт на голштинизированных телятах Канадского типа в возрасте 4 – 5 месяцев, с исходной массой тела $97,2 \pm 6,94$ кг.

Для опыта были отобраны 10 телят, которые были разбиты на 2 группы (контрольная и опытная) по 5 животных в каждой. Подбор животных по группам проводился по принципу аналогов, с включением в каждую группу двух бычков и трех телок. Нормотрофин инъецировали опытным телятам внутримышечно, четырехкратно через каждые 48 часов, один раз в сутки, в дозе 4,0 мл на одно животное. Телятам контрольной группы в эквивалентных количествах вводили физиологический раствор.

Телята находились в групповых клетках профилактория. Условия содержания и кормления для всех групп животных были одинаковыми.

Продолжительность эксперимента составила 4 месяца, в течение которого велись наблюдения за общим состоянием и динамикой роста. Животных взвешивали на 26, 61, 92 и 119 сутки опыта, что было связано с периодами регистрации привесов телят, предусмотренные хозяйством, согласно плану.

По результатам взвешиваний определяли показатели интенсивности роста по сравнению с контрольной группой.

При изучении влияния Нормотрофина на рост и развитие телят установлено, что исследуемое средство вызывает выраженные положительные сдвиги со стороны прироста массы тела у молодняка опытной группы, по сравнению с контрольными аналогами (таблица 56).

Из приведенных в таблице данных видно, что уже к концу первого месяца исследований, масса тела телят увеличилась по отношению к контрольным значениям на 2,2 %. Среднесуточный прирост был выше на 9,7 %, а относительный прирост на 2,5 %.

В течение следующего месяца исследований выявленная закономерность между группами была сохранена. В подтверждение к сказанному следует отметить, что с 26 по 61 сутки опыта, масса тела молодняка опытной группы заметно увеличилась и превышала контрольные цифры на 3,1 %. Среднесуточный прирост находился на уровне 424,8 г, при

354,2 в контрольной. Относительный прирост превышал аналогичный показатель контрольной группы на 3,2 %.

Таблица 56 – Динамика массы тела телят при использовании Нормотрофина

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Масса тела в начале опыта, кг	95,6±8,90	97,2±6,94
26 сут		
Масса тела, кг	102,2±11,01	106,0±7,02
Среднесуточный прирост, г	252,6±100,3	338,4±51,6
Относительный прирост, %	6,24±1,9	8,74±1,38
61 сут		
Масса тела, кг	115,6±13,7	120,8±7,96
Среднесуточный прирост, г	354,2±143,8	428,4±66,3
Относительный прирост, %	9,78±3,29	13,02±2,01
92 сут		
Масса тела, кг	125,0±13,4	134,8±10,8
Среднесуточный прирост, г	309,8±40,4	451,6±127,5
Относительный прирост, %	9,0±1,52	10,7±2,26
119 сут		
Масса тела, кг	148,2±16,6	156,8±11,95
Среднесуточный прирост, г	821,8±158,3	881,6±99,1
Относительный прирост, %	16,1±1,9	16,3±1,7
Среднесуточный прирост за период опыта, г	433,8±65,7	516,0±60,3
Относительный прирост за период опыта, %	41,8±2,36	48,3±3,47
Сохранность, %	100,0	100,0

Максимальное увеличение показателей прироста массы тела, у молодняка стимулированных Нормотрофином, был зарегистрирован на 92 сутки опытного периода. Масса тела опытных телят оказалась выше показателей контрольной группы на 8,2 кг, что было достигнуто за счет увеличения среднесуточного прироста, который в свою очередь превышал контрольные показатели на 45,8 %. Однако, относительный прирост, по отношению к предыдущему сроку несколько уменьшился, но был выше, чем в контроле на 1,7 %.

В конце опыта, разница по показателям привеса между группами несколько сократилась, хотя у животных опытной группы абсолютная масса

тела была выше, чем у контрольных аналогов на 7 кг, среднесуточный прирост больше на 7,3 %, а относительный прирост между группами был, практически не отличим.

В целом, за полный период исследований установлено, что среднесуточный прирост по опытной группе был выше контрольных значений на 19,2 %, а относительный прирост на 6,5 %.

При проведении эксперимента, животных выбывших из опыта, по причине гибели не установлено, ввиду чего сохранность телят в обеих группах составила 100 %.

Таким образом, испытуемое средство способствует повышению показателей прироста массы тела телят, отстающих в росте и развитии, что имеет важное научно-практическое значение.

2.2.8.2 Оценка эффективности Нормотрофина при желудочно-кишечных болезнях телят

Для выявления лечебных свойств Нормотрофина были проведены 2 серии опытов.

В первой серии опытов изучали влияние Нормотрофина на организм телят с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Исследования проведены в ООО АПК «Продовольственная программа» Мамадышского района РТ.

Объектом исследований служили 18 телят с диагнозом гастроэнтерит, в том числе 8 животных до 10-ти дневного возраста и 10 телят в возрасте 15 – 60 суток. Из каждой возрастной группы формировали по 2 группы телят: первая опытная и вторая контрольная.

В первой возрастной группе опытным животным ежедневно, внутримышечно инъецировали Нормотрофин в дозе 0,08 мл/кг, один раз в сутки до полного выздоровления. Животные контрольной группы получали

антибиотики по общепринятой в хозяйстве схеме: в течение первых-пяти суток неомидина сульфат 2 раза в день, в дозе 10 тыс. Ед/кг через каждые 12 часов. Начиная с 6 суток, лечение продолжали с использованием стрептомицина сульфата в дозе 10 мг/кг, через каждые 12 часов до полного прекращения симптомов.

Опытным телятам старшей возрастной группы, Нормотрофин применяли аналогично предыдущей опытной группе в дозе 0,06 мл/кг массы тела. Контрольным животным данной возрастной группы применяли те же антибиотики, по приведенной выше схеме и кроме того им внутрь, 2 раза в сутки ежедневно давали таблетки левомицетина в дозе 20 мг/кг.

Эффективность Нормотрофина определяли по сохранности телят и отсутствию симптомов болезни.

Результатами проведенных исследований установлено, что у 3-х опытных телят младшей возрастной группы, улучшение общего состояния наступало на третьи сутки после лечения. К данному сроку телята получили 2 инъекции Нормотрофина. Они становились более активными, диарея прекратилась, каловые массы становились кашицеобразной консистенции. У четвертого теленка данной группы исчезновение симптомов диареи, с восстановлением пищевых рефлексов было отмечено после третьей инъекции Нормотрофина. В то же время, несмотря на отсутствие симптомов болезни, для закрепления терапевтического эффекта, во всех случаях на следующий день делали дополнительную инъекцию Нормотрофина.

У контрольных телят данной возрастной группы, где лечение проводили только антибиотиками, выздоровление наступило после перевода их на лечение с неомидина сульфата на стрептомицина сульфат. В частности, к концу 6-х суток перед повторной инъекцией стрептомицина сульфата у одного животного из этой группы было отмечено отсутствие диареи. Фекалии были сформированными и не отличались от таковых

здорового молодняка. У остальных телят прекращение расстройств желудочно-кишечного тракта наблюдали с 7 по 9 сутки (рис. 25).

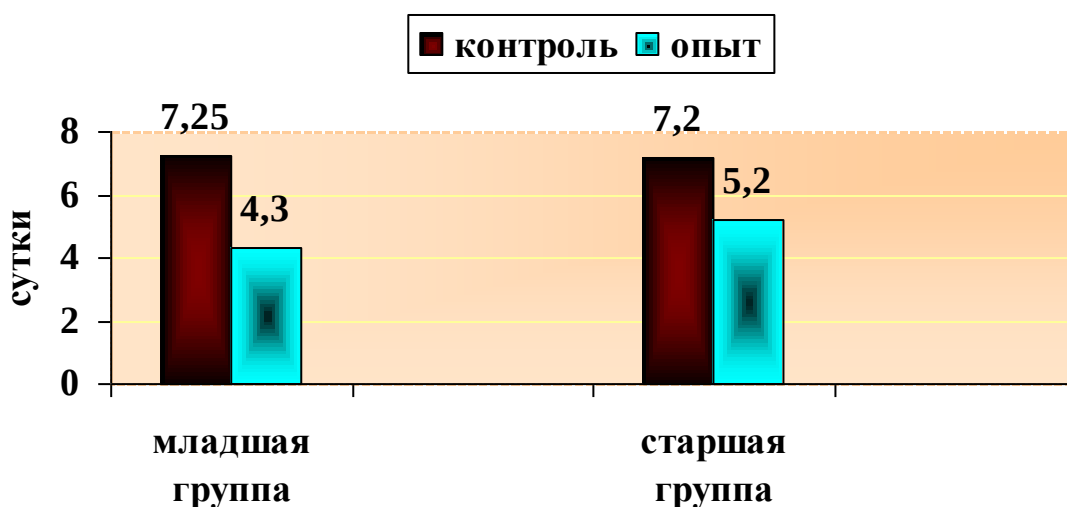


Рисунок 25 – Эффективность использования Нормотрофина при гастроэнтеритах телят

В старшей возрастной группе, у опытных животных прекращение симптомов болезни с восстановлением пищевых рефлексов отмечали с 4-го по 6-е сут после использования им Нормотрофина. Продолжительность курса лечения составила от 4-х до 6 суток.

В контрольной группе животных, при использовании антибиотиков один теленок выздоровел на 5 сут. У трех телят признаки диареи к этому сроку были слабо выраженными, каловые массы становились тягучими с незначительной примесью слизи, позывы к дефекации стали редкими, животные охотно принимали корм. Полное выздоровление их наступило на 7 сутки. Гастроэнтерит у одного теленка данной группы имел затяжной характер, хотя в целом животное было активно. Выздоровление его наступило на 10 сут.

Считаем, что Нормотрофин, наравне с другими средствами патогенетической терапии может быть использован при лечении телят с острыми расстройствами органов пищеварения.

2.2.8.3 Терапевтическая эффективность Нормотрофина при патологии органов дыхания у телят

Во второй серии опытов определяли влияние Нормотрофина на отстающих в росте и развитии телят больных бронхопневмонией. Научно-хозяйственный опыт проводили в условиях молочно-товарной фермы ООО Агрофирма «Татарстан» Высокогорского района РТ.

Исследования проведены на 9 телятах голштинской породы в возрасте 2 – 2,5 месяца, с исходной массой тела $50,25 \pm 2,18$ кг. Были сформированы 2 группы животных – контрольная, в которую вошли 4 теленка и опытная из 5 животных.

Согласно цели и задачам исследований телятам опытной группы внутримышечно вводили Нормотрофин в дозе 0,07 мл/кг массы тела, четырехкратно, через каждые 48 часов. Контрольные животные изучаемое средство не получали и им аналогично второй опытной группе, внутримышечно вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, контрольным животным больным бронхопневмонией проводили антибиотикотерапию с применением 5 % раствора энросепта. Раствор энросепта использовали один раз в сутки, подкожно в дозе 1,0 мл/20 кг массы тела в течение трех суток.

Все телята содержались в одной клетке и получали одни и те же корма.

При клиническом исследовании телят обеих групп выявили низкую упитанность, волосяной покров сухой, жесткий и взъерошенный. Подкожный жировой слой развит слабо. Мышцы дряблые. Кроме того, у молодняка опытной группы отмечали вялость, понижение пищевой возбудимости, наличие двустороннего серозно-слизистого или слизисто-гнойного истечений из носовых полостей. Животные поднимались с трудом. После подъема, а также при пальпации гортани и трахеи у телят наблюдали приступы кашля. Температура тела была повышена до $40,2\text{--}40,6$ °С (табл. 57), дыхание частое,

поверхностное с хрипами, пульс учащенный. У части животных наблюдали усиление перистальтики кишечника, диарею. На основании установленных симптомов, а также по результатам анамнеза, был поставлен диагноз – бронхопневмония.

Таблица 57 – Динамика температуры тела подопытных телят с патологией органов дыхания до и после проведения терапевтических процедур

Показатель	Срок исследования, сут	Группа	
		Контрольная	Опытная
Температура тела, °C	Фон	40,2±0,26	40,5±0,23
	9	39,8±0,16	39,5±0,19
	11	39,7±0,24	39,5±0,18
	21	39,5±0,09	39,1±0,15*
	40	39,2±0,16	38,9±0,2

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

У телят контрольной группы описанные симптомы были менее выраженными.

Анализ результатов гематологических исследований показал, что в начале опыта, кровь телят контрольной и опытной групп отличалась по морфологическому составу (табл. 58). У телят опытной группы содержание эритроцитов было на 8,1% выше, чем у контрольных аналогов, что на наш взгляд, связано с компенсаторной реакцией организма к условиям гипоксии, вызванной патологией легких. При определении концентрации гемоглобина в крови у животных обеих групп был выявлен его низкий уровень, однако, у телят опытной группы данный показатель был ниже, чем у контрольных особей на 13,3 %. В мазках крови преобладали гипохромные эритроциты, так же в поле зрения попадалось достаточное количество полихроматофилов. Все это свидетельствовало о наличии у животных гипохромной, сочетающейся с регенеративной, анемии. Скорость оседания эритроцитов в опытной группе была в 2 раза выше, чем в контрольной, а

показатель гематокрита достоверно ниже на 19,6 %, что также характерно для организма в состоянии анемии.

Таблица 58 – Гематологические показатели телят при применении Нормотрофина

Показатель	Срок исследования, сут	Группа	
		Контрольная	Опытная
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Фон	7,18 $\pm$ 0,06	7,76 $\pm$ 0,49
	21	7,06 $\pm$ 0,69	6,42 $\pm$ 0,31
	40	7,77 $\pm$ 0,13	6,35 $\pm$ 0,11***
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Фон	9,95 $\pm$ 0,5	11,63 $\pm$ 0,34*
	21	8,95 $\pm$ 0,95	9,33 $\pm$ 1,10
	40	7,43 $\pm$ 0,34	10,3 $\pm$ 0,22***
Гемоглобин, г/л	Фон	67,5 $\pm$ 1,73	58,5 $\pm$ 3,32
	21	78,0 $\pm$ 1,17	85,5 $\pm$ 2,36*
	40	79,8 $\pm$ 1,44	81,8 $\pm$ 2,62
СОЭ, мм/час	Фон	0,33 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,07
	21	0,30 $\pm$ 0,00	0,30 $\pm$ 0,00
	40	0,85 $\pm$ 0,26	0,95 $\pm$ 0,06
Гематокрит, %	Фон	37,0 $\pm$ 0,82	29,75 $\pm$ 1,28**
	21	35,0 $\pm$ 1,25	36,5 $\pm$ 1,11
	40	39,0 $\pm$ 1,25	37,75 $\pm$ 0,29

Примечание: *,**,*** - уровни достоверности, соответственно $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$

Количество лейкоцитов у животных опытной группы в начале эксперимента составило 11,63 $\pm$ 0,34 $\times 10^9/\text{л}$, что было достоверно выше, чем у контрольных телят на 16,9 %.

При изучении лейкоцитарной формулы в обеих группах отмечали нейтрофилию с регенеративным сдвигом ядра влево, но в опытной группе данная реакция была более выраженной, чем в контроле (табл. 59). В крови опытных телят была выявлена анэозинофилия. Увеличение количества нейтрофилов в крови у животных опытной группы сочеталось относительной лимфоцитопенией с достоверным снижением числа лимфоцитов по отношению к аналогичному показателю контрольной

группы, до критически низких величин. Выявленные изменения в структуре лейкограммы, с преобладанием нейтрофилов над лимфоцитами, принято считать за норму для телят до месячного возраста. Однако, у телят в возрасте 2 – 2,5 месяцев описанные изменения в составе крови свидетельствуют о недостаточном функционировании внутренних органов в нашем случае - органов кроветворения.

Таблица 59 – Лейкоцитарная формула телят при применении Нормотрофина

Вид лейкоцитов, %		Группа	
		Контрольная	Опытная
Фон			
Базофилы		0,00	0,00
Эозинофилы		0,25±0,21	0,00
Нейтро-филы	Миелоциты	0,00	0,00
	Юные	1,00±0,87	1,25±0,55
	Палочкоядерные	20,25±3,41	46,0±2,94**
	Сегментоядерные	13,0±1,15	24,0±1,94***
Лимфоциты		61,20±4,97	25,50±3,04***
Моноциты		4,30±2,07	3,25±0,87
21 сут			
Базофилы		0,00	0,00
Эозинофилы		1,75±0,87	0,75±0,67
Нейтро-филы	Миелоциты	0,00	0,00
	Юные	2,25±0,55	7,50±1,00**
	Палочкоядерные	17,50±2,69	11,0±1,05
	Сегментоядерные	12,25±2,76	16,50±1,53
Лимфоциты		62,25±2,60	59,50±1,53
Моноциты		3,75±0,87	4,75±0,55
40 сут			
Базофилы		0,00	0,00
Эозинофилы		1,5±0,75	0,25±0,21
Нейтро-филы	Миелоциты	0,00	0,00
	Юные	2,75±0,87	1,25±0,55
	Палочкоядерные	19,5±2,43	5,75±0,99**
	Сегментоядерные	13,25±1,91	14,5±1,00
Лимфоциты		57,75±2,33	74,5±1,11***
Моноциты		5,25±0,87	4,0±0,47

Примечание: - ** P<0,01; *** P<0,001, по отношению к контролю

В начале эксперимента при исследовании биохимических показателей сыворотки крови контрольных и опытных телят установлено, что содержание общего белка и мочевины у опытных животных было выше, чем у контрольных аналогов на 3,6 и 25,8 % соответственно (таблица 60).

Таблица 60 – Биохимические показатели сыворотки крови телят при применении Нормотрофина

Показатель	Референсные значения	Группа			
		Контрольная		Опытная	
		в начале опыта	в конце опыта	в начале опыта	в конце опыта
Белок общий, г/л	62-82	47,53±3,61	56,4±5,81	49,23±1,02	50,3±3,21
АЛТ, Е/л	6,9- 35	6,97±3,16	16,8±4,75	20,13±2,98*	6,7±3,48*
АСТ, Е/л	45-110	23,6±11,50	15,93±5,2	20,87±14,72	17,6±5,21
Глюкоза, ммоль/л	2,3-4,1	6,37±3,23	6,43±0,39	7,77±1,38	5,57±1,4
Холестерин, ммоль/л	1,6-5,0	5,93±1,31	6,77±0,04	7,2±0,46	6,93±0,16
Билирубин общий, мкмоль/л	0,7-14	10,77±1,49	12,9±0,55	10,9±5,67	14,1±0,76
Щелочная фосфатаза, Е/л	18-153	133,8±24,5	157±48,8	66,8±31,77	146±18,2
Креатинин, мкмоль/л	56-162	66,4±13,1	61,07±4,6	55,67±8,66	67,9±35,2
Мочевина, ммоль/л	2,8-8,8	2,6±0,24	1,57±0,48	3,27±0,67	1,7±0,39
ЛДГ, Е/л	309-938	599,7±80,2	563±59,5	988,5±94,6 *	710±62,5

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

Концентрация аланинаминотрансферазы в опыте превышала контрольные значения в 2,9 раза, а по уровню содержания аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови особей различий между

группами не выявлено. Содержание щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови опытных телят было ниже, чем у контрольных сверстников в 2,0 и 1,19 раза соответственно. Различий по содержанию такого метаболита, как билирубин, между группами не установлено. Все приведенные выше показатели биохимического статуса организма телят обеих групп находились в пределах физиологической нормы.

Содержание глюкозы и холестерина в сыворотке крови телят сравниваемых групп было выше референсных значений. При этом, их концентрация в опытной группе была выше, чем в контрольной на 22,0 и 21,4 % соответственно. Уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови молодняка опытной группы был достоверно выше, чем в контроле в 1,6 раза и превышал верхние границы физиологической нормы.

Вышеперечисленные нарушения клинико-гематологического и биохимического статуса молодняка обеих групп, и особенно опытной, свидетельствовали о тяжести патологического процесса и в прогностическом отношении являлись неблагоприятными показателями физиологического состояния организма телят.

На 4 сут эксперимента, один теленок из опытной группы, не пройдя полный курс лечения, пал.

Применение Нормотрофина молодняку опытной группы приводило к существенным изменениям показателей клинико-гематологического и биохимического статуса организма телят. Уже на 9-11 сут эксперимента у молодняка опытной группы, в отличие от контрольных животных, наблюдали улучшение общего состояния, телята становились более активными, явно выраженные клинические признаки бронхопневмонии отсутствовали. Каловые массы были сформированными, умеренно плотной консистенции. Температура тела находилась у верхних границ физиологической нормы или была незначительно повышенной (39,5–39,7 °C), дыхание становилось ровным, носогубное зеркальце влажное, истечения

из полостей носа незначительные, кашель ослабевший. В то же время, большинство телят контрольной группы оставались вялыми, волосяной покров взъерошен, испачкан каловыми массами. У двух телят наблюдали выделение вязкой, тягучей слизи из полостей носа. Температура тела у них была умеренно повышенной.

На 21 сут эксперимента, телята обеих групп выглядели клинически здоровыми, отмечали полное отсутствие выделений из носа, кашель также отсутствовал, температура тела соответствовала параметрам нормы. Туловище в области бедер и крупа испачканы засохшими каловыми массами.

Гематологическими исследованиями установлено, что количество эритроцитов у опытных животных уменьшилось по сравнению с аналогичным показателем контрольных телят на 9,1 %. Концентрация гемоглобина была достоверно выше на 9,6 %. Скорость оседания эритроцитов уменьшилась и соответствовала, как и у контрольных животных, $0,30 \pm 0,00$ мм/час. Величина гематокрита повысилась до $36,5 \pm 1,11$ %, что была на 4,3 % выше, чем в контроле.

Количество лейкоцитов, как в контрольной, так и в опытной группе, уменьшилось и находилось на уровне от $8,95 \pm 0,95$ до $9,33 \pm 1,10 \times 10^9$ /л соответственно.

В лейкоцитарной формуле молодняка опытной группы отмечали появление эозинофилов, а у контрольных сверстников значительное их повышение. Лейкограмма животных опытной группы, кроме того, сопровождалась резким снижением количества палочкоядерных нейтрофилов, но, как и у контрольных аналогов, был сохранен сдвиг ядра влево, с достоверным повышением у них числа юных гранулоцитов. Существенные изменения были выявлены в крови и по содержанию лимфоцитов, количество которых у опытных телят повысилось по сравнению с исходными данными в 2,3 раза, но изучаемый показатель не имел

достоверных различий по отношению к аналогичному показателю сравниваемой группы.

В конце экспериментального периода различий между группами по поведенческим реакциям не выявили. Телята были активны, пищевая возбудимость восстановлена. Температура тела соответствовала параметрам нормы. Между тем, при изучении морфологического состава крови установлено, что у контрольных телят количество эритроцитов возросло и находилось на уровне $7,77 \pm 0,13 \times 10^{12}/л$, а у животных, получивших лечение Нормотрофином - $6,35 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,001$). Кровь животных обеих групп по содержанию гемоглобина не отличалась. Отмечали ускорение СОЭ у контрольных и опытных телят до $0,85 \pm 0,26$ - $0,95 \pm 0,06$ мм/ч соответственно. Показатель гематокрита в контроле был выше ($39,0 \pm 1,25$ %), чем у опытных животных ($37,75 \pm 0,29$) на 3,3 %, но находился в пределах физиологической нормы.

Содержание лейкоцитов в крови у молодняка опытной группы на заключительном этапе эксперимента было достоверно выше ($10,3 \pm 0,22$), чем у контрольных аналогов ($7,43 \pm 0,34 \times 10^9/л$).

Лейкограмма контрольных телят характеризовалась, как и в более ранние сроки, нейтрофилией с наличием большого количества молодых форм гранулоцитов. У опытных животных, в отличие от этого, установлено преобладание сегментоядерных нейтрофилов над палочкоядерными. Содержание лимфоцитов в крови контрольных животных по отношению к предыдущим срокам снизилось на 7,2 %, а у опытных аналогов, наоборот, установлено достоверное повышение их, как при сравнении с предыдущими сроками исследований, так и при сопоставлении с контрольными значениями.

Стимуляция молодняка опытной группы Нормотрофином приводила к перестройке метаболического статуса и обмена веществ, что сопровождалось лабильностью биохимических показателей. Установлено повышение

уровня общего белка в сыворотке крови телят опытной группы на 2,1 %, но его значения были ниже аналогичного показателя контрольных телят на 12,2%.

Активность фермента АЛТ у телят контрольной группы увеличилась по отношению к исходному показателю в 2,4 раза, а у молодняка опытной группы, наоборот, понизилась в 3,0 раза при $p < 0,05$. В отношении активности АСТ отмечен спад его уровня в обеих группах по сравнению с фоновыми показателями на 35,1 и 15,7 % соответственно.

В ходе эксперимента концентрация глюкозы у контрольных животных не претерпевала существенных изменений и соответствовала фоновым значениям. В отличие от этого, применение Нормотрофина опытными телятам приводило к снижению уровня изучаемого углевода на 28,3 %, приближая его, таким образом, к референсным показателям.

Содержание холестерина в сыворотке крови контрольных телят в конце эксперимента увеличилось на 14,1 %, а у опытных животных, наоборот, отмечено уменьшение его на 3,75 %.

Содержание желчного пигмента билирубина в сыворотке крови животных обеих групп имело тенденцию к увеличению, причем у опытных телят уровень тетрапироллового производного был выше, чем в контроле на 9,0 %.

Активность маркерного фермента холестаза - щелочной фосфатазы повысилась, как у телят контрольной, так и опытной группы, но у последних её уровень был ниже на 7,2 %, чем в сравниваемой группе.

Концентрация креатинина в сыворотке крови контрольных животных уменьшилась по отношению к исходным данным на 6,7 %, а у опытных телят, наоборот, отмечено увеличение его уровня на 22,0 %, но данный показатель, как и у особей контрольной группы, соответствовал средним значениям показателей физиологической нормы.

Изменения уровня мочевины в сыворотке крови у животных обеих групп имели равнонаправленный характер и отмечено снижение его по отношению к исходным данным в контроле и опыте на 39,6 и 48,0 % соответственно.

Сложная перестройка организма телят опытной группы после применения Нормотрофина сопровождалась снижением уровня лактатдегидрогеназы, значения которой в конце экспериментального периода уменьшились на 28,1 % и укладывались в рамки референсных значений.

С научно-практической точки зрения большое значение имеет влияние изучаемого средства на темпы роста телят с низкими показателями продуктивности. Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют об улучшении клинико-гематологического и биохимического статуса телят под действием Нормотрофина. В то же время установлено, что наряду с коррекцией интерьерных показателей, препарат увеличивает темпы роста молодняка, что подтверждено результатами взвешиваний (таблица 61).

Таблица 61 – Динамика массы тела телят при применении Нормотрофина

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Фон		
Масса тела, кг	50,25±2,18	49,75±0,29
21 сут		
Масса тела, кг	57,25±2,88	58,5±2,93
Среднесуточный прирост за период, г	333,75±67,33	417,8±103,89
40 сут		
Масса тела, кг	69,0±2,21	73,3±1,78
Среднесуточный прирост за период, г	468,8±50,52	548,3±19,47

Установлено, что исходная масса тела молодняка обеих групп находилась на одинаковом уровне. На 21 сутки эксперимента выявлено

увеличение данного показателя у опытных телят на 2,2 %, среднесуточный прирост составил $417,8 \pm 103,89$, при $333,75 \pm 67,33$ г в контроле.

К концу исследований масса тела опытных телят составила $73,3 \pm 1,78$ кг, при $69,0 \pm 2,21$ в контроле, среднесуточный прирост также оказался выше на 16,9 %.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что Нормотрофин нормализует гематологические и биохимические показатели крови телят больных бронхопневмонией, обеспечивает выздоровление, способствует увеличению темпов роста.

2.2.8.3.1 Влияние Нормотрофина на осмотическую резистентность эритроцитов телят больных бронхопневмонией

Наравне с общепринятыми клинико-гематологическими и биохимическими показателями была изучена резистентность эритроцитов к гипотоническим растворам хлорида натрия (таблица 62).

Таблица 62 – Показатели осмотической резистентности эритроцитов телят при применении Нормотрофина ($\times 10^{12}/л$)

Концентрация солевого раствора, %	Группа	Срок исследования, сут		
		Фон	21	40
0,9	Контрольная	$7,18 \pm 0,06$	$7,06 \pm 0,69$	$7,77 \pm 0,13$
	Опытная	$7,76 \pm 0,49$	$6,42 \pm 0,31$	$6,35 \pm 0,11^{**}$
0,7	Контрольная	$5,88 \pm 0,28$	$6,22 \pm 0,19$	$6,25 \pm 0,49$
	Опытная	$5,69 \pm 0,89$	$6,27 \pm 0,22$	$6,29 \pm 0,36$
0,55	Контрольная	$3,86 \pm 0,11$	$3,0 \pm 0,14$	$2,75 \pm 0,2$
	Опытная	$3,38 \pm 0,57$	$3,15 \pm 0,11$	$3,13 \pm 0,13$
0,4	Контрольная	$0,50 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,02$
	Опытная	$0,39 \pm 0,09$	$0,49 \pm 0,16^{*}$	$0,68 \pm 0,02^{**}$

Примечание: *,** - уровни достоверности, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,001$

При анализе полученных данных установлено, что в начале опыта содержание эритроцитов в крови у телят опытной группы было выше чем, у контрольных сверстников на 8,1 %. Между тем, при взятии крови для получения сыворотки, в опытных образцах, в отличие от контрольных, в большинстве случаев отмечали гемолиз, сопровождавшийся розоватым окрашиванием отделенной сыворотки. Понижение резистентности эритроцитов было подтверждено нашими исследованиями. В частности понижение концентрации солевого раствора до 0,7 % хлористого натрия сопровождалось олигоцитемией, по сравнению с контрольными пробами на 3,23 %. При более низких концентрациях солевых растворов был отмечен резко выраженный гемолиз эритроцитов молодняка опытной группы. При этом ОРЭ в 0,55 % растворе хлорида натрия у молодняка опытной группы была ниже, чем у контрольных особей на 12,4 %, при концентрации в 0,4 %, устойчивость красных кровяных телец к раствору была ниже контрольных значений на 22,0 %.

На 21 сутки опыта отмечали снижение общего числа эритроцитов в крови у животных обеих групп по отношению к исходным данным.

При определении осмотической резистентности эритроцитов наблюдали повышение устойчивости эритроцитов телят опытной группы к гипотоническим растворам хлорида натрия. Стойкость эритроцитов в 0,7 % солевом растворе в обеих группах была практически одинаковой. При разведении крови в 0,55 % растворе хлористого натрия, резистентность эритроцитов в опыте была выше, чем в контроле на 5,0 %, при концентрации солевого раствора 0,4 % происходило достоверное увеличение резистентности эритроцитов опытных животных, по отношению к контрольным показателям.

Более выраженные изменения состава красной крови и осмотической резистентности эритроцитов были отмечены на 40 сутки опыта. При

подсчете количества эритроцитов наблюдали повышение их числа у контрольных телят, по отношению к исходным значениям на 8,2 %, а у молодняка опытной группы, наоборот, происходило снижение их на 18,2 %. При выявлении их соотношения между группами наблюдали достоверное уменьшение числа красных кровяных телец в опыте, по сравнению с контролем. ОРЭ в 0,7 % солевом растворе, в обеих группах была сопоставимой, однако, по мере снижения концентрации соли в растворах, эритроциты опытных телят проявляли более высокую устойчивость к лизису, чем аналогичная субстанция контрольных животных. В 0,4 % гипотоническом растворе резистентность эритроцитов опытных телят была достоверно выше, чем у контрольных аналогов в 2,6 раза.

2.2.8.3.2 Показатели неспецифической резистентности телят больных бронхопневмонией при использовании Нормотрофина

Важное значение в возникновении заболеваний органов дыхания у молодняка сельскохозяйственных животных, большинство исследователей придают недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также факторам, обеспечивающим неспецифическую резистентность организма [68; 132; 188; 307; 389].

При изучении показателей неспецифической резистентности организма телят, до включения их в опыт, установлено, что сыворотка крови молодняка опытной группы характеризовалась более низким уровнем бактерицидной ($p \leq 0,05$) и лизоцимной активности по отношению к аналогичным показателям контрольных животных (таблица 63).

Однако, использование Нормотрофина животным опытной группы приводило к изменению бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови, которые имели прямую зависимость от физиологического состояния организма телят на момент исследования. Так, на 21 сутки опыта,

одновременно, с улучшением клинико-гематологического и биохимического статуса подопытных животных отмечали повышение исходно низких иммунобиологических показателей. При этом происходила нивелировка БАСК между группами и увеличение лизоцимной активности сыворотки крови телят опытной группы, по сравнению с контрольными значениями на 3,7 %.

Таблица 63 – Влияние Нормотрофина на показатели неспецифической резистентности телят

Показатель	Группа	Срок исследования, сут		
		Фон	21	40
БАСК	Контрольная	67,8±2,56	72,6±2,22	73,2±1,82
	Опытная	58,5±1,45*	72,0±1,89	83,0±2,0**
ЛАСК	Контрольная	18,2±0,42	18,8±0,42	19,2±0,82
	Опытная	17,6±0,57	19,5±0,75	20,25±0,99

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

В конце опыта, отмечали увеличение показателей БАСК и ЛАСК в обеих группах, однако, у животных опытной группы выраженность бактерицидной активности была достоверно выше, чем в контроле на 13,4 %, а лизоцимная активность на 5,5 %.

2.2.9 Влияние Нормотрофина на организм цыплят

2.2.9.1 Показатели роста и сохранности цыплят-бройлеров при различных способах и путях введения Нормотрофина

Научно-хозяйственный опыт по изучению ростостимулирующих свойств Нормотрофина при разных способах его применения был проведён на цыплятах-бройлерах кросса «Hubbard F-15» в условиях птицефабрики «Казанская» Зеленодольского района РТ.

Эксперименты проводили на 100 цыплятах суточного возраста. Все они по принципу аналогов были разделены на 5 групп, без учета гендерной принадлежности, по 20 цыплят в каждой: одна контрольная и четыре опытные.

Применение Нормотрофина производили по схеме, приведенной в таблице 64.

Таблица 64 - Схема научно-хозяйственного опыта

Группа	Схема применения Нормотрофина
Контрольная	Нормотрофин не получала
1-я опытная	Выпаивание Нормотрофина с водой через вакуумные поилки с 1 по 5-е сут жизни
2-я опытная	Однократная внутримышечная инъекция Нормотрофина в дозе 0,1 мл на 1 цыплёнка
3-я опытная	Двукратная внутримышечная инъекция Нормотрофина в дозе 0,1 мл на 1 цыплёнка на 1-е и 4-е сут жизни
4-я опытная	Трёхкратная внутримышечная инъекция в дозе 0,1 мл на 1 цыплёнка на 1-е, 4-е и 8-е сут жизни

Результаты выращивания цыплят до 41 дневного возраста показали, что применение Нормотрофина, как методом выпаивания, так и в виде инъекций, приводило к увеличению у них показателей прироста массы тела (табл. 65).

Установлено, что цыплята контрольной группы за сутки до убоя имели абсолютную массу тела в среднем $1638,9 \pm 46,45$ г. Среднесуточный прирост по группе составил 40,0 г при 90 % сохранности поголовья. В отличие от этого, молодняк первой опытной группы, получавшие в течение первых 5 суток Нормотрофин с выпаиваемой водой, превосходили по массе тела своих сверстниц из контрольной в среднем на 61,0 г. Среднесуточный прирост был выше, чем в контрольной на 1,5 г. Сохранность цыплят в данной группе, как и в группе сравнения была на уровне 90 %.

Таблица 65 - Прирост массы тела и сохранность цыплят-бройлеров при разных способах и схемах применения Нормотрофина

Группа	Количество цыплят в опыте		Масса тела, г		Среднесуточный прирост, г	Сохранность, %
	в начале	в конце	в начале опыта	в конце опыта		
Контрольная	20	18	41,8±0,44	1638,9±46,45	40,0	90
1 опытная	20	18	41,3±0,52	1700,0±24,16	41,5	90
2 опытная	20	17	41,7±0,56	1741,2±13,28*	42,5	85
3 опытная	20	17	41,6±0,55	1706,3±38,03	41,6	85
4 опытная	20	18	41,1±0,50	1777,8±27,63*	43,4	90

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

Однократная инъекция Нормотрофина позволила получить среднюю живую массу по группе 1741,2±13,28 г. Среднесуточный прирост у цыплят составил 42,5 г, что несколько выше, чем в предыдущих двух группах. Однако, сохранность в данной группе была ниже на 5 % по сравнению с контрольной и первой опытной группами и составила 85 %.

Цифровые значения, показателей прироста массы тела цыплят 3 опытной группы, находились на уровне данных, полученных у бройлеров 1 опытной группы, но показатели сохранности также как и во 2 опытной группе оказались ниже, чем у аналогов контрольной группы на 5 %.

Трёхкратное применение Нормотрофина в виде инъекций (4 группа) способствовало интенсивному росту цыплят. Свидетельством этому является более высокий прирост массы тела, который в среднем по группе соответствовал 1777,8±27,63 г, что достоверно выше аналогичного показателя контрольной птицы на 138,0 г. Среднесуточный прирост по этой группе составил 43,4 г против 40,0 г в контрольной. Данная схема применения Нормотрофина обеспечила сохранность 90 % подопытных цыплят.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин обладает ростостимулирующим свойством. Препарат, независимо от путей попадания в организм птицы способствует увеличению среднесуточного прироста и абсолютной живой массы. Масса тела цыплят в результате применения испытуемого средства увеличивается в среднем от 3,7 до 8,5 % по отношению к контролю.

2.2.9.2 Влияние Нормотрофина на продуктивность цыплят-бройлеров при напольном содержании

Для проведения научно-хозяйственного опыта сформировали две группы суточных цыплят мясного кросса «Hubbard F-15» одного вывода. Птица была размещена в два корпуса. Первая группа из 42464 служила контролем и была определена в первый корпус, а вторая группа (опытная) состояла из 42513 цыплят и была размещена во второй корпус.

Птица опытной группы получала Нормотрофин с выпаиваемой водой с 5 по 7 сутки жизни в суммарной дозе 0,7 мл на одного цыплёнка. Изучаемое средство выпаивали в течение суток, через дозатор, с подключением его к системе поения. Особи контрольной группы Нормотрофин не получали.

Исследования проводили на птицефабрике «Казанская» Зеленодольского района РТ. Продолжительность эксперимента контрольной группы составила 39, а опытной 38 суток. Содержание цыплят напольное.

Исследованиями установлено, что масса тела цыплят на первые сутки опыта в обоих корпусах была одинаковой (таблица 66).

Применение Нормотрофина оказывало положительное влияние на рост и развитие молодняка опытной группы. Взвешиванием установлено, что на седьмые сутки жизни масса тела цыплят, получавших препарат, была выше, чем у особей контрольной группы на 4,9 г. Однако, необходимо отметить, что на 15 сутки опытного периода, несмотря на физическую активность,

отмечали отставание прироста массы тела опытной птицы от молодняка контрольной группы на 10,5 г.

Таблица 66 – Влияние Нормотрофина на динамику массы тела цыплят

Возраст цыплят, сут	Группа			
	Контрольная		Опытная	
	Масса тела, г	Среднесуточный прирост, г	Масса тела, г	Среднесуточный прирост, г
1	36,9±0,84		36,8±0,98	
7	140,2±2,59	14,76	145,1±1,90	15,5
15	442,0±3,35*	27,0	431,5±2,94	26,3
25	960,0±7,20	36,9	980,5±6,21*	37,7
35	1472,5±7,08	41,0	1617,0±33,3**	45,1
38			2093,0±49,2**	54,3
39	1686,0±22,8	42,3		

Примечание: *,** - уровни достоверности, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,001$

Начиная с 25 суток жизни и до конца экспериментального периода, вновь отмечали увеличение привесов молодняка опытной группы. Птица была активна, охотно принимала корм, и масса тела у них была достоверно выше, чем у сверстниц из контрольной группы на 2,1 %.

Дальнейшими исследованиями было подтверждено позитивное влияние Нормотрофина на рост и развитие цыплят опытного зала. Уже к 35 сут опытная птица достоверно превосходила по массе тела молодняк контрольной группы на 144,5 г.

В конце эксперимента (38 сут) согласно сведениям, полученным из цеха убоя, установлено, что масса тела цыплят-бройлеров достигла 2093,0±49,2 г и вполне удовлетворяла требованиям стандарта, тогда как контрольная птица, несмотря на большее количество кормодней весила 1686,0±22,84 г, что было ниже опытной на 407 г. ($p < 0,001$).

Среднесуточный прирост за весь период откорма составил у цыплят опытного корпуса 54,3, а контрольного 42,3 г. соответственно.

Ежедневный учет выбытия цыплят показал, что применение Нормотрофина способствовало повышению сохранности молодняка (табл.67).

Таблица 67 – Влияние Нормотрофина на сохранность цыплят

Группа	Общее поголовье птицы	Поступило в цех убоя	Санитарный убой	Пало			Сохранность, %
				за 7 суток жизни	в последующие 4 недели выращивания	Всего	
Контрольная	42464	38040	3344	364	716	1080	97,4
Опытная	42513	41045	560	633	275	908	97,9

Основной отход молодняка по опытной группе приходился на первые 7 сут жизни (до применения Нормотрофина) и составил по стаду 633 цыплят, тогда как по контрольному корпусу в те же сроки пало 364 цыпленка.

Заметное снижение падежа цыплят опытного зала было установлено после применения изучаемого средства. В последующие 4 недели выращивания по группе зарегистрировано выбытие 275 особей, что было ниже контрольных значений в 2,6 раза. Всего за полный цикл выращивания птицы по причине падежа выбыло из опытного корпуса 908 цыплят. В контрольном зале данный показатель составил 1080 цыплят, что выше опытного на 18,9 %. Таким образом, Нормотрофин обеспечил сохранность птицы по опытной группе 97,9 %, что превышал контрольные значения на 0,5%.

И меньше цыплят-бройлеров было выбраковано из опытной группы, по сравнению с контрольной и отправлено на санитарный убой. Так, в течение всего экспериментального периода из опытного стада было отправлено на санитарный убой 506 цыплят, тогда как в контрольной группе данный показатель был выше опытного в 6,6 раза и выбраковано 3344 цыплят.

При изучении гематологических показателей установлено, что содержание эритроцитов, лейкоцитов и уровня гемоглобина в крови у цыплят опытной группы в возрасте 38 сут достоверно выше, чем в контрольной на 6,6, 6,0 и 4,6 % соответственно (таблица 68).

Таблица 68 – Морфологический состав крови цыплят-бройлеров (n = 7)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$2,89 \pm 0,06$	$3,08 \pm 0,06^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$28,3 \pm 0,51$	$30,0 \pm 0,53^*$
Гемоглобин, г/л	$91,7 \pm 0,59$	$95,9 \pm 0,64^{***}$
Лейкоцитарная формула, %		
Базофилы	$0,71 \pm 0,39$	$0,57 \pm 0,32$
Эозинофилы	$3,57 \pm 0,4$	$3,03 \pm 0,33$
Псевдоэозинофилы	$26,8 \pm 0,62$	$24,1 \pm 0,45^*$
Лимфоциты	$65,6 \pm 0,46$	$68,3 \pm 0,51^{**}$
Моноциты	$3,32 \pm 0,31$	$4,0 \pm 0,33$

Примечание: *,**,*** - уровни достоверности, соответственно $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$

Сравнительный анализ лейкоцитарной формулы показал, что содержание базофилов, эозинофилов и моноцитов у бройлеров обеих групп укладывались в пределы физиологической нормы и были достоверно не различимы. Содержание общего числа нейтрофилов у птицы опытной группы было ниже, чем у контрольных цыплят на 10,1% ($p < 0,05$), а содержание лимфоцитов, наоборот, у бройлеров опытной группы было достоверно выше, чем у аналогов из контрольной группы на 4,1 %.

При изучении показателей неспецифических факторов защиты организма было установлено (табл. 69), что стимуляция цыплят растительным средством Нормотрофин, способствует достоверному повышению таких факторов противомикробной защиты организма, как бактерицидная и лизоцимная активность сыворотки крови. Увеличение

бактерицидной активности, по отношению к контрольным показателям составило 4,8 %, а лизоцимная активность повысилась на 18,0 %.

Таблица 69 – Показатели бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови подопытных цыплят в конце опытного периода

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
БАСК, %	47,1±0,8	49,4±0,57*
ЛАСК, %	17,4±0,57	20,6±0,81*

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

Показатели продуктивности цыплят-бройлеров представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Показатели продуктивности и качества мяса цыплят-бройлеров при применении Нормотрофина

Группа	Количество птицы в конце опыта	Средняя живая масса перед убоем, г	Разница в живой массе перед убоем, г	Масса потрошенной тушки, г	Получено мяса на всё поголовье по группе в убойном весе, кг	Разница в убойном весе по отношению к контролю, кг	Качество мяса, %		
							1 категория	2 категория	Не стандарт
Контрольная	34800	1686	-	1096	38135	-	40	56	4
Опытная	38250	2093	+ 407	1361	52040	+ 13905	70	29	1

Анализ результатов продуктивности и качества мяса цыплят-бройлеров показал, что масса тушек опытных цыплят составила 1361 г, при 1096 в контроле, что было выше на 265 г. При учете выхода мяса в убойном весе, в целом по группе отмечено, что в контрольной группе получено 38135 кг, а в опытной 52040, что больше контрольных показателей на 13905 кг. При определении качества мяса установлено, что к первой категории в контрольной группе отнесено 40 % мяса, тогда как у опытной птицы получено на 30 % больше и данный показатель составил 70 %. Ко второй

категории было отнесено, в контрольной 57 и в опытной группе 29 % мяса соответственно. На долю нестандартного мяса пришлось из опытной группы 1 и контрольной 4 % .

Конверсия корма в опытной группе составила 1,63 центнеров, а в контрольной – 1,79.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин улучшает интерьерные показатели, повышает сохранность, прирост живой массы, увеличивает выход качественной продукции.

2.2.9.3 Влияние Нормотрофина на продуктивность цыплят-бройлеров при клеточном содержании

Предыдущие опыты, проведенные с использованием большого поголовья цыплят-бройлеров кросса «Hubbard F-15» напольного содержания показали, что выпаивание цыплят способствует повышению темпов роста, сохранности, улучшает интерьерные показатели и категорию тушек.

Для подтверждения достигнутого эффекта мы провели вторую серию опытов на цыплятах – бройлерах при клеточном содержании, где помимо приведенных выше показателей изучали биохимический состав крови, наличие в различных тканях и органах тяжелых металлов, а также определяли дегустационные свойства мяса.

Работа выполнена в условиях ООО ПК «Ак Барс» Пестречинского района Республики Татарстан.

Объектом исследования служили цыплята мясного кросса, суточного возраста, размещенных в двух залах одного из корпусов птицеводческого комплекса, при клеточном содержании. Всего на выращивание посажено 48780 цыплят, с поголовьем в 22030 в первом зале и 26750 во втором.

Право выбора по распределению залов на опытную и контрольную группы было оставлено за специалистами птицеводческого комплекса,

которыми методом рандомизации первый зал был отнесен к опытной, а второй к контрольной.

Масса тела цыплят при посадке на выращивание составляла в среднем 37,0 граммов. Взвешивание цыплят проходило в автоматическом режиме и данные по привесам обеспечивалось компьютерной программой, таким образом, приведенные показатели являются усредненными по залам. Показания компьютера в нашей работе учитывали один раз в пять дней. Сохранность молодняка определяли путём ежедневного подсчета количества выбывших цыплят по причине падежа. В конце эксперимента учитывали среднюю предубойную массу и категорийность мяса.

Выпаивание молодняка опытного зала проводили на 1, 6, 7, 13 и 14 сутки жизни. Нормотрофин распределяли по залу через дозатор, подключенный к системе водопоя, заканчивающимися вакуумными поилками.

Цыплят выпаивали по следующей схеме: в течение первых суток доза средства на каждую особь составляла 0,05 мл. На 6, 7, 13 и 14 сутки Нормотрофин задавали аналогично из расчета 0,125 мл на одного цыпленка.

Цыплята контрольного зала Нормотрофин не получали, находились на основном рационе, и получали обычную питьевую воду из общей системы водоснабжения.

Все цыплята находились в одинаковых условиях содержания и получали одни и те же корма. Полный цикл выращивания цыплят опытного зала составил 40, а контрольного 41 сутки. В конце эксперимента по 3 особи из каждой группы подвергали убою для изучения биохимических показателей крови и проведения комплексных исследований по ветеринарно-санитарной экспертизе мяса.

Для ветеринарно-санитарной экспертизы мяса были проведены комплексные исследования, которые включали органолептический анализ,

бактериоскопию мазков-отпечатков и использование физико-химических методов исследования.

2.2.9.3.1 Влияние Нормотрофина на темпы роста и сохранность цыплят-бройлеров при клеточном содержании

Данные по изучению влияния растительного средства на показатели массы тела в динамике, представлены в таблице 71.

Таблица 71 – Показатели массы тела цыплят в динамике, г

Группа	Сроки исследований, сут								
	1	5	10	15	20	25	30	35	41/40
Контроль	37,0	110	235	440	700	1000	1365	1715	1880
Опыт	37,0	130	236	450	765	1095	1450	1805	1875

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о положительном влиянии Нормотрофина на изучаемые показатели. Установлено, что уже на 5 сутки жизни масса тела цыплят опытной группы превосходила аналогичный показатель контрольной птицы на 18,2 %. С 10 по 15 сутки живая масса молодняка опытной группы была выше, чем у контрольных на 0,4 – 2,2 г соответственно. Начиная с 20 суток, цыплята опытной группы превосходили своих сверстников из контрольной группы на 9,2 %. Аналогичные показатели были установлены и на 25 сутки эксперимента.

Дальнейшими исследованиями установлено, что с 30 по 35 сутки жизни молодняк опытной группы превосходил контрольных цыплят на 6,2-5,2 % соответственно.

Бройлеры опытной группы были отправлены на убой в возрасте 40 суток, и к этому сроку предубойная масса составила у них в среднем 1875 г,

тогда как цыплята контрольной группы имели аналогичную массу тела в возрасте 41 сутки.

Показатели среднесуточного прироста массы тела у опытных цыплят были выше, чем у контрольных на 2,2 г (табл. 72) и за полный цикл выращивания составил у молодняка опытной группы 45,95 г, а контрольной 44,95. Живая масса бройлеров опытной группы по отношению к контрольной птице была, таким образом, выше в среднем на 40 г.

Таблица 72 – Показатели живой массы и среднесуточного прироста цыплят

Группа	Исходная масса тела, г	Масса тела перед убоем, г	Среднесуточный прирост, г	Разница в массе тела по отношению к контролю на 1 цыпленка, г
Контроль	37,0	1880	44,95	-
Опыт	37,0	1875	45,95	+40,0

При учете сохранности поголовья птицы было установлено, что применение препарата цыплятам уменьшает число выбывших из опыта бройлеров по причине их гибели (таблица 73).

Таблица 73 – Сохранность цыплят-бройлеров при применении Нормотрофина

Общее количество цыплят по корпусу	Группа	Количество цыплят по залу		Санитарный убой	Падёж за период выращивания, цыплят	Продано цыплят	Сохранность, %
		в начале опыта	в конце опыта				
48780	Контрольная	26750	18163	2119	3956	2512	85,21
	Опытная	22030	17289	1755	2986	0	86,45

Как видно из таблицы, в контрольной группе за полный цикл выращивания пало 3956 цыплят и сохранность составила 85,21 %. В отличие

от этого, в опытном зале, где птицу выпаивали Нормотрофином, сохранность поголовья была выше, чем в контрольной на 1,24%. В целом по данной группе по причине падежа выбыло 2986 цыплят и сохранность составила 86,45 %. Кроме того, некондиционный молодняк, как из контрольной, так и опытной группы, был отправлен на санитарный убой или выставлен на продажу. По данной позиции установлено, что по контрольному залу выбраковано 4631 бройлеров, а из опытного – 1755, что ниже контрольных показателей на 62,1 %.

Таким образом, необходимо отметить, что за полный цикл выращивания цыплят-бройлеров по контрольной группе по разным причинам выбыло 8587 цыплят, и в цех убоя было отправлено 18163 бройлера. По опытной группе количество выбывших цыплят по тем же позициям составило 4741, что меньше контрольных значений на 55,2 %. В цех убоя по данной группе поступило 17289 цыплят.

В заключении также необходимо отметить, что применение Нормотрофина цыплятам-бройлерам с целью повышения продуктивности имеет неоспоримые преимущества, так как масса тела достигнутая контрольными цыплятами за 41 сутки, в опытной группе была достигнута в течение 40 суток. Кроме того, при использовании Нормотрофина уменьшилось количество павших и выбывших по тем или иным причинам цыплят.

2.2.9.3.2 Гематологические и биохимические показатели цыплят бройлеров при использовании Нормотрофина

Гематологическими исследованиями, проведенными на цыплятах-бройлерах в день убоя, установлено, что применение Нормотрофин приводит к стимуляции эритроидного роста красного костного мозга, сопровождающееся достоверным повышением числа эритроцитов и уровня

гемоглобина, по отношению к аналогичным показателям контрольной птицы (таблица 74). Одновременно у опытных цыплят наблюдали уменьшение числа лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов и показателя гематокрита, где количество клеток белой крови было ниже, чем в контроле на 15,6 % ($p \leq 0,05$), СОЭ на 33,3 и величина гематокрита – 9,04 % соответственно. Все изучаемые показатели убойной птицы опытной группы, находились в пределах физиологической нормы.

Известно, что общий белок является показателем, отражающим общее количество белков в крови. Это наиболее ценный компонент мяса, составляющий 95 % всех азотистых веществ в организме [351, с. 20].

Таблица 74 – Гематологические показатели цыплят-бройлеров в день убоя

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Эритроциты, $10^{12}/л$	$2,41 \pm 0,01$	$2,78 \pm 0,05^{**}$
Гемоглобин, г/л	$83,73 \pm 2,12$	$93,87 \pm 1,43^*$
Лейкоциты, $10^9/л$	$35,07 \pm 0,73$	$29,6 \pm 1,07^*$
СОЭ, мм/час	$4,0 \pm 0,71$	$2,67 \pm 0,41$
Гематокрит	$36,53 \pm 1,20$	$33,2 \pm 0,88$

Примечание: *,** - уровни достоверности различия, соответственно $p \leq 0,05$; $\leq 0,001$.

Нашими исследованиями установлено, что выпаивание цыплят опытной группы Нормотрофином стимулировало белоксинтезирующую функцию печени и увеличивало насыщенность крови общим белком по сравнению с таковой у контрольной птицы на 0,66 г/л (таблица 75).

Перестройка метаболического статуса, вызванная применением средства растительного происхождения, сопровождалась и изменениями процессов переаминирования, осуществляемых аланин- и аспаратаминотрансферазами, которые, как известно, являются важным звеном белкового обмена в организме животного [12]. При определении их уровня установлено, что концентрация АЛТ в сыворотке крови опытных

цыплят была ниже, чем у контрольных аналогов на 16,1, а содержание АСТ ниже на 20,4 %, что в целом свидетельствовало о защитном влиянии Нормотрофина на структуру гепатоцитов и кардиомиоцитов, а также нормализации обменных процессов в костно-мышечной системе.

Таблица 75 – Влияние Нормотрофина на биохимический состав сыворотки крови цыплят – бройлеров

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Белок общий, г/л	27,67±3,19	28,33±5,32
АЛТ, Е/л	31,0±3,74	26,0±7,87
АСТ, Е/л	18,0±3,08	14,33±3,26
Глюкоза, ммоль/л	8,57±1,26	9,63±0,51
Холестерин общий, ммоль/л	2,9±0,19	3,1±0,32
Билирубин общий, мкмоль/л	6,77±0,04	7,1±0,07*
α -амилаза, Е/л	536,67±84,36	466,6±22,73
Креатинин, мкмоль/л	45,67±22,32	28,0±1,87
Мочевина, ммоль/л	3,23±1,39	2,17±0,25

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

Глюкоза является одним из важнейших компонентов крови, по химическому составу относится к простым сахарам (моносахаридам), её количество отражает состояние углеводного обмена [368]. При определении уровня данного углевода в сыворотке крови установлено, что применение Нормотрофина цыплятам опытного зала способствовало стимуляции энергетического потенциала за счет увеличения концентрации глюкозы в крови на 12,4 % по сравнению с контрольными аналогами.

Особая роль в организме отводится холестерину – важнейшему представителю липоидов. Он является структурным компонентом клеток и тканей, предшественником в биосинтезе витамина Д, ряда гормонов, принимает участие в обмене желчных кислот и других процессах жизнедеятельности организма. Проведенные нами исследования показали,

что выпаивание Нормотрофина птице опытного зала сопровождалось повышением у них содержания в крови уровня холестерина на 6,9 %, но концентрация его, как и у цыплят опытного зала, находилась в пределах физиологической нормы.

Содержание общего билирубина – одного из основных компонентов желчи в группе опыта была выше аналогичного показателя контрольной птицы на 4,9 % ($p < 0,05$).

Концентрация α -амилазы – фермента, расщепляющего углеводы пищи, у цыплят опытной группы была ниже, чем у контрольных аналогов на 13,1 %.

Содержание креатинина – конечного продукта метаболизма креатинфосфата, участвующего в энергетическом обмене мышц и других тканей организма, а также конечного продукта азотистого обмена – мочевины, в сыворотке крови опытной птицы, которым производили выпаивание Нормотрофина, было ниже аналогичных показателей контрольной группы на 38,6 и 32,8 % соответственно.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что выпаивание цыплят средством растительного происхождения улучшает эритропоз, увеличивает концентрацию общего белка, снижает уровень трансфераз и конечных продуктов метаболизма – креатинина и мочевины.

2.2.9.3.3 Влияние Нормотрофина на уровень тяжелых металлов в организме цыплят-бройлеров

При определении токсических элементов в организме цыплят – бройлеров в конце опытного периода установлено, что распределение химических элементов в органах и тканях цыплят опытной и контрольной группы имеют свои отличительные особенности (таблица 76).

Как видно из таблицы, ткани грудных мышц (белое мясо) цыплят обеих групп характеризовались отсутствием таких особо опасных токсикантов как

свинец и кадмий. Содержание меди в мясе контрольной птицы находилось в пределах референсных значений, а у опытных цыплят данный показатель был ниже нормы на 17,5 %. В то же время, содержание таких микроэлементов как цинк и железо в контрольной группе превышали нормативные данные в 7,6 – 1,9 раза. В группе, где применяли Нормотрофин, их содержание было несколько ниже, чем в контрольной группе, но выше допустимых значений в 7,1 – 1,3 раза. Наличие кобальта и никеля в грудных мышцах не выявлено. Содержание марганца в контроле находилось в рамках допустимого, а в опыте было достоверно выше на 33,3 %.

Таблица 76 – Влияние Нормотрофина на концентрацию токсических элементов в тканях и органах цыплят

Показатель	Значение по НД	Группа	
		Контрольная	Опытная
1	2	3	4
Белое мясо			
Свинец	0,5 мг/кг	Не обнаружен	Не обнаружен
Кадмий	0,05 мг/кг	Не обнаружен	Не обнаружен
Медь	2 – 9 мг/кг	2,56±1,50	1,65±0,38
Цинк	0,6 – 0,7 мг %	5,33±0,33	4,97±0,64
Железо	1,5 – 1,7 мг %	3,27±1,12	2,13±0,11
Кобальт		Не обнаружен	
Никель	0,5 мг/кг	Не обнаружен	
Марганец	0,03 – 0,06 мг %	0,05±0,00	0,08±0,00**
Красное мясо			
Свинец		Не обнаружен	Не обнаружен
Кадмий		Не обнаружен	Не обнаружен
Медь	3 – 8 мг/кг	1,65 ±0,36	3,76 ± 1,38
Цинк	1,9 – 2,1 мг %	10,7±0,63	10,7±0,45
Железо	1,8 – 1,9 мг %	3,7±0,51	2,67±0,46
Кобальт		Не обнаружен	Не обнаружен
Никель		Не обнаружен	Не обнаружен
Марганец	0,05 – 0,07 мг %	0,03±0,00	0,08±0,01**
Печень			
Свинец	0,6	0,13±0,01	0,11±0,01
Кадмий	0,3	< 0,002	< 0,002

1	2	3	4
Медь	10 – 30 мг/кг	$2,77 \pm 0,20$	$3,83 \pm 1,66$
Цинк	2,1 – 4,2 мг %	$27,8 \pm 11,31$	$20,3 \pm 6,18$
Железо	15 -20 мг %	$31,13 \pm 0,47$	$27,23 \pm 1,02$
Кобальт		Не обнаружен	Не обнаружен
Никель		Не обнаружен	Не обнаружен
Марганец	0,40 – 0,60 мг %	$0,50 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,24$
Сердце			
Свинец	0,6	$0,24 \pm 0,22$	$0,04 \pm 0,05^*$
Кадмий	0,3	$< 0,002$	$< 0,002$
Медь	12 – 18 мг/кг	$2,73 \pm 0,32$	$2,97 \pm 0,45$
Цинк		$14,3 \pm 1,20$	$16,3 \pm 1,56$
Железо		$15,23 \pm 4,95$	$15,57 \pm 1,46$
Кобальт		Не обнаружен	Не обнаружен
Никель		Не обнаружен	Не обнаружен
Марганец		$0,87 \pm 0,85$	$0,30 \pm 0,04$
Кровь			
Свинец		$0,11 \pm 0,02$	$0,01 \pm 0,00^*$
Кадмий		$< 0,002$	$< 0,002$
Медь	2 – 7 мг/кг	$0,54 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,39$
Цинк	6 – 8 мг/кг	$4,67 \pm 0,84$	$5,8 \pm 1,94$
Железо	20 – 38 мг %	$27,8 \pm 2,46$	$23,43 \pm 1,15$
Кобальт		Не обнаружен	Не обнаружен
Никель		Не обнаружен	Не обнаружен
Марганец	0,01 – 0,03 мг %	Не обнаружен	Не обнаружен

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

Мониторинг данных содержания экотоксикантов в мышцах бедра (красное мясо) показал, что в изучаемых образцах отсутствуют такие элементы как свинец, кадмий, кобальт и никель. Содержание меди в изучаемых пробах контрольной птицы было ниже нормы на 55 %, тогда как у цыплят, которым применяли Нормотрофин, данный показатель находился пределах референсных значений. По содержанию цинка различий между группами не выявлено, но уровень его в обеих группах превышал верхние границы нормы в 5,1 раза. Содержание железа у особей обеих групп было так же выше допустимых значений и составило $3,7 \pm 0,51$ и $2,67 \pm 0,46$ мг % в

контрольных и опытных образцах соответственно. Содержание марганца в контроле было ниже нормы на 40 %, а у опытной птицы данный показатель был достоверно выше, чем у контрольных сверстниц в 2,7 раза и превышал допустимые значения на 14,3 %.

При определении уровня ксенобиотиков в печени установлено, что содержание свинца и кадмия в исследуемом органе находится ниже предельно допустимой концентрации, причем у опытной птицы концентрация свинца ниже, чем в контроле на 15,4 %, а уровень кадмия в обеих группах не достигал допустимых значений. Несмотря на то, что местом депонирования меди является печень, у контрольной птицы ее значения были наименьшими. Количество меди у них было ниже нормативных данных в 3,6 раза. В печени опытных цыплят ее содержание было выше контрольных показателей на 38,3 %, но в то же время ниже референсных – в 2,6 раза. Печень контрольных цыплят отличалась более высоким содержанием цинка, концентрация которого превышала физиологические пределы 6,6 раза. В опытных образцах его уровень был ниже контрольных значений на 27,0 %, но превышал норму 4,8 раза. Железа было выше, так же как и цинка, у контрольных особей. Его уровень превышал допустимые значения в 1,6 раза, тогда как в печени опытных цыплят находилось его на 12,5 % меньше, превышая при этом допустимую концентрацию в 1,4 раза. Наличие кобальта и никеля в контрольных и опытных пробах печени не установлено. Марганец в контроле находился в пределах нормы, а у опытных сверстниц был выше на 32 %.

При определении уровня солей тяжелых металлов в тканях сердца было установлено, что содержание свинца было ниже предельно допустимых концентраций у контрольной птицы на 60,0 (2,5) и у опытной на 93,3 % ($p \leq 0,05$). Содержание кадмия в обеих группах также было ниже допустимых значений и составило менее 0,002 мг/кг. Содержание меди в опытных пробах было выше, чем в контрольных образцах на 8,8 %, но ниже нормы в 4,0 раза.

Цинка было на 13,9 % больше у опытных цыплят, чем у сверстниц – аналогов из контрольной группы. По содержанию железа в рассматриваемом органе разница между группами не установлена. Такие биоэлементы как кобальт и никель в пробах сердца не обнаружены. Концентрация марганца в тканях сердца контрольных цыплят было выше, чем в опытных образцах в 2,9 раза.

При анализе данных по содержанию свинца и кадмия в крови сравниваемых групп установлено, что уровень свинца достоверно ниже в жидкой ткани цыплят получивших Нормотрофин. Показатели концентрации кадмия в обеих группах были равнозначными и не достигали предельно допустимых значений. Бройлеры контрольной группы характеризовались более низким содержанием в крови такого элемента как медь, которая была ниже физиологических пределов 3,7 раза. В опытных образцах данного элемента было меньше нормы в 2,2 раза, но больше чем в контроле на 63,0 %. Содержание цинка в крови у опытных цыплят было ниже нормы на 22,2 %, тогда как уровень данного металла у стимулированных Нормотрофином цыплят соответствовала референсным значениям. Концентрация железа в крови цыплят обеих групп соответствовала нормативным значениям. Такие биоэлементы как кобальт, никель и марганец ни в одной из проб крови не обнаружено.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин не оказывает отрицательного влияния на организм цыплят-бройлеров, а наоборот существенно снижает уровень такого особо опасного политропного яда как свинец. Во всех изучаемых тканях опытных цыплят его уровень был существенно или достоверно ниже, чем в исследуемых биообъектах контрольных аналогов. Кроме того, изучаемое средство оказывает направленное действие на марганец - наименее токсичный из необходимых организму микроэлементов достоверно повышая его концентрацию в грудных и бедренных мышцах, а также в печени - органе депо, по отношению к контрольным образцам.

2.2.9.3.4 Ветеринарно-санитарная оценка качества мяса цыплят-бройлеров при использовании Нормотрофина

При оценке качества мяса птицы в конце эксперимента установлено, что при осмотре внешний вид и цвет поверхности тушек цыплят между группами различий не имеет (табл. 77). В частности, тушки, как контрольной, так и опытной группы, имеют шуршащую корочку подсыхания бледно-розового цвета. Мышцы на разрезе слегка влажные, при аппликации фильтровальной бумаги к глубоким слоям мышечной ткани, бумага не подмокает. Цвет мяса светло- или бело-розовый, соответствует виду мяса в зависимости от его принадлежности. Мясо на разрезе плотной консистенции, упругое, образуемая при надавливании пальцем ямка быстро выравнивается. Жир мягкой консистенции, светло-желтого цвета без посторонних запахов. Поверхностные, а также глубокие слои мышечной ткани мяса птицы обеих групп, имели специфический запах, свойственный мясу кур. Запах мяса, прилегающего к костям, идентичен таковому остальных участков туши.

При оценке прозрачности и аромата бульона пробой варки мяса установили, что исследуемые образцы тушек контрольной группы имеют ароматный запах, бульон – прозрачный, с жировыми каплями на поверхности. Качество бульона от мяса цыплят-бройлеров опытной группы, получавших Нормотрофин, соответствует бульону от мяса птиц контрольной группы, однако, стоит отметить более выраженный вкус и прозрачность бульона образцов цыплят опытной группы, что может свидетельствовать об улучшении качественных показателей.

При проведении микроскопии мазков – отпечатков из мяса птиц обеих групп, выраженных отличий между группами не наблюдалось. В поле зрения микроскопа, на препаратах изготовленных из поверхностных и глубоких

слоев мышечной массы были отмечены единичные кокки палочки, что соответствует установленным стандартам по доброкачественности мяса.

Таблица 77 – Показатели качества и физико-химических свойств мяса цыплят-бройлеров

Показатель	Группа	
	опытная	контрольная
Состояние наружных покровов и цвет	наличие корочки подсыхания, бледно-розовый	наличие корочки подсыхания, бледно-розовый
Влажность мышц на разрезе	слегка влажные, тест-бумага не подмокает	слегка влажные, тест-бумага не подмокает
Цвет мяса	светло- или бело-розовый	светло- или бело-розовый
Консистенция и упругость	плотное, упругое	плотное, упругое
Консистенция, цвет и запах жира	мягкая, светло-желтый без посторонних запахов	мягкая, светло-желтый без посторонних запахов
Запах мяса	специфический, свойственный мясу данного вида птицы	специфический, свойственный мясу данного вида птицы
pH	5,9	5,8
Реакция с серноокислой медью	отсутствие хлопьев и сгустка	незначительные хлопья, сгустка нет
Реакция на пероксидазу	сине-зеленое окрашивание, переходящее в буро-коричневое	сине-зеленое окрашивание, переходящее в буро-коричневое
Формольная реакция	бульон прозрачный, однородной консистенции	бульон прозрачный, однородной консистенции
Реакция на продукты первичного распада белков	отрицательная	отрицательная
Микроскопия мазков	единичные кокки	единичные кокки

При оценке качества тушек физико-химическими методами, были получены следующие результаты.

В контрольной группе при реакции на фермент пероксидазу появлялась сине-зеленая окраска, которая через две минуты переходила в буро-коричневую, что характеризует выраженную активность фермента. Содержание летучих жирных кислот составило 4,2 мг КОН, что говорит о отсутствии первичных продуктов распада веществ. При формольной реакции бульон имеет однородную консистенцию с незначительными хлопьями, что также соответствует показателям качества. Концентрация водородных ионов мяса составила 5,8, что указывает на нормальную активность мышечных ферментов, и свидетельствует о том, что в процессе созревания произошел сдвиг pH в кислую сторону, что является нормой. При определении солей аммиака и солей аммония вытяжка слегка мутнеет и приобретает зеленовато-желтый цвет.

Определение качества мяса цыплят опытной группы лабораторными методами показало, что величина pH соответствует 5,9. Реакция на пероксидазу сопровождается сине-зеленым окрашиванием, переходящей в буро-коричневый цвет в течение одной минуты. Формольная реакция дает прозрачный бульон, содержание летучих жирных кислот составило 3,9 мг КОН. При определении аммиака и солей аммония вытяжка остается прозрачной желтовато-зеленоватого цвета.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин не оказывает отрицательного влияния на качество получаемой продукции, что подтверждается данными, полученными при проведении ветеринарно-санитарной экспертизы тушек, где показано соответствие образцов мяса цыплят опытной группы, как и контрольной, нормам, предусмотренным для свежего мяса, полученного от здоровой птицы. В то же время следует отметить, что в исследованных образцах мяса цыплят опытной группы наблюдалась тенденция к улучшению, как органолептических, так и физико-химических показателей.

2.2.9.4 Влияние Нормотрофина на гематологические показатели, интенсивность роста и продуктивность цыплят яичного кросса «Хайсекс-Браун»

Опыты проводили на 64 цыплятах яичного кросса «Хайсекс-Браун» в условиях птицефабрики «Волжская» Республики Марий Эл, которые были распределены по 2 группам по принципу аналогов. Цыплятам опытной группы выпаивали Нормотрофин семидневными курсами с 1-го по 7-е, с 40 по 47-е и с 135 по 141-е сут жизни. Птица контрольной группы содержалась на основном рационе и им Нормотрофин не применяли.

Исследованиями установлено (табл. 78), что у цыплят опытной группы, уже через 2 недели после применения им Нормотрофина, происходило достоверное увеличение массы тела. Данная закономерность между группами была сохранена до конца экспериментального периода, так, в частности, в возрасте 34 сут показатели массы тела опытных цыплят были выше, чем у птиц контрольной группы на 17,6 г и среднесуточный прирост составил $7,92 \pm 0,36$ г при $6,30 \pm 0,21$ г – в контрольной.

Таблица 78 - Динамика массы тела птицы при применении Нормотрофина

Возраст птицы, сут	Контрольная группа			Опытная группа		
	Масса тела, г	Абсолют- ный прирост за период, г	Среднесу- точный прирост, г	Масса тела, г	Абсолют- ный прирост за период, г	Среднесуточ- ный прирост, г
1	$37,8 \pm 0,65$			$38,3 \pm 0,42$		
14	$91,2 \pm 0,42$	$52,8 \pm 0,96$	$3,60 \pm 0,57$	$94 \pm 0,35^*$	$56 \pm 1,12$	$4,28 \pm 0,25$
34	$251,8 \pm 0,74$	$213,6 \pm 1,60$	$6,30 \pm 0,21$	$269,4 \pm 0,57^*$	$231,8 \pm 0,89^*$	$7,92 \pm 0,36$
48	$384,2 \pm 0,96$	$347,4 \pm 2,86$	$7,40 \pm 0,37$	$404,8 \pm 2,90^*$	$404,8 \pm 1,64^*$	$7,80 \pm 0,42$
62	$631,2 \pm 1,64$	$591,4 \pm 3,87$	$9,00 \pm 0,50$	$632,2 \pm 0,96$	$630,8 \pm 1,14$	$8,80 \pm 0,65$
78	$883,2 \pm 1,08$	$846,2 \pm 1,88$	$9,50 \pm 0,57$	$962,0 \pm 1,46^*$	$961,2 \pm 1,14^*$	$12,2 \pm 0,42$
125	$1349 \pm 10,06$	$1332,8 \pm 2,07$	$10,36 \pm 0,43$	$1484,8 \pm 2,3^*$	$1446,8 \pm 1,95^*$	$11,96 \pm 0,5$
171	$1658,8 \pm 4,56$	$1621,4 \pm 2,73$	$9,36 \pm 0,50$	$1715,2 \pm 2,07$	$1671,2 \pm 3,65^*$	$9,56 \pm 0,28$

Примечание: * - уровень достоверности, соответственно $p \leq 0,001$.

Наиболее существенное превосходство в абсолютном и среднесуточном приросте было отмечено на 78 сутки. Абсолютный прирост молодняка, получивших Нормотрофин составил $961,2 \pm 1,14$ г, а среднесуточный прирост – $12,2 \pm 0,42$ г, при $846,2 \pm 1,88$ г и $9,50 \pm 0,57$ г соответственно в контроле.

На 125 сут все изучаемые показатели были также выше у кур опытной группы, чем контрольной, а именно масса тела была выше на 10,0 %, абсолютный прирост – 8,5 % и среднесуточный прирост на 15,4 %.

В конце эксперимента – 171 сутки, масса тела и абсолютный прирост опытной птицы были выше таковых контрольной группы на 57,0 и 50,0 г, а среднесуточный прирост превышал аналогичный показатель контрольной группы на 2,1 %.

При изучении гематологических показателей установлено, что после дачи Нормотрофина в течение первых 14 сут наблюдается незначительное понижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови у опытных цыплят по сравнению с молодняком контрольной группы, однако, различия между группами по данным показателям были недостоверными и находились в пределах возрастных физиологических показателей (табл. 79). Последующими исследованиями установлено, что применение Нормотрофина способствует достоверному повышению количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов, не выходящему за пределы верхних границ физиологической нормы.

При определении сроков яйцекладки установлено, что куры-несушки достигли половой зрелости (возраст снесения первого яйца) на 131 сутки. Одна из четырех кур-несушек контрольной группы на этот период снесла яйцо, оно имело мягкую несформировавшуюся скорлупу. Яйцо было расклевано. Кладка яиц у птицы опытной группы была отмечена на 133 сутки. При этом отмечали откладывание яиц сразу у 3-х кур-несушек. Яйца были вполне сформированы, имели коричневый цвет и твердую скорлупу. На

135 сут начали нестись все куры опытной группы. К этому сроку в контрольной группе отмечали кладку яиц у 2-х птиц. Яйца были не сформированными, имели мягкую скорлупу, и они были расклёваны. Кладку вполне сформировавшихся яиц было выявлено у 2-х кур-несушек к 157 сут, однако, у третьей курицы яйцо было также не сформировано.

Таблица 79 – Динамика гематологических показателей птиц при применении Нормотрофина

Группа	Показатель	Срок исследования, сут				
		14	34	62	125	171
Контрольная	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,03 $\pm$ 0,05	2,12 $\pm$ 0,05	2,42 $\pm$ 0,14	2,79 $\pm$ 0,06	2,99 $\pm$ 0,11
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	23,8 $\pm$ 0,63	31,8 $\pm$ 1,08	33,6 $\pm$ 1,12	34,75 $\pm$ 0,68	33,7 $\pm$ 1,08
	Гемоглобин, г/л	87,3 $\pm$ 1,18	87,0 $\pm$ 1,08	96,0 $\pm$ 0,67	95,4 $\pm$ 1,18	100,6 $\pm$ 2,11
Опытная	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1,94 $\pm$ 0,05	2,27 $\pm$ 0,07	2,90 $\pm$ 0,2*	3,06 $\pm$ 0,12	3,17 $\pm$ 0,14
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	25,4 $\pm$ 0,69	35,08 $\pm$ 0,4*	38,5 $\pm$ 1,1*	37,05 $\pm$ 0,07*	36,2 $\pm$ 0,48
	Гемоглобин, г/л	86,7 $\pm$ 2,21	97,0 $\pm$ 1,06*	109,6 $\pm$ 0,6*	105,3 $\pm$ 1,12*	113,0 $\pm$ 0,5*

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

Существенные различия также отмечены и в окрасе скорлупы яиц. Яйца от кур-несушек контрольной группы по цвету были более светлого окраса, нежели яйца, полученные от птиц опытной группы. Весовые показатели яиц также отличались. Масса яиц, от кур-несушек контрольной группы в эти сроки составила от 46,0 до 52,0 г, тогда как полученные от птиц опытной группы весили от 54,0 до 58,0 г, т.е. в среднем на 7,0 г больше.

Таким образом, экспериментально установлено, что применение Нормотрофина оказывает благоприятное воздействие на организм цыплят яичного кросса. Нормотрофин улучшает не только показатели крови, но и увеличивает прирост живой массы и весовые показатели яиц.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях становления и стабилизации российской экономики ключевое значение приобретают вопросы качества и конкурентоспособности продукции отечественного производства. Высокую важность в этой связи имеет выполнение Федерального закона о качестве и безопасности пищевых продуктов, главной задачей которого является повышение ответственности всех участников продовольственного рынка за качество и безопасность продукции [351]. Поэтому усовершенствование существующих и разработка новых препаратов повышающих не только продуктивность животных, но и качество получаемой продукции остается одним из приоритетных направлений современной ветеринарной науки и практики.

В рассматриваемом плане особого внимания заслуживают биологически активные вещества животного и растительного происхождения. Биогенные стимуляторы способны увеличивать продуктивность сельскохозяйственных животных при нормальных условиях кормления и содержания. Биогенные стимуляторы, не являясь основными компонентами корма, способны при введении в организм животных, ускорять их рост и развитие, обеспечивать получение от них большого количества продукции на единицу затраченного корма, повышать общую физиологическую устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [36; 152; 203].

В своих исследованиях мы преследовали цель разработать из доступного растительного сырья, безопасное и эффективное по фармакологическим свойствам средство, включающее в себя комплекс биологически активных веществ, для использования в ветеринарии и животноводстве.

Для достижения цели нами были отобраны 10 видов травянистых и древесных видов растений, которыми наиболее представлена как флора

Республики Татарстан, так и Российской Федерации (*Melilotus officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Trifolium pratense*, *Urtica dioica*, *Achillea millefolium*, *Equisetum arvense*, *Chelidonium majus*, *Ulmus campestris*, *Salix caprea*, *Acer platanoides*).

Одним из звеньев в технологии приготовления Нормотрофина является воздействие на растительное сырье высокой температуры, которое может привести к инаktivации биологически активных веществ растений. Учитывая данное обстоятельство, нами проводились доклинические исследования на предмет сохранности действующих начал в получаемых экстрактах, путем проведения качественных и количественных реакций.

Проведенный качественный анализ показал, что в 9 из 10 исследованных субстанций, содержатся дубильные вещества, исключением из которой составил продукт сухой возгонки травы чистотела большого. Данные вещества были обнаружены и в готовом продукте. Дубильные вещества относятся к полифенолам [166, с. 118-121; 233, с. 34; 252, с. 10]. О наличии дубильных веществ во всех исходных растительных компонентах, использованных при разработке средства, за исключением травы чистотела большого, говорится в научных трудах ряда исследователей, посвященных изучению их химического состава и фармакологических свойств [358, с. 145-146; 257, с. 68-70]. Качественные реакции, проведенные с применением раствора пикриновой кислоты, позволили установить в составе пиролизатов и в готовом продукте наличие алкалоидов. Их содержание в изучаемых образцах было подтверждено исследованиями, проведенными в «Центре по стандартизации и сертификации лекарственных препаратов» г. Казани. В составе разработанного средства было выявлено более 100 летучих соединений, среди которых идентифицированы 1,8 цинеол, борнеол, метил- и этил производные фенола и фурфурол.

Согласно литературным данным, алкалоиды являются органическими веществами и синтезируются преимущественно высшими растениями [166, с.

34-35]. Кроме растений алкалоиды содержатся в некоторых видах грибов и организме наземных и морских животных. В низших растениях алкалоиды отсутствуют. Борнеол является обязательным компонентом травы тысячелистника обыкновенного, а цинеол, кроме тысячелистника, содержится в зверобое продырявленном [257, с. 142, 173]. Фурфурол получают из отходов деревообрабатывающей промышленности путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки водяным паром. В то же время, сам фурфурол является исходным продуктом для синтеза производных фурана (фурацилин, фурадонин, фуразолидон) [396, с. 163].

Немаловажное значение в жизни растений имеют фенольные соединения, особое место среди которых занимают флавоноиды [87; 166, с. 114-117; 500]. В растениях флавоноиды выступают в качестве пигментов, а при попадании в организм теплокровных животных оказывают разностороннее биологическое действие. Нами также проведены качественные реакции для выделения флавоноидов в разработанном средстве. Проведенная реакция позволила обнаружить наличие флавоноидов в конечном продукте, что согласуется с данными, приведенных выше авторов.

Из других фенольных соединений в составе Нормотрофина нами выявлено наличие кумаринов. Их присутствие в составе средства объясняется использованием таких растений как донник желтый, клевер красный и крапива двудомная. По литературным данным, кумарины содержатся в перечисленных выше травах [98, с. 243; 166, 106-110; 394, с. 123-124].

Известно, что биологическая ценность растений зависит не только наличием в них макронутриентов, но и минорных компонентов локализованных в различных частях растений. Особая роль при этом отводится содержанию в них минеральных элементов, которые участвуют в

процессе образования важнейших групп биологически активных веществ, таких как алкалоиды, терпеноиды, сапонины и гликозиды [37].

В свете изложенного, интересным представлялась количественная характеристика элементного состава Нормотрофина.

Исследования минерального состава изучаемого средства проведенные атомно-адсорбционной спектрометрией позволило определить наличие в составе разработанного средства 19 макро- и микроэлементов.

Среди выделенных элементов присутствовали такие тяжелые металлы как кадмий и свинец, однако, их содержание в Нормотрофине было ничтожно малым и в количественном отношении соответствовали уровню их наличия в травах, в условиях их естественного прорастания. Необходимо также отметить, что трава зверобоя продырявленного способна к концентрации кадмия [257, с. 142].

Таким образом, достигнутый результат, свидетельствует о том, что температурный режим, использованный при пиролизе растительного сырья, не является критическим и не приводит к инактивации биологически активных веществ содержащихся в составе разработанного средства.

Важным свойством лекарственных веществ, применяемых в ветеринарии и животноводстве, является их способность к сохранению качества и безвредности в процессе хранения [396]. С учетом этого нами были проведены исследования по определению стабильности и срока годности разработанного средства.

Исследованиями установлено, что Нормотрофин в процессе хранения, при температуре + 2 до 8 °С не разлагается и сохраняет свои физические и химические свойства в течение 12 месяцев. При хранении более длительное время разработанное средство сохраняет физические свойства (цвет, запах, прозрачность), но теряет химическую активность.

Одним из обязательных требований, предъявляемых к вновь созданным препаратам, является доклинические исследования безопасности лекарственных средств [448, с. 28-54]. Учитывая это, после определения химического состава разработанного средства, нам, представлялось важным дать ему токсикологическую оценку.

Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что однократное введение, как отдельно взятых компонентов растений, так и самого Нормотрофина в массивной дозе, независимо от путей его использования, не приводит к гибели подопытных животных и не сопровождается какими-либо отклонениями в поведенческой реакции, в течение всего периода наблюдений. Согласно полученным данным, можно заключить, что по степени токсичности изучаемое средство относится к IV классу опасности, т.е. относится к веществам малоопасным.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что препараты, разработанные с использованием растительного сырья, являются безопасными для животных и человека [33, с. 5; 147; 202; 462]. В то же время следует иметь в виду, что каждый препарат, независимо от способов его получения, при контакте с организмом, может накапливаться в последнем, вызывая функциональные или структурные нарушения в органах и тканях. Для подтверждения или опровержения вышеизложенного нами, методом субхронической токсичности были определены кумулятивные свойства Нормотрофина.

Опытным путем установлено, что многократные внутримышечные инъекции Нормотрофина экспериментальным животным, не приводило не только к их гибели, но и не оказывало негативного влияния на гематологические показатели и темпы роста животных. Однако подкожное его введение, на 20 сут эксперимента сопровождалось формированием очагов некроза кожных покровов с формированием язвочек на месте инъекции и повышением температуры тела. Отмеченные явления при данном способе

применения Нормотрофина мы связываем с использованием одних и тех же участков тела для многократных инъекций испытуемого средства с низкой кислотностью. По результатам произведенных расчетов коэффициент кумуляции составил 8,3. Отсутствие гибели животных, как в данном тесте, так и в опыте по изучению параметров острой токсичности с установлением коэффициента 8,3 согласно данным [281] позволяет отнести исследуемое средство к веществам, не обладающим кумулятивным действием. Мы согласны с мнением перечисленных выше исследователей, которые считают средства растительного происхождения безопасными для человека и животных.

Оценка хронической токсичности показала отсутствие негативного действия Нормотрофина на организм белых крыс. Гибели животных при многократном использовании Нормотрофина не отмечено, достоверных различий между группами в морфологическом составе крови не установлено. Внутренние органы при визуальном осмотре имели одинаковый цвет и размеры, свойственные ткани органа и возрасту животного.

Таким образом, исследованиями установлено, что Нормотрофин при многократном использовании не обладает токсическим действием.

Нашими исследованиями показано, что испытуемое средство не обладает кожно-резорбтивным, местно-раздражающим и аллергизирующим действием. Аппликация Нормотрофина на выстриженный участок кожи не приводила к функциональным и структурным изменениям со стороны покровных тканей. Толщина кожной складки, на месте контакта с тестируемым средством, соответствовала аналогичным интактным участкам, с противоположной стороны туловища. При проведении конъюнктивной пробы, также никаких изменений со стороны слизистых глаза не установлено. В тесте, с использованием провокационного метода гистаминового шока установлено, что Нормотрофин не изменяет время

наступления шока у животных. В реакциях общей и активной кожной анафилаксии также не удалось установить анафилактогенные свойства Нормотрофина. По результатам тестов можно заключить, что Нормотрофин не обладает аллергизирующими свойствами.

Пирогенные свойства Нормотрофина изучали на кроликах, для чего после его внутривенного введения животным, учитывали показания термометра в течение трех последующих часов. При термометрии животных установлено, что температура тела подопытных кроликов не повышалась и находилась в пределах физиологической нормы, что характеризует Нормотрофин как не обладающим пирогенным действием.

Неотъемлемой частью токсикологических исследований является получение информации о функциональном состоянии печени, для чего используют так называемую гексеналовую пробу. Известно, что различные химические вещества, способны влиять на продолжительность сна лабораторных животных, вызванного гексеналом, инактивация которого происходит в печени.

Нашими исследованиями установлено, что продолжительность сна подопытных крыс при использовании Нормотрофина в дозе 0,5 мл/кг массы тела в течение всего экспериментального периода находилась на уровне показателей контрольных животных и составляла 25...26 минут. В отличие от этого, использование гексенала через один час, после введения крысам Нормотрофина в массивной дозе (5 мл/кг), увеличивало продолжительность сна до 45 минут. Однако, при введении гексенала крысам в последующие сроки, различий между группами по продолжительности сна не установлено, и они находились в состоянии наркоза в течение 27...26 минут.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что Нормотрофин в терапевтической дозе не угнетает антитоксическую функцию печени.

Изучение репродуктивной токсичности фармакологических веществ является частью доклинических токсикологических исследований, что

позволяет выявить возможное негативное действие исследуемых веществ на эмбриогенез животных [448].

Рассматривая данный вопрос, мы пришли к заключению, что разработанное средство не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. В частности, установлено, что длительное внутримышечное использование Нормотрофина не оказывало токсического влияния на организм беременных самок. Число плодов с грубыми, внешними аномалиями, в контрольной группе составило $0,16 \pm 0,16$ %, а в опытной $0,12 \pm 0,09$ %, что было достоверно не различимо. При осмотре плодов, невооруженным глазом и при помощи лупы, видимые грубые аномалии в обеих группах встречались не более $0,06 \pm 0,06$ %. Плодов с аномалиями развития костной системы в пометах не выявлено.

При изучении постнатального развития потомства, полученных от оставшихся самок экспериментальных групп, с целью их тератологического исследования установлено, что масса тела и краниокаудальные размеры крысят при рождении не имеют различий. Такие показатели общефизиологического развития новорожденных, как сроки отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, сроки прорезывания резцов, также не имели различий. Постнатальная смертность молодняка крыс обеих групп, за период наблюдений составила $3,33 \pm 2,31$ %.

Таким образом, по общему числу выявленных аномалий между сравниваемыми группами различий не установлено, и они находились в пределах допустимых значений для данного вида животных.

После комплексной оценки уровня безопасности Нормотрофина, нами были продолжены исследования по изучению влияния разработанного средства на организм лабораторных животных и изысканию его оптимальной дозы.

Опытным путем установлено, что внутримышечное введение Нормотрофина белым крысам в дозах от 1 до 2 мл/кг массы тела действуют

угнетающе на рост и развитие животных, со снижением массы тела по отношению к контрольным показателям на 5,0 – 10,1 % соответственно. Кроме того отмечено достоверное уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина в крови при использовании указанных доз испытуемого средства. В то же время, Нормотрофин в дозах 0,25 – 0,5 мл/кг наоборот, оказывал стимулирующее действие на показатели прироста живой массы и морфологический состав крови в динамике, с увеличением массы тела, по сравнению с контролем от 1,3 до 8,2 % соответственно.

Угнетающее действие высоких доз Нормотрофина на прирост массы тела и морфологический состав крови животных второй и третьей опытных групп, на наш взгляд связано с преобладанием диссимиляторных процессов над ассимиляторными, которые как указывал [321] приводит к повышению расхода белков и других энергетических материалов. О значении дозы используемых веществ, для фармакокоррекции или фармакостимуляции указывал [292, с. 33]. Автор отметил, что минимальные дозы вызывают очень слабые изменения, и при уменьшении их вдвое, лекарственное вещество не оказывает эффекта. Максимальные дозы вызывают самые сильные изменения. При определении оптимальной дозы согласно данным [428; 471] необходимо придерживаться правила Arndt-Schulz'a, которое гласит: «Слабые раздражения усиливают жизнедеятельность клеток, средние - поддерживают, сильные тормозят, очень сильные – прекращают».

Немалый удельный вес, среди средств используемых в ветеринарной практике для повышения продуктивности животных, занимают препараты, полученные из животных тканей [104; 105; 141; 171; 172; 470]. В то же время, следует отметить, что биологические препараты на основе животных тканей, сложно получить с идентичной активностью от партии к партии, что может привести к появлению побочных иммунных реакций организма. Кроме того, использование препаратов полученных из тканей больных инфекционными болезнями животных, может привести к распространению той или иной

патологии среди основных стад, содержащихся в промышленных комплексах. К примеру [49] описывают случай массового заражения и гибели норок от алеутской болезни при введении им 10 % водной эмульсией приготовленной владельцем фермы из почек, печени и селезенки с добавлением 0,5 % формалина. Поэтому, поиск альтернативных источников сырья, для получения высокоэффективных и безопасных в применении средств, остается весьма актуальной.

Принимая во внимание, изложенное выше, нами были проведены исследования сравнительного характера, где устанавливали возможность использования Нормотрофина в качестве альтернативного средства существующим тканевым препаратам. В качестве препарата сравнения был использован тимоллизат – препарат, полученный из тимуса бычков по методике М.П. Тушнова в нашей модификации.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что, как при использовании тимоллизата, так и Нормотрофина, происходит увеличение показателей прироста живой массы подопытных крысят. Относительный прирост массы тела при использовании тимоллизата составил 83,6, Нормотрофина - 93,3 и в контрольной 76,6 %.

Полученные нами данные при применении тимоллизата совпадают с результатами других исследователей, которые показали стимулирующее действие указанного средства на рост, развитие и привесы животных [106, с. 81-88; 172; 470]. Мы согласны с мнением [194; 367], которые пришли к заключению, что лизаты, как продукты белкового распада, оказывают непосредственное влияние на обмен веществ.

Стимулирующее влияние Нормотрофина на рост и развитие животных мы связываем с наличием в его составе важнейшего внутриклеточного биостимулятора обменных процессов – магния, и микроэлементов – железа, меди, цинка, марганца, селена, кобальта и молибдена. Согласно данным [190;

375] перечисленные элементы способствуют нормализации обменных процессов и увеличению прироста живой массы.

Таким образом, исследованиями, проведенными на белых крысах, показана высокая биологическая эффективность тимоллизата и растительного средства Нормотрофин, что заключается в увеличении показателей прироста массы тела, и усилении гемопоэза. Учитывая достигнутый эффект, необходимо подтвердить полученные результаты на с.-х. животных. Считаем, что всестороннее изучение средств полученных из растительного сырья, углубит наши знания и раскроет более тонкие механизмы действия их на организм животного. Это в свою очередь, даст возможность в перспективе более широкого использования их в животноводстве, в качестве альтернативы существующим на сегодня биогенным стимуляторам полученных из тканей животных и путем химического синтеза.

Многие авторы сходятся во мнении, что биологически активные вещества растений обладают противовоспалительными, бактерицидными, отхаркивающими, иммуностимулирующими, регенерирующими и рядом других свойств [302; 378; 456].

Учитывая, что Нормотрофин является комбинированным средством на основе растительного сырья, нами были проведены исследования по выяснению противовоспалительных и регенерирующих свойств разработанного средства.

Для оценки регенеративной и противовоспалительной активности Нормотрофина были использованы самки белых крыс, после искусственного воспроизведения им ожоговой травмы кожи.

Исследованиями установлено, что в фазу острого воспаления, при отсутствии лечебного вмешательства, на месте травмы наблюдается выраженный воспалительный процесс, сопровождающийся скоплением гнойного экссудата под некротическим пластом. Между тем, при использовании Нормотрофина происходит коагуляционный некроз

поврежденных тканей с последующим их уплотнением. Формирующийся струп при этом, выступает в качестве механического барьера на пути к проникновению инфекции в рану, заживление происходит под струпом.

При ожоговой травме кожи, во избежание инфицирования раны и предотвращения воспаления необходимо использовать бактериостатики и противовоспалительные средства [347]. Такими свойствами наделены дубильные вещества и флавоноиды растений, которые, как известно, обладают противовоспалительным и ранозаживляющим действием [31, с. 39]. По заключению других авторов [245; 265], ускорению процессов заживления поврежденных тканей могут способствовать использование искусственных биологических повязок препятствующих инфицированию раны.

Таким образом, экспериментально установлено, что применение Нормотрофина при ожоговой травме кожи препятствует формированию выраженного воспалительного отека на месте травмы, ускоряет процессы регенерации поврежденных тканей.

Немалый удельный вес среди болезней органов пищеварения человека и животных занимает язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [232; 249; 461]. Поэтому, рассматриваемая проблема в настоящее время полностью сохраняет свою актуальность, как в теоретическом, так и в практическом отношении. Вопрос более изучен в медицине человека, однако, в ветеринарии данной патологии уделяется мало внимания.

Приняв во внимание вышеизложенное, нами были проведены исследования по изучению противоязвенной активности Нормотрофина.

Как показали наши исследования, внутримышечное использование Нормотрофина белым крысам при диклофенак индуцированной язве желудка, способствует восстановлению поврежденных тканей и более ранней нивелировке морфологического состава крови с показателями интактных животных. В отличие от этого, у контрольных животных язвы в СОЖ были

сохранены на всем протяжении опыта и для крови были характерны изменения свойственные острой фазе воспаления.

В механизме терапевтического действия Нормотрофина при диклофенак индуцированной язве СОЖ, особое значение на наш взгляд стоит придавать наличию в составе Нормотрофина моноциклического терпена 1,8 цинеола. Данное соединение обладает антибактериальным, противовоспалительным, противоязвенным и гастропротекторным свойствами [54]. Поддержание гомеостаза Нормотрофином мы склонны связать с наличием в его составе таких необходимых для жизнедеятельности элементов как железо, цинк, медь, кобальт и марганец, которые по заключению ряда авторов обеспечивают нормальный процесс кроветворения и предотвращают развитие анемии [375; 449, с. 244-250]. Кроме того, в составе Нормотрофина имеется бициклический терпен борнеол, обладающий способностью стимулировать кору надпочечников, и тем самым влияет на обменные процессы, повышая адаптивные возможности организма к меняющимся условиям существования [301].

Таким образом, на модели острой язвы слизистой оболочки желудка крыс индуцированной диклофенаком натрия установлено, что Нормотрофин оказывает выраженное противоязвенное действие, ускоряет процессы регенерации тканей. К тому же, Нормотрофин препятствует формированию стойких изменений в картине крови и обеспечивает сохранение функции костномозгового кроветворения.

Учитывая широкий спектр фармакологических возможностей разработанного нами средства, дальнейшие исследования были продолжены с использованием пушных зверей и других сельскохозяйственных животных.

В опытах на пушных зверях было изучено влияние Нормотрофина на воспроизводительную способность самок норок, а также возможность использования его молодняку с признаками постнатальной незрелости, с

целью повышения сохранности и улучшения качества получаемой продукции.

Из результатов проведенных научно-хозяйственных опытов видно, что использование Нормотрофина самкам норок, увеличивает плодовитость, где в среднем на основную самку дополнительно получено на 28,9 % щенков больше, чем у контрольных аналогов. Кроме того изучаемое средство увеличивает количество благополучно щенившихся и уменьшает число пропустовавших самок.

Вероятно, увеличение плодовитости самок в определенной степени связано со снижением общей эмбриональной смертности в результате применения Нормотрофина, что подтверждено нашими данными полученными в доклинических исследованиях. Во-вторых, нельзя отрицать значение биологически активных веществ и роль минералов в регуляции обмена веществ беременных самок в период плодоношения. Данное заключение согласуется с результатами исследований коллектива авторов, которые достигли увеличения плодовитости самок и сохранности молодняка при использовании им торфа из сфагнового мха [264]. Достигнутый эффект авторы объясняют наличием в составе торфа веществ фенольной группы, а также белков и биотических элементов.

Использование Нормотрофина молодняку норок, с признаками постнатальной незрелости, приводило к увеличению показателей относительного прироста, по отношению к контрольным значениям, у самцов на 22,6 % и самок на 25,2 % соответственно. Абсолютный прирост массы тела самцов норчат опытной группы составил 1701,7, самок – 974,5 г, при 1109,3 и 971,8 г у контрольных самцов и самок соответственно. Сохранность молодняка получавших Нормотрофин была выше, чем в контрольной группе на 18,7 %. Установлено более полное созревание волосяного покрова и уменьшение дефектности шкур при применении Нормотрофина, что повышало качественные показатели шкуровой

продукции. Между тем, в первой контрольной группе (нормотрофики) у 11,1 и второй контрольной группы (гипотрофики) у 32,3 % животных, волосяного покрова не достигло полного созревания и отмечена дефектность шкур в виде «синевы».

Полученные нами результаты мы склонны связать с наличием в составе Нормотрофина комплекса физиологически активных веществ, которые оказывают на организм животного разностороннее действие. В частности, травы с высоким содержанием фенольных и полифенольных соединений обладают выраженной антиоксидантной способностью [2]. Между тем, по данным ряда авторов [152, с. 63-69; 432, с. 20-24] важное биологическое значение для организма имеют микроэлементы. Они являются биоактиваторами ферментов, гормонов, витаминов и тем самым участвуют в физиологических процессах. С их участием связаны такие процессы как рост, развитие, размножение и продуктивность животных. На сегодня известно, что марганец наравне с кальцием влияет на антирахитический витамин Д, активизирует фермент костную фосфатазу, регулирует фосфорно-кальциевый обмен и формирование скелета. Данный элемент участвуют и в синтезе аскорбиновой кислоты. Другим важным элементом, способствующим росту животных, является цинк. Он входит в состав дыхательного фермента карбоангидразы, без которого невозможны дыхательные процессы, активизирует гипофиз, половые железы, повышает активность витамина В. Немаловажное значение в формировании костей и мышц имеет магний. Активация роста и развития животных во многом определяется наличием в организме кобальта, меди и железа, которые, как известно, имеют непосредственное отношение к процессам кроветворения и тканевого дыхания.

Улучшение качества меха и более раннему его созреванию способствовали имеющиеся в составе изучаемого средства кумарины. Известно, что фурокумарины обладают способностью сенсibilизировать

кожу к действию света и стимулировать образование пигмента меланина при попадании на неё ультрафиолетовых лучей [166, с. 109]. Возможно так же, что Нормотрофин улучшает освоение щенками Мелапола, тем самым улучшая созревание и качество меха, уменьшает количество дефектных шкурок.

По результатам данных исследований можно сделать заключение, что применение Нормотрофина щенкам норок с признаками постнатальной незрелости ускоряет созревание меха, уменьшает показатели дефектности шкурок, улучшая тем самым товарные свойства меха.

В опытах по изучению влияния Нормотрофина на воспроизводительную способность свиноматок и качество приплода установлено, что изучаемое средство не оказывает существенного влияния на плодовитость маток. Количество поросят в помете как контрольных, так и опытных животных было практически одинаковым. Между тем, поросята полученные от стимулированных свиноматок превосходили по массе тела своих сверстников из контрольной группы на 22,4 % ($p \leq 0,01$), развивались лучше, обладали более высокой пищевой возбудимостью, были активнее и быстрее прибавляли в массе тела. В день отъема контрольные поросята весили $5,86 \pm 0,12$, тогда как масса опытных животных составила $6,79 \pm 0,08$ при $p \leq 0,01$. Сохранность поросят по опытной группе оказалась выше, чем в контрольной на 6 %. Установлено также более высокое содержание в крови у поросят опытной группы количества эритроцитов, гемоглобина и уровня общего белка, которые были достоверно выше на 14,8, 10,2 и 8,9 % соответственно.

Полученный нами результат, мы склонны связать с наличием в составе Нормотрофина растительных полифенолов, которые по заключению ряда авторов [239, с. 217; 406] способны улучшать кровоснабжение и усиливать обменные процессы плода, уменьшая тем самым степень возникновения гипоксии.

Немаловажное значение на наш взгляд имеет также богатый минеральный состав Нормотрофина. Ряд элементов (медь, кобальт, марганец и цинк) входящие в его состав играют значительную роль в процессах размножения и оказывают влияние на рост животных [196, с. 27-28].

Доклиническими исследованиями было показано, что Нормотрофин обладает ростостимулирующим действием. Для подтверждения полученных результатов, нами были продолжены аналогичные исследования на поросятах-сосунах.

Как показали наши исследования, применение Нормотрофина поросятам подсосного периода приводило к увеличению прироста массы тела по отношению к значениям контрольных сверстников на 12,2 %. Использование испытуемого средства сопровождалось достоверным увеличением числа эритроцитов и гемоглобина. В группе, где применяли Нормотрофин гибели поросят не отмечено, тогда как в контрольной группе сохранность была ниже на 16,7 %.

Увеличение массы тела, улучшение состава крови, повышение сохранности новорожденных поросят при применении им Нормотрофина можно объяснить наличием в его составе БАВ и жизненно необходимых минералов. Как было указано выше, в составе Нормотрофина входит бициклический терпен борнеол, который оказывает общетонизирующее действие, улучшает кроветворение и стимулирует пищеварение [301]. Кроме того, нельзя отрицать значение минеральных веществ выявленных в составе Нормотрофина. Как известно, недостаток железа в кормах часто приводит к возникновению железодефицитной анемии. Наиболее чувствительны к недостатку железа новорожденные поросята. Именно они входят в группу риска, так как отсутствие и недостаточная секреция железами желудка новорожденных поросят соляной кислоты и недостаток цианкобаламина является основной причиной возникновения у них железодефицитной анемии [95, с. 9]. К тому же резервы железа в организме новорожденных

поросят ничтожно малы. Уменьшение его содержания в организме, ведет к нарушению обеспечения эритроцитов гемоглобином, снижая, таким образом, транспорт железа в костный мозг и нарушая его включение в клетки эритропоэтического ряда [450]. Возникновение анемии может быть связано не только с недостатком железа, но и витаминов, меди, цинка, кобальта и некоторых других элементов [46; 75; 544].

Несмотря на значительные успехи современной науки, до сих пор не разработаны универсальные средства для стимуляции животных отстающих в росте и развитии, и имеющие низкие показатели продуктивности. Исходя из этого, нами были проведены исследования сравнительного характера по изучению влияния средств полученных из животных тканей (тимоллизат) и растительного сырья (Нормотрофин) на организм поросят-гипотрофиков.

Проведенными исследованиями нам удалось подтвердить результаты, полученные доклиническими исследованиями на лабораторных крысах.

Установлено, что как тимоллизат, так и Нормотрофин оказывают на организм поросят-гипотрофиков однонаправленное действие. Их использование приводило к достоверному увеличению показателей прироста массы тела. За 30 суток опытного периода, масса тела поросят, где использовали лизат из тимуса составила $11,64 \pm 0,15$ ($p \leq 0,01$), в группе с использованием растительного средства - $11,56 \pm 0,14$ ($p \leq 0,01$), при $9,54 \pm 0,28$ кг в контроле. Среднесуточный прирост у первой опытной группы находился на уровне $225,4 \pm 5,0$ ($p \leq 0,01$), а у второй - $222,0 \pm 4,85$ ($p \leq 0,01$), тогда как у контрольных аналогов - $154,0 \pm 6,2$ г.

По мере увеличения темпов роста поросят опытных групп, было отмечено и улучшение морфологического состава крови, которое наиболее выражено в конце опытного периода.

По заключению большинства исследователей, основополагающую роль в механизмах стимулирующего влияния лизатов на энергию роста, гемопоэз

и систему иммунитета, играют биологически активные соединения пептидной природы, образующихся при гидролизе тканей [71; 105; 113; 171].

Положительное и однонаправленное с тимоллизатом действие Нормотрофина на организм поросят-гипотрофиков, скорее всего, следует рассматривать, как результат действия комплекса веществ биологической природы образующихся при кислотно-ферментативном гидролизе продуктов сухой возгонки растительного сырья. Так, сравнивая химический состав фетального препарата выделенного из плодов кроликов и свиней [140] и разработанного нами растительного средства Нормотрофин, выявлено, что оба средства в своем составе имеют биотические элементы. Отличает их то, что фетальный препарат включает в себя богатый аминокислотный состав и ряд жизненно необходимых ферментов, а в Нормотрофин представлен естественными компонентами растений, такие как дубильные вещества, флавоноиды, алкалоиды, кумарины и ряд других. Поэтому нам представляется, что основополагающую роль в увеличении темпов роста и улучшении морфологического состава крови поросят-гипотрофиков вызвано комплексом физиологически активных растительного происхождения.

На следующем этапе исследовательской работы нами было изучено влияние Нормотрофина на организм молодняка крупного рогатого скота. Одним из рассматриваемых вопросов при этом было изучение влияния его на интенсивность роста телят отстающих в росте и развитии.

Нами установлено, что масса тела телят опытной группы, которым инъецировали Нормотрофин, в конце эксперимента была выше, чем у контрольных аналогов на 7,0 кг, среднесуточный прирост больше на 7,3 %.

В увеличении темпов роста телят отстающих в росте и развитии, при использовании разработанного нами средства, по нашему мнению задействованы те же механизмы, которые раскрыты в аналогичных опытах, проведенных с использованием пушных зверей и поросят-гипотрофиков.

При изучении химического состава Нормотрофина, было выявлено наличие в его составе дубильных веществ, алкалоидов, флавоноидов, кумаринов и ряд других биологически активных соединений, которые, как известно, обладают различной фармакологической активностью. Исходя из этого, в практическом плане представляет интерес о возможности его использования в ветеринарных целях при заболеваниях органов пищеварения с симптомакомплексом диарей.

В проведенном нами научно-хозяйственном опыте установлено, что парентеральное применение Нормотрофина при диспепсии телят способствовало прекращению симптомов диареи после двукратного применения испытуемого средства в 37,5 % случаев. У остальных телят данной группы прекращение отмеченных симптомов и выздоровление наступало на 6 сутки опытного периода.

Во второй опытной группе, наблюдали аналогичную картину, и полное выздоровление животных с восстановлением пищевых рефлексов отмечали с 4 по 6 сутки с момента начала лечения.

Выздоровление животных контрольной группы в среднем наступило на 8 сутки опыта.

Одним из способов лечения, используемых практикующими врачами при патологии органов пищеварения, с симптомакомплексом диарей, является использование фармакологических средств обладающих вяжущими свойствами, особая роль среди которых отводится лекарственным растениям. Необходимо отметить, что вяжущие свойства растений обусловлено наличием в их составе дубильных веществ, которые одновременно обладают дезинфицирующим, противогнилостным и противовоспалительным действием.

Об эффективности использования отдельно взятых растений или сложных сборов трав, с вяжущими свойствами, при патологии органов пищеварения с расстройствами функции, сообщается в научных трудах

большинства исследователей [7; 125; 137; 435; 436]. Из приведенных выше работ видно, что их использование осуществляется в виде галеновых препаратов. Поэтому механизм действия дубильных веществ заключается в их способности взаимодействовать с белками, с образованием плотных альбуминатов. При этом формируется защитная пленка, предохраняющая чувствительные нервные окончания от болевых раздражений, уменьшается воспалительная реакция [166, с. 118].

Отличительной особенностью разработанного нами средства является то, что его используют парентерально и соответственно механизм его действия при симптомакомплексе диарей имеет свои особенности. На наш взгляд, лечебная эффективность Нормотрофина связана: во-первых, с наличием в его составе дубильных веществ, которые представлены гидролизуемыми и негидролизуемыми танинами и главным образом остатками галловой кислоты и её производных. Галловая кислота обладает антибактериальным, противовирусным и антиоксидантным действием. Во-вторых, немаловажное, а возможно и ведущее значение имеет наличие в составе разработанного средства фурфурола и веществ фуранового ряда. Фуран является производным ненасыщенного гетероциклического соединения, содержащего в 5 положении цикла нитрогруппу, которая обладает высокой противомикробной активностью [514].

Получение фурфурола для промышленных и медицинских целей является процессом многостадийным, где в начале путем кислотного гидролиза древесины получают целлюлозу и гемицеллюлозы, которые затем превращают в простые сахара, из паров которых при последующей конденсации образуется фурфурол. Данное вещество является основой получения нитрофуранов (фурацилина, фурагина, фурадонина, фуразолина и др.) [149]. Между тем, Павлов П.А. [320] показал новые одностадийные экологически чистые пути синтеза фурановых нитрилов, обладающих антимикробной активностью в отношении грамположительной и

грамотрицательной микрофлоры. В свете изложенного, на наш взгляд, входящие в состав используемого средства фурановые соединения блокируют клеточное дыхание микроорганизмов, дезорганизуют окислительно-восстановительные процессы микробной клетки, что отрицательно влияет на энергетический обмен микроорганизмов, ингибирует их рост и размножение.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой фармакологической активности Нормотрофина при использовании телятам с заболеваниями органов дыхания. При этом отмечено, что парентеральное его применение способствует улучшению общего состояния, устраняет симптомы воспаления органов дыхания. Согласно данным ряда исследователей, такими свойствами наделены биологически активные вещества растений [260; 456]. Следует обратить внимание и на наличие в составе Нормотрофина продуктов сухой возгонки коры ивы, из которой, как известно, итальянским ученым Рафаэлем Пириа впервые была выделена салициловая кислота (о-оксибензойная). Салициловая кислота при попадании в щелочную среду превращается в салицилаты и в крови находится в виде иона салицилата. В очаге воспаления салициловокислые соли расщепляются с освобождением салициловой кислоты, которая и действует в зоне воспаления. Кроме того, салициловая кислота обладает антитоксической, противомикробной и жаропонижающей активностью [458, с. 26-27].

Нашими исследованиями также установлено, что у телят опытной группы, по мере снижения воспалительной реакции происходит улучшение морфологического состава крови, усиливается гемопоэз. Установленные сдвиги в составе крови с усилением функции кроветворных органов свидетельствуют об удовлетворении организма микроэлементами, поступающими в организм при использовании Нормотрофина. Известно, что одним из элементов участвующих в гемопоэзе и некоторых энзимных системах клеток и тканей является медь. Данный элемент способствует

переводу железа из двухвалентного в трехвалентное состояние, ускоряя образование трансферрина, причастного в образовании гемоглобина. Другим элементом способствующим усвоению железа организмом и участвующим в синтезе гемоглобина является кобальт. В тоже время, сам кобальт в присутствии меди и железа становится стимулятором созревания молодых форм эритроцитов [123]. О вероятности нарушении синтеза гемоглобина сообщается в работе [297], которые указывают, что дефицит меди, кобальта и марганца могут привести к потере способности организма ассимилировать железо.

Установленные до терапевтического вмешательства изменения биохимического состава сыворотки крови телят, такие как: низкий уровень белка, завышенные концентрации глюкозы и холестерина в обеих группах, высокий уровень лактатдегидрогеназы у опытных телят, свидетельствуют о глубоких расстройствах обменных процессов организма, вызванные дистрофией мышц, интоксикацией, гемолизом эритроцитов и нарушением функции печени, которые особенно выражены у телят опытной группы. На информативность биохимических показателей при нарушениях метаболизма в организме сообщалось в научных трудах ряда исследователей [34; 240; 484].

После использования испытуемых средств отмечали незначительное увеличение общего белка в сыворотке крови молодняка как контрольной, так и опытной группы, которую мы рассматриваем как тенденцию к повышению, что в целом, на наш взгляд, связано со снижением уровня интоксикации организма и увеличением белокобразовательной функции печени. Снижение активности АЛТ телят опытной группы, по сравнению с контрольными аналогами, возможно связано с наличием в Нормотрофине БАВ обладающих также гепатопротекторными свойствами. При использовании Нормотрофина отмечали снижение уровня холестерина на 3,75 %, тогда как в контрольной группе с использованием Энросепта его уровень повысился на 14,2 %, что

очевидно, связано у телят опытной группы с угасанием воспалительных явлений и нормализацией функции печени. Выдвинутое нами предположение подтверждает ранее полученные данные других исследователей, которые указывают на нормализацию содержания холестерина в крови при затихании воспалительных явлений [267 (а), с. 82]. Содержание билирубина в обеих группах несколько увеличилось и находилось у верхних границ физиологической нормы. Креатинин по своему уровню в обеих группах занимал среднюю позицию референсных значений. Содержание мочевины как при использовании Энросепта, так и Нормотрофина опустилось ниже допустимых значений. Учитывая, что данное явление характерно для молодняка обеих групп, мы склонны рассматривать её как результат недостаточного поступления белков в организм и интенсивным использованием его в качестве пластического материала для нужд организма. Отмечали повышение активности щелочной фосфатазы, причем у молодняка контрольной группы её значения были выше нормы на 3,1 %, а в опыте соответствовала референсным значениям. Повышение уровня данного фермента многие исследователи связывают с увеличением энергии роста организма, ввиду чего увеличивается потребность его в фосфатах для нормального формирования костяка и внутренних органов [326]. По заключению [223], повышение активности щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы может быть вызвано за счет использования комплексонов микроэлементов. При оценке уровня углеводного обмена, наблюдали снижение концентрации глюкозы у опытных телят на 28,3 % и увеличение её значений у контрольных сверстниц на 1,0 %. Возможно, что уменьшение уровня глюкозы у опытных телят связано с ослаблением стрессорных проявлений, ввиду использования комплексного средства Нормотрофин. Увеличение её уровня обычно рассматривают как следствие стресс-реакций у животных, в условиях которой происходит интенсивный распад энергетических веществ, включая гликогена, депонированного в

печени и мышцах [133(a)]. Активность гликолитического фермента ЛДГ в контрольной группе продолжало оставаться на уровне исходных значений, а у телят опытной группы отмечали уменьшение данного показателя на 28,1 %, после чего её концентрация также стала соответствовать референсным значениям. Отмеченные изменения в составе ЛДГ у молодняка опытной группы, мы связываем с выздоровлением животных, нормализацией обменных процессов и особенно реакций взаимопревращения пировиноградной и молочной кислот принимающих участие в процессах гликолиза и реакциях пентозного цикла, в результате которых происходит выделение энергии, улучшение снабжения тканей и клеток организма кислородом [79, с. 819].

Установленные нами выше изменения ферментного состава сыворотки крови телят с патологией органов дыхания, после применения им Нормотрофина, свидетельствуют о высокой его фармакологической активности и способности регулировать обменные процессы и в первую очередь нормализовать функцию печени. По литературным данным известно, что нарушения нормального функционирования ферментативных процессов, следует расценивать как причину или следствие различных патологических процессов лежащих в основе большинства болезней [467 (a)].

Одновременно было изучено влияние испытуемого средства на осмотическую резистентность эритроцитов телят при патологии органов дыхания. Исследованиями установлено, что, несмотря на высокую степень концентрации эритроцитов у телят опытной группы, по отношению к аналогичным показателям контрольных животных в начале эксперимента, резистентность их к гипотоническим растворам хлорида натрия была менее выраженной. Исходя из этого, можно полагать, что гипотонический гемолиз может быть следствием нарушения водно-электролитного обмена с изменением структур клеточных мембран, вызванных чрезмерным скоплением различных метаболитов в плазме крови в результате

нарушенного обмена веществ, связанных с функциональной недостаточностью органов дыхания при бронхопневмонии. Данные явления сопряжены со свойствами эритроцитов, которые, как известно, способны адсорбировать токсины, гормоны, продукты расщепления белков и, вследствие содержания в них ферментов, участвовать в ферментативных процессах [114, с. 65].

Улучшение клинико-гематологического и биохимического состава крови, по мере угасания воспалительных процессов у телят опытной группы после использования Нормотрофина, сопровождалось повышением устойчивости эритроцитов к гипотоническим растворам хлорида натрия. Мы согласны с мнением [468] показавшей повышение устойчивости эритроцитов крови к литическому действию низких концентраций хлорида натрия под влиянием галактогенных растений, объясняя это тем, что БАВ растений повышают стабильность биомембран эритроцитов крови коров из-за их мембранопротекторного действия.

Одним из уникальных свойств лекарственных растений является их способность стимулировать иммунную систему [378].

Наши исследования, проведенные с использованием растительного средства Нормотрофин, также показали стимулирующее действие его на факторы неспецифической резистентности организма телят, что сопровождалось достоверным повышением БАСК на 13,4 %, а в отношении ЛАСК выявлена тенденция к увеличению, по сравнению с аналогичными значениями телят контрольной группы. Функциональная перестройка организма телят с увеличением гуморальных факторов защиты, на наш взгляд связана с наличием в составе Нормотрофина цинка, селена участвующих в обеспечении иммунитета, а селен кроме того, совместно с витамином Е способен стимулировать синтез антител и тем самым увеличивает иммунные силы организма [257, с. 31-35].

В то же время, некоторые авторы, иммуномодулирующие свойства растений и препаратов, полученных из них, связывают с наличием в их составе полисахаридов [282; 293]. О благоприятном влиянии фитопрепаратов на клеточные и гуморальные звенья иммунитета коров, в период сухостоя и послеродовый период сообщается в работе [135].

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что Нормотрофин существенно изменяет морфологические и биохимические показатели крови. Применение Нормотрофина телятам с патологией органов дыхания нормализует гематологические и биохимические показатели крови, обеспечивает выздоровление.

В предварительных научно-хозяйственных опытах с использованием ограниченного количества цыплят-бройлеров мясного кросса «Хаббард Ф-15», нами установлено, что поступление Нормотрофина в организм цыплят, сопровождается увеличением показателей массы тела независимо от способов и путей его использования. Однако, учитывая трудоемкость инъекций при концентрации большого поголовья птицы на ограниченных площадях, очень важно, для упрощения технологического процесса выпаивание используемых фармакологических средств или же внесение их в состав кормов. Поэтому, нас больше всего заинтересовал данный способ применения Нормотрофина.

Считаем, что находящиеся в составе Нормотрофина биологически активные вещества, хлористоводородная кислота и фермент пепсин, так же как и при использовании препаратов из тканей животных, при оральном поступлении в организм, способствуют стимуляции желез желудка и кишечника по выработке пищеварительных соков, усиливают ферментацию корма и пищеварение, улучшают усвоение корма [57; 144].

Для дальнейшего изучения ростостимулирующих свойств Нормотрофина были проведены научно-хозяйственные опыты на цыплятах-бройлерах мясного кросса, при различных технологиях их выращивания.

В опытах, как при напольном, так и клеточном содержании цыплят было установлено, что выпаивание изучаемого средства способствовало достоверному увеличению, по сравнению с контрольными аналогами, темпов роста и незначительному повышению сохранности поголовья. Существенные различия между группами были установлены и по морфологическому составу крови. При этом количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина было выше, чем в контроле на 6,5, 6,0 и 4,6 % при $p \leq 0,05$, 0,05 и 0,001 соответственно. Лейкоформула подопытных цыплят отличалась более высоким содержанием лимфоцитов ($p \leq 0,01$), за счет уменьшения псевдоэозинофилов ($p \leq 0,05$). Одновременно отмечали достоверное повышение бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови цыплят опытной группы. При учете конечной продукции установлено, что улучшение интерьерных показателей позитивно сказалось на количественных и качественных характеристиках получаемого продукта. В частности при напольном содержании цыплят-бройлеров получено на 13905 мяса больше в убойном весе. 70 % мяса подопытной птицы было отнесено к 1 категории, тогда как в контроле его доля составила 40 %. При клеточном содержании цыпленка получавшие Нормотрофин имели такую же массу тела в возрасте 40 суток, что и цыпленка контрольного корпуса в возрасте 41 сутки.

Высокие показатели интенсивного роста, сохранности и выхода конечной продукции молодняка опытной группы, мы склонны связать с оптимизацией обменных процессов организма цыплят-бройлеров, за счет стимуляции пищеварения под действием БАВ растительного средства Нормотрофин. В частности, известно, что алкалоиды растений при поступлении в организм способны усиливать деятельность желез пищеварительного тракта, способствуя выработке и выделению секрета [166, с. 44-45]. Кроме того, как было указано ранее, искусственный желудочный сок (хлористоводородная кислота и пепсин) используемый для кислотно-ферментативного гидролиза пиролизатов растений входящих в

состав Нормотрофина, также способны стимулировать железы желудочно-кишечного тракта по выработке пищеварительных соков улучшающих освоение принятого корма. Несомненно, что повышение роста и продуктивности цыплят связано и с наличием в составе средства минеральных веществ, которые благотворно влияя на процессы кроветворения и повышая естественные защитные силы организма, способствовали поддержанию гомеостаза и улучшению физиологического статуса бройлеров. О целесообразности использования биотических элементов для повышения защитно-приспособительных возможностей организма, нормализации обменных процессов и увеличения продуктивности животных было отмечено ранее, в ряде работ других исследователей [83; 219].

Сравнительный анализ биохимического состава крови показал, что содержание общего белка в сыворотке крови цыплят опытной группы было выше (на 2,4 %), а уровень мочевины наименьшим (на 32,8 %), чем у контрольных аналогов ($p \geq 0,05$). Увеличение концентрации белка, при одновременно низком уровне мочевины, свидетельствует об улучшении белокобразовательной функции печени [364]. Активность аминотрансфераз в сыворотке крови опытных цыплят была ниже ($p \geq 0,05$), АЛТ на 16,1 и АСТ на 20,4 % соответственно. Снижение активности ферментов переаминирования следует рассматривать как показатель улучшения функции гепатоцитов [313, с. 171]. Ряд исследователей изучавших гепатопротекторные свойства БАВ растений, пришли к заключению, что выраженными гепатозащитными свойствами обладают фенольные соединения (флавоноиды, гидролизуемые дубильные вещества, полисахариды и ряд других), которые проявляют высокую антирадикальную активность, в основе которой лежат процессы радикального окисления тканевых липидов взаимодействием пероксирадикалов с биоантиоксидантами [73; 237]. Холестерина и билирубина в сыворотке крови цыплят также было выше, чем в контроле на

6,8 ($p \geq 0,05$) и 4,8 % ($p \leq 0,05$) соответственно. Возможно, что однонаправленность их изменений связано с активацией обменных процессов, так как холестерин, является исходным материалом при синтезе желчных кислот, принимает участие в их метаболизме, а билирубин – важнейший пигмент желчи, является кислотой, который также входит в состав желчных кислот. И холестерин, и билирубин в составе желчи, наравне с другими её компонентами поступают в кишечник, активируют поджелудочную и кишечную липазу, способствуют эмульгированию жиров [78, с. 991]. Известно также, что уровень билирубина находится в прямой зависимости от количества гемоглобина выделенного эритроцитами в процессе их разрушения по мере созревания. Поэтому, повышение уровня билирубина, в крови у цыплят опытной группы, мы также связываем с более высоким содержанием у них эритроцитов, при разрушении которых несколько больше образуется гемоглобина являющегося структурным материалом желчных пигментов билирубина и биливердина [363, с. 15]. Содержание α -амилазы в сыворотке крови цыплят опытной группы, на момент исследования было ниже, чем в контроле на 13,1 %. Снижение уровня данного фермента возможно связано с позитивным действием биологически активных веществ используемого средства на функцию поджелудочной железы, так как данная железа является основным источником рассматриваемого фермента [467 (а), с. 32]. Установлено снижение уровня креатинина на 38,6 %, что свидетельствует, не только об отсутствии нефротоксического действия, а наоборот о благоприятном влиянии Нормотрофина на функциональную деятельность почек.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что выпаивание цыплят средством растительного происхождения улучшает эритропоз, увеличивает концентрацию общего белка, снижает уровень трансфераз и конечных продуктов метаболизма – креатинина и мочевины.

Интересным представлялось изучение влияния Нормотрофина на уровень экотоксикантов в различных органах, тканях и цельной крови подопытных цыплят.

Проведенными исследованиями установлено, что уровень такого политропного яда как свинец в образцах печени опытных цыплят было ниже, чем у контрольных сверстниц на 15,4 % ($p \geq 0,05$), а в мышцах сердца и цельной крови достоверно ниже от 6,0 до 11 раз.

Данное свойство разработанного нами средства, мы склонны связать с наличием в его составе БАВ, улучшающие функциональную деятельность печени, вследствие чего усиливается её способность связывать тяжелые металлы, образуя малотоксичные соединения. Об улучшении функции печени свидетельствуют результаты предыдущих наших исследований, где установлено снижение уровня аминотрансфераз [478]. В качестве детоксикантов и регуляторов обмена химических элементов в организме могут выступить соединения кобальта [254]. Помимо кобальта в составе Нормотрофина имеются дубильные вещества, которые наделены свойствами связываться с солями тяжелых металлов с образованием осадков [166, с. 118], что также, на наш взгляд, способствовало снижению уровня свинца в опытных образцах. Выраженным детоксикационным свойством при острых и хронических отравлениях свинцом обладает хвощ полевой [257, с. 219], который также входит в состав Нормотрофина.

Из вышеизложенного следует, что Нормотрофин существенно снижает уровень такого особо опасного политропного яда как свинец. Во всех изучаемых тканях опытных цыплят его уровень был существенно или достоверно ниже, чем в исследуемых биообъектах контрольных аналогов.

По результатам ветеринарно-санитарной оценки качества мяса цыплят-бройлеров после использования им Нормотрофина установлено, что мясо цыплят данной группы, как и мясо контрольных цыплят, имеет приятный товарный вид и внешних различий по группам не выявлено. Мясо цыплят

обеих групп имеет хорошие органолептические показатели. Концентрация летучих жирных кислот находится в пределах 3,9-4,2 мг КОН, а концентрация водородных ионов – 5,8 – 5,9, что также соответствует доброкачественному мясу.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что Нормотрофин не оказывает отрицательного влияния на качество получаемой продукции, что подтверждается данными, полученными при проведении ветеринарно-санитарной экспертизы тушек, где показано соответствие образцов мяса цыплят опытной группы, как и контрольной, нормам, предусмотренным для свежего мяса, полученного от здоровой птицы.

При изучении влияния Нормотрофина на организм цыплят яичного кросса отмечены более высокие показатели роста и развития цыплят, которые достоверно отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Позитивное влияние Нормотрофина на показатели массы тела, связано лучшей усвояемостью корма цыплятами опытной группы, ввиду поступления в организм комплекса физиологически активных веществ растений способных активировать пищеварение. В частности органические кислоты и другие БАВ тысячелистника обыкновенного, способны увеличивать выработку желудочного сока, стимулировать желчеотделение и моторную функцию желудка [358, с. 40]. Наравне с этим, немаловажное значение имеют алкалоиды, входящие в состав практически всех без исключения растений использованных при получении данного средства. Алкалоиды улучшают перистальтику органов пищеварения и мочевыводящих путей, усиливают деятельность пищеварительных желез, способствуют выработке и выделению секрета, улучшают работоспособность печени [166, с. 45].

При определении сроков яйцекладки, существенной разницы по срокам откладывания яиц между группами не установлено. Однако, надо отметить, что яйца несушек контрольной группы были не сформированы и скорлупа

яиц была представлена пленкой. В отличие от этого яйца кур опытной группы были вполне сформированы, имели твердую скорлупу и более высокие весовые показатели.

На сформированность скорлупы, как известно, влияют ряд факторов, среди которых особое значение имеет всасывание кальция из кишечника с последующей концентрацией его в скорлупе [314].

Таким образом, экспериментально установлено, что применение Нормотрофина оказывает благоприятное воздействие на организм цыплят яичного кросса. Разработанное средство улучшает не только показатели крови, но и увеличивает прирост живой массы и весовые показатели яиц.

Из представленного нами заключения следует, что:

1 Впервые достигнута технология получения средств из различных видов растений, в жидкой форме, обладающих фармакологической активностью и дающая возможность дозированного использования их в ветеринарии не только перорально, но и парентерально.

2 Из растительного сырья широко представленной в флоре как Республики Татарстан, так и Российской федерации, разработано средство Нормотрофин отличающееся от галеновых препаратов тем, что его с успехом можно использовать парентерально, а от новогаленовых – то, что помимо суммы действующих веществ специфичных для отдельно взятого растительного сырья, в нем содержатся и сопутствующие биологически активные вещества.

3 С помощью качественных и количественных анализов изучен химический состав разработанного средства и установлено наличие в нем алкалоидов, дубильных веществ, флавоноидов, кумаринов, соединений терпенового ряда, фурфурол, метил- и этил производные фенола, а также 19 макро- и микроэлементов.

4 Доклиническими исследованиями показана безвредность Нормотрофина теплокровным животным и в соответствии с классификацией

химических соединений по ГОСТу 12.1.007.76 полученное средство отнесено к IV классу опасности – вещества малоопасные. Не обладает острой, субхронической, хронической токсичностью, пирогенными, местно-раздражающими, аллергизирующими свойствами, эмбриотоксическим, тератогенным действиями, не оказывает негативного влияния на функцию печени.

5. По фармакологическим свойствам Нормотрофин стабилен в течение года. Пероральное и парентеральное его использование лабораторным животным способствует увеличению темпов роста, улучшает морфологический состав крови, что служит основанием для использования его в ветеринарии.

6. Нормотрофин обладает выраженным противовоспалительным, регенерирующим и гастропротекторным действием.

7. Внутримышечные инъекции Нормотрофина беременным самкам норок в дозе 0,5 мл/кг массы тела увеличивает выход щенков на благополучно щенившуюся самку на 11,1 %. Использование средства молодняку норок с признаками постнатальной незрелости увеличивает темпы роста, сохранность, ускоряет созревание меха, уменьшает показатели дефектности шкурок, увеличивает выход и качество шкурок.

8. Использование Нормотрофина супоросным свиноматкам способствует крупноплодности, повышает сохранность молодняка, улучшает морфологический и биохимический состав крови. Использование Нормотрофина поросятам-сосунам, поросятам-гипотрофикам увеличивает темпы роста, повышает сохранность, улучшает интерьерные показатели.

9. Использование Нормотрофина молодняку крупного рогатого скота отстающим в росте и развитии способствует повышению показателей прироста массы тела. Внутримышечные инъекции Нормотрофина телятам разных возрастных групп с синдромом диарей способствует выздоровлению и сокращает сроки лечения. Разработанное средство эффективно при

бронхопневмонии телят. При этом установлено, что Нормотрофин нормализует гематологические и биохимические показатели крови, повышает факторы неспецифической резистентности организма, обеспечивает выздоровление, способствует увеличению темпов роста.

10. Выпаивание Нормотрофина цыплятам мясного кросса, не зависимо от способов содержания, увеличивает темпы роста, уменьшает число цыплят подлежащих выбраковке, повышает сохранность, улучшает морфологический и биохимический состав крови, повышает показатели неспецифической резистентности организма, значительно снижает содержание уровня свинца в различных тканях, увеличивает выход и качество получаемой продукции. Товарный вид тушек, органолептические, физико-химические, бактериологические показатели мяса цыплят-бройлеров соответствуют требованиям ГОСТов, установленных для доброкачественного мяса.

11. Использование Нормотрофина цыплятам яичного кросса увеличивает интенсивность роста, положительно влияет на гематологические показатели, улучшает товарные качества и массу яиц.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Результаты исследований легли в основу 2 нормативно-технических документов, утвержденных Отделением ветеринарной медицины РАСХН (протокол № 1. от 31. 01. 2013 г.) и Главным Управлением ветеринарии КМ Республики Татарстан (17.03.2011 г).

2. На основании результатов исследований рекомендуется использование растительного средства Нормотрофин в следующих случаях:

- норкам, для получения здорового приплода и увеличения выхода щенков на основную самку, Нормотрофин используют внутримышечно на второй-третьей неделе беременности из расчета 0,5-1,0 мл на самку, 3-хкратно, с интервалом в 72 часа; щенкам норок, с признаками постнатальной незрелости, для увеличения темпов роста, повышения сохранности, улучшения качества шкуровой продукции – в дозе 1,0 мл/кг массы тела, 3-хкратно, с интервалом в 72 часа.

- свиньям, в целях профилактики нарушений обмена веществ у супоросных свиноматок, получения здорового приплода, предотвращения послеродовых осложнений, используют за 60, 30, 15 суток до родов, в день опороса и при отъеме поросят от матери в дозе 5 мл на животное; для ускорения темпов роста поросят, профилактики болезней органов дыхания и пищеварения, инъекции Нормотрофина производят начиная со 2 - 3-х суток жизни, один раз в день в следующих дозах: первая инъекция – 0,5 мл на животное, вторая и третья – по 1,0 мл, трехкратно с интервалом в 72 часа; поросятам, отстающим в росте и развитии, для увеличения темпов роста вводят Нормотрофин внутримышечно четырёхкратно, в дозе 1,5 мл на животное, через каждые 48 часов;

- молодняку крупного рогатого скота с низкими показателями продуктивности Нормотрофин используют внутримышечно, четырехкратно, в дозе 4,0 мл на одно животное, через каждые 48 часов; при острых

расстройствах пищеварения у телят Нормотрофин применяют внутримышечно в дозах 0,06-0,08 мл/кг массы тела, один раз в сутки в течение 3–5 дней; телятам больным бронхопневмонией вводят Нормотрофин внутримышечно в дозе 0,07 мл/кг массы тела, четырехкратно, через каждые 48 часов;

- цыплятам мясных кроссов для ускорения темпов роста и повышения сохранности Нормотрофин выпаивают с питьевой водой через дозатор, подключенный к системе поения, или через индивидуальные поилки на 1,6,7,14,15,24 и 25-е сутки жизни, в течении первых суток в дозе 0,05 мл, на 6 и 7 сутки – 0,1 мл, на 14,15, 24 и 25-е сутки – 0,125 мл на 1 цыпленка;

- цыплятам яичных кроссов для повышения сохранности, нормального формирования стада, повышения яйценоскости и массы яиц у кур, Нормотрофин выпаивают 5-ти дневными курсами в несколько циклов: первое выпаивание производят с 1 по 5 сутки жизни, для чего с 1 по 3 дни препарат разводят из расчета 1:20, а на 4 и 5 сутки - в разведении 1:10; второе выпаивание производят с 90 по 95-е сутки из расчета 0,1 мл на 1 цыпленка; в третий раз Нормотрофин дают курам-несушкам на пике яйценоскости из расчета 0,2 мл на 1 несушку в сутки; четвертое выпаивание производят по завершении яйцекладки в дозе 0,2 мл на 1 несушку в сутки;

- для ускорения процессов регенерации поврежденных тканей при термической травме кожи, через 1,5 часа после получения ожога кожи, Нормотрофин инъецируют под некротический пласт в дозе 0,1 мл/см², из нескольких точек на расстоянии 0,5–1,0 см от краев раны, инъекции осуществляют 1 раз в сутки, пятикратно через каждые 48 часов.

3. Полученные результаты рекомендуется использовать на курсах повышения квалификации зоо- и ветеринарных специалистов, при чтении лекций, проведении практических занятий со студентами по клинической фармакологии и токсикологии и терапии профильных ВУЗов.

СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ

- АПК – агропромышленный комплекс
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БАВ – биологически активные вещества
- БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови
- ВНИВИ – Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
- ВПО – высшего профессионального образования
- ЗАО – закрытое акционерное общество
- Ккум – коэффициент кумуляции
- КФХ – коллективно-фермерское хозяйство
- ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови
- ЛД₅₀ – среднесмертельная доза
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- НД – нормативные данные
- ООО – общество с ограниченной ответственностью
- ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов
- рН – водородный показатель
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- Сут – сутки
- ФГБОУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
- ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение
- ФЦТРБ – Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахимова, Й. З. Биологические активные вещества растений: физиологические и биохимические аспекты. Часть 1: учебно-методическое пособие для вузов / Й. З. Абдрахимова. Казань: ООО «Регентъ», 2001. – 42 с.
2. 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.
3. Абзалилова, А. М. Лечебная эффективность комплексного препарата при респираторных заболеваниях телят / А. М. Абзалилова, И. М. Самородова, Т. И. Глотова // Ветеринарный врач. – 2009. – №6. – С. 54-57.
4. Абрамова, Л.Ю. Инфекция гриппа птиц, вызванная вирусом подтипа H7N1 / Л.Ю. Абрамова, И.А. Чвала, Ю.Ю. Бабин, Н.С. Мудрак, А.В. Борисов, В.В. Дрыгин, Н.А. Власов // Ветеринария. – 2010. - № 10. – С. 26-30.
5. Абрамян, Э. Г. Иммунологические и биохимические показатели молозива коров / Э.Г. Абрамян, С.М. Левонян, А.А. Костанян и др. // Ветеринария. – 1985. - №9. – С. 45-46.
6. Абсатиров, Г.Г. Влияние сульфата цинка на иммунитет при копытной гнили / Г.Г. Абсатиров, И.И. Архангельский // Ветеринария. – 1984. - № 9. – С. 34-35.
7. Авакянц, Б. М. Опыт применения лекарственных растений при лечении диспепсии телят / Б.М. Авакянц // Ветеринария. – 1999. - №10. – С.10.
8. Авакянц, Б. М. Фитотерапия и профилактика болезней молодняка сельскохозяйственных животных / Б. М. Авакянц // Аграрная наука. – 2000. – №8. – С. 28-29.
9. Авакянц, Б. М. Лекарственные растения в ветеринарной медицине / Б. М Авакянц. – М.: «Аквариум ЛТД», 2001. – 336 с.

10. Авдееenko, К. В. Терапевтическая и профилактическая эффективность изофуразида при бронхопневмонии телят: автореф. дис.... канд. вет. наук: 16.00.01 / Авдееenko Константин Владимирович. – Саратов, 2002. – 26 с.
11. Авдоница, О.О. Влияние новой биологически-активной добавки на естественную резистентность цыплят-бройлеров / О.О. Авдоница, М.В. Пчелинов, С.В. Наумова // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т. 214. – С. 20-24.
12. Аглюнина, А.Р. Возрастные изменения некоторых биохимических показателей крови телят, содержащихся в техногенной провинции Восточного Оренбуржья / А.Р. Аглюнина // Вестник ОГУ, 2006. - №12. – С.10-13.
13. Акимов, Е. К. Влияние иммуномодулирующих препаратов на резистентность организма животных при вакцинации против неробактериоза / Е.К. Акимов, Э. Г. Зиятдинов, Н.И. Галиакберов, Х.Н. Макаев, Д.А. Хузин // Ветеринарный врач. – 2004. - № 2(18). – С. 81-84.
14. Акопов, И. Э. Важнейшие лекарственные растения и их применение: Справочник. Томск: Медицина, 1990. – 444 с.
15. Аладышкин А.С. Аладышкин, А.С. Видовая репаративная реактивность животных при термической травме и возможности её коррекции // Матер. Республиканской научно- производственной конф. КВИ, Казань, 1988. – С. 114.
16. Алексеев, И. А. Использование пробиотической кормовой добавки «Моноспорин» при выращивании телят / И. А. Алексеев, С. Г. Петрова // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 210. – С. 3-7.
17. Алексеев, В.А. Влияние концентрата биотина в составе минерально- витаминной добавки на рост и обмен веществ молодняка свиней / В.А. Алексеев, Е.Н. Никитин // Ученые записки КГАВМ. – 2013. –Т.213. –С.11-16.

18. Алехин, Е. К. Иммуотропная активность производных тиетанилбензимидазола / Е.К. Алехин, С. В. Сибиряк, Ф. А. Халиуллин и др. // Иммунология. – 1994. – №6. – С. 24-27.
19. Алимов, А.М. Применение аминиферродекса для лечения и профилактики нарушений обмена веществ у животных / А.М. Алимов, М.Ш. Алиев, Р.М. Ахмадеев и др. // Науч. основы технол. пром. производства ветеринарных биологических препаратов: Тез. докл. V Всеросс. конф. 14-17 мая 1996. – Щелково, 1996. – С. 306.
20. Анохин, Б. М. Комплексное лечение телят при гипотрофии / Б.М. Анохин, Л.А. Саврасов // Ветеринария. – 2004. - №1. – С. 52-54.
21. Антипов, В. А. Эффективность и перспективы применения пробиотиков / В.А. Антипов, В.М. Субботин // Ветеринария. – 1980. – №12. – С. 55-57.
22. Антипов, В. А. Использование пробиотиков в животноводстве / В.А. Антипов // Ветеринария. – 1991. - №4. – С. 55-56.
23. Антипов, В. А. Лечение и профилактика бронхопневмоний ягнят / В.А. Антипов // Ветеринария. – 1993. - № 1. – С. 11-15.
24. Антипов, В. А. Современное состояние ветеринарного лекарствоведения / В. А. Антипов // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии: сб. науч. тр. — Краснодар, 2001. – Т. 1. – С. 37-38.
25. Антипов, В. А. Применение препаратов каротина в ветеринарии и животноводстве / В. А. Антипов, А. Н. Турченко, Е. В. Кузьмина // Методические рекомендации: - Москва, - 2005. – 16 с.
26. Антипов, В.А. Подготовка специалистов для ветеринарной фармации / В.А. Антипов, А.Н. Трошин // Ветеринарный врач. – 2009. - №3. – С. 19-21.
27. Антонова, Н. А. Морфофункциональная характеристика органов иммуногенеза беременных коров и новорожденных телят при действии

полиоксидония и левамизола: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.02 / Антонова Наталья Александровна. – Ставрополь, 2005. – 144 с.

28. Артамонова, Е. С. Фитохимическое исследование по стандартизации и созданию антимикробных средств на основе чистотела большого и травы маклейки: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02 / Артамонова Елена Сергеевна. – Самара, 2007. – 183 с.

29. Афонский, С. И. Биохимия животных / С.И. Афонский // М.: Издательство «Высшая школа», 1964. – 612 с.

30. Афонюшкин, В. Влияние аэрогенного и перорального введения аминогликозидов птице на формирование антибиотикорезистентности условно-патогенной микрофлоры кишечника / В. Афонюшкин, Ю.Юшков, В. Коптев, Н.Чупахина, В. Степнов // Птицефабрика. – 2007. - №2. – С. 45-47.

31. Ахмадеев, Р. Н., Фармакогнозия / Р.Н. Ахмадеев // Методическое пособие. Казань. 2006. – 52 с.

32. Ахметов, И.З. Влияние пасты хлореллы на белковый состав крови и хозяйственные показатели норок / И.З. Ахметов // Биология и патология пушных зверей. – Петрозаводск, 1981. – С. 187-188.

33. Багманов, М. А. Терапия и профилактика патологии органов размножения и молочной железы у коров: монография / М. А.Багманов, Н. Ю. Терентьева, Р. Н. Сафиуллов. – Казань, 2012. – 187 с.

34. Байматов, В.Н. Морфофункциональная диагностика заболеваний печени у животных /В.Н. Байматов // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Сборник научных трудов: Уфа. – 2000. – С. 23-25.

35. Балакирев, Н.А. Природные адсорбенты в рационах пушных зверей / Н.А. Балакирев, В.С. Снытко // Зоотехния. – 2001. - № 2. – С. 22-23.

36. Балакирев, Н.А. Современные проблемы клеточного пушного звероводства России / Н.А. Балакирев // Материалы международной научно-производственной конференции по актуальным проблемам Агропромышленного комплекса. Казань, 2003. – С. 288-293.

37. Барковский, Е.В. Введение в химию биогенных элементов и химический анализ / Е.В. Барковский, С.В. Ткачев, Г.Э. Атрахимович и др. // Минск, 1997. – 176 с.
38. Баскаков, Е. В. Биохимический статус у новорожденных телят при использовании биоцидного препарата «Биопаг – Д»: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Баскаков Евгений Валерьевич. – Курск, 2007. – 213 с.
39. Басова, Н. Ю. Применение гормонов тимуса для коррекции иммунологической реактивности телят / Н. Ю. Басова // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях, Воронеж, 2002.- С. 127-129.
40. Басова, Н. Ю. Респираторные болезни телят / Н. Ю. Басова // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2007. – №3. – С. 57-61.
41. Батраков, А. Я. Улучшение функций пищеварения у новорожденных телят природными средствами / А. Я. Батраков, Н. Н.Кротов, В. К. Балюк, Т. И. Каралодина // Ветеринария. – 2010. – №1. – С. 40.
42. Башаров, А. А. Влияние пробиотика витафорт на рост и развитие телят / А.А. Башаров, Ф.С. Хазиахметов // Современные достижения ветеринарной медицины и биологии – в сельскохозяйственное производство : Материалы всерос. научно-практ. конф. – Уфа, 2009. – С. 180-181.
43. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л.: Медицина, 1963. – 262с.
44. Белехов, Г. П. Минеральное и витаминное питание сельскохозяйственных животных / Г. П. Белехов, А. А. Чубинская // Сельхозгиз. – 1960. – 253 с.
45. Белов, А. Е. Фармакотоксикологические свойства синтетического феромона 9 – ОДК, её композиции и их применение в животноводстве: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 06.02.03 / Белов Андрей Евгеньевич. – Казань, 2013. – 45 с.

46. Беляев, В.И., Балым Ю.П. Влияние селенита натрия и селедана на супоросных свиноматок и их потомство / В.И. Беляев, Ю.П. Балым // Ветеринария. – 2007. – № 11. – С. 33-35.
47. Беляева, Ю. А. Влияние препарата лигфол на резистентность и продуктивность овец: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.10 / Беляева Юлия Алексеевна. – Ставрополь, 2012. – 149с.
48. Березовский, В.М. Формы, стабилизация и качество витаминов для животноводства / В.М. Березовский, В.А. Членов // Витамины их производство и применение в сельском хозяйстве. Краснодарское книжное издательство. – 1976. – С. 61-70.
49. Берестов, В. А. Этиология и эпидемиология. В кН.: Плазмодитоз норок / В.А. Берестов, В.А. Самсонов // Петрозаводск. – 1969. – 72 с.
50. 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.
51. Беркович, А.М. Адаптогенное действие лигфола и показания к его применению в свиноводстве / А.М. Беркович, С.В. Бузлама, В.А. Быков // Ветеринарная практика. – 2004. – № 2. – С. 36-39.
52. Бессарабов, Б. Ф. Соли гуминовых кислот вместо антибиотиков / Б. Ф. Бессарабов, Л. А. Гонцова, И. Е. Мельникова // Животноводство России. – 2003. – № 4. – С. 18.
53. Бессарабов, Б. Ф. Лигногумат источник энергии и иммуномодулятор / Б. Ф. Бессарабов, И. Е. Мельникова // Животноводство России. – 2005. – № 1. – С. 11-12.
54. Биохимия растений и животных. Цинеол. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://biohimia.blogspot.ru/2012/10/blog-post.html>

55. Бирюков, И.В. Влияние препаратов из лекарственных растений на микрофлору и резистентность организма животных и их эффективность при лечении и профилактике бронхопневмонии у телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03., 16.00.02 / Бирюков Иван Владимирович. – Горно-Алтайск, 2005. – 135 с.
56. Блинков, И.Л. Лекарственные растения в клинике / И.Л. Блинков. – М.: Знание, 1983. – 64 с.
57. Бобылев, А.К. Биоженьшень – стимулятор роста сельскохозяйственных животных и птиц / Бобылев А.К., А.В. Тимаков // Ветеринарный врач. – 2009. - № 5. – С. 43-45.
58. Богачева, Л.А. Настойка аралии маньчжурской в норководстве. Биология и патология пушных зверей. Петрозаводск, 1981. – С. 195-196.
59. Божко, В. И. Желудочно-кишечные болезни поросят и их лечение / В.И. Божко // Ветеринария. – 1984. - № 3. – С. 61-63.
60. Борисова, А. М. Эффективность применения диуцифона у больных с хронической легочной патологией / А.М. Борисова, А.В. Глазко, Н.А. Деревнина // Терапевтический архив. – 1986. - № 4. – С. 90-93.
61. Борисова, А. М. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения арбидола у больных вторичными иммунодефицитами / А.М. Борисова, О.П. Артемова, О.Д. Заболотникова // Иммунология. – 1996. - № 2. – С. 58-62.
62. Борнеол *Dryobalanops aromatica* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://forum.aromati.ru>
63. Бузлама, А.В. Гастропротекторные свойства гумата леонардита в эксперименте / А.В. Бузлама, И.В. Фролова // X конгресс молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» - Томск: Сиб ГМУ. – 2009. – С. 116-117.
64. Бузлама, В. С. Профилактика болезней телят пропиовитом / В.С. Бузлама, В.А. Антипов, Т.И. Агеева, М.И. Рецкий // Ветеринария. – 1976. - № 11. – С. 92-93.

65. Бузлама, В.С. Повышение резистентности организма цыплят / В.С. Бузлама, Т.И. Агеева, М.И. Редкий, В.И. Мурзаков // Ветеринария. – 1978. - № 6. – С. 79-81.
66. Бузлама, В. С. Структура и биологическая активность гуминовых веществ / В. С. Бузлама, С. В. Шабунин // Ветеринария. – 2007. – № 6. – С. 48-50.
67. Бузлама, С. В. Лигфол – рациональная терапия болезней и профилактика стресса у домашних животных / С. В. Бузлама // Кот и пес. – 2003. – № 1. – С. 31.
68. Бузлама, С. В. Фармакология препаратов гуминовых веществ и их применение для повышения резистентности и продуктивности животных: автореф. дис. ... д-ра. вет. наук : 16.00.04 / Бузлама Сергей Витальевич. – Воронеж, 2008. – 40 с.
69. Букин, В.Н. Витамины – их производство и применение в сельском хозяйстве / В. Н. Букин, М. Ф. Томмэ, В. А. Яковлев и др. Краснодарское книжное издательство. – 1976. – 192с.
70. Булатов, А. Препарат Бацелл в рационах гусят / А. Булатов, Н. Юдина // Птицеводство. – 2009. - № 04. – С. 26.
71. Булатова, Э.М. Влияние гистоллизатов на рост и яйценоскость кур / Э.М. Булатова // Применение стимуляторов в животноводстве: Сб. науч. трудов КВИ. Казань, 1966. – С. 53-58.
72. Бурдов, Г. Н. Применение «Наринэ» в птицеводстве / Г.Н. Бурдов, Е.Б. Журина // Ветеринарный врач. – 2002. - № 2 (10). – С. 24-26.
73. Бурлакова, Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54. - № 9. – С. 1540-1588.
74. Бушов, А. Хелаткомплексные соединения при выращивании поросят-сосунов / А. Бушов // Ветеринария с.-х. животных. – 2006. - №3. - С. 60-62.

75. Бушов, А.В., Тен Э.В. Эффективность использования Cu, Zn, J, Mn хелатированных органическими лигандами при выращивании анемичных поросят / А.В. Бушов, Э.В. Тен // Научное наследие П.Н. Кулешова и современное развитие зоотехнич. науки и практики животноводства. – М.: - 2006. - С. 393-396.
76. Валиева, Н.Г. Фармако-токсикологическая оценка травы чистотела и её применение при трихофитии телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04. / Валиева Нажия Гайбуллаевна. – Казань, 2001. – 132 с.
77. Венгреньюк, Д. Г. Влияние пробиотических кормовых добавок Пролам и Бацелл на факторы неспецифической резистентности организма поросят / Д.Г. Венгреньюк, И.А. Алексеев // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 209. – С. 78-81.
78. Ветеринарная энциклопедия // Издательство «Советская энциклопедия». М.: 1969. – Т. 2. – С. 991.
79. Ветеринарная энциклопедия // Издательство «Советская энциклопедия». М.: 1972. – Т. 3. – С. 819.
80. Ветеринарная энциклопедия // Издательство «Советская энциклопедия». М.: 1973. – Т. 4. – С. 950.
81. Викулина, Г. В. Малоизученные звенья патогенеза бронхопневмонии поросят / Г. В. Викулина // Вестник ветеринарии. – 2012. - № 4 (63). – 11-13.
82. Виноходов, В. В. Профилактика диареи у поросят / В.В. Виноходов, Н.И. Ливинцов, В.Ф. Старцев // Ветеринария. – 1986. - № 7. – С. 63.
83. Волостнова, А.Н. Влияние скармливания добавки «Стимул» на рост и продуктивность цыплят-бройлеров / А.Н. Волостнова, О.А. Якимов // Ученые записки КГАВМ имени Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 209. – С. 82-86.
84. Волоцуева, А. В. Фитохимическое исследование по созданию гепатопротекторных лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой: дис. ... кан. фарм. наук: 15.00.02 / Волоцуева Алла Валериевна. – Пермь, 2004. – 140с.

85. Воробьев, А. В. Биохимические показатели цыплят-бройлеров при применении иммуностимулятора / А.В. Воробьев, М.А. Лапушкина // Вестник ветеринарии. – 2012. - № 63 (4). – С. 132-133.
86. Воронин, Е. С. Иммунология / Е. С. Воронин, А. М. Петров, М. М. Серых, Д.А. Дервишов. – М.: Колос-Пресс, 2002. – 408 с.
87. Воротынцева Н.И. Фармакологическое изучение растений рода земляники: дис... канд. фарм. наук : 15.00.02 / Н.И. Воротынцева. – Курск, 2002. – 250 с.
88. Высокопоясный, А. И. Респираторные болезни телят на Кубани / А.И. Высокопоясный, Н.Ю. Басова, А.Г. Шахов, А.Г. Щипицын // Ветеринария. – 2000. - № 12. – С. 8-11.
89. Высокос, Н. П. Действие микробиологического каротина на естественную резистентность / Н.П. Высокос, Н.А. Гуцалюк, А.Г. Бубличенко // Ветеринария. – 1983. - № 9. – С. 62-63.
90. Выштакалюк, А.Б. Физиологическое состояние и продуктивность кур яичного направления при скармливании им витаминно-травяной муки из амаранта : автореф. дис... канд. биол. наук : 03.00.13 / А.Б. Выштакалюк. – Казань, 2000. – 19с.
91. Гагаро, М.А. Влияние цеолитов на гемостаз лабораторных крыс / М.А. Гагаро, В.Г. Соловьев // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. - № 1. – С. 36-37.
92. Гадиев, Р. Гидропонная зелень в кормлении уток / Р. Гадиев, Т. Саитбаталов // Птицеводство. – 2002. - № 7. – С. 24-25.
93. Газизов, В. З. Некоторые физиологические и биохимические показатели крови норки при использовании в рационе пасты хламидомонады / В.З. Газизов, К.П. Пак, Э.Ю. Богданова // Биология и патология пушных зверей. – Петрозаводск, 1981. – С. 197-198.
94. Гайдаш, А.А. Протекторное влияние цеолитового энтеросорбента в условиях фтористой интоксикации / А.А. Гайдаш, В.В. Цуканов //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. - № 2. – С. 92-95.

95. Галеев, Т. М. Физиолого-биохимический статус свиней при разной технологии содержания и его коррекция: дис. ... кан. биол. наук: 03.00.13 / Галеев Тимур Мирзанурович. – Казань, 2009. – 111 с.

96. Галсанов, Ш. Б. О применении отхаркивающих средств / Ш. Б. Галсанов // Сов. медицина. – 1987. - № 12. – С. 100-105.

97. Гаммерман, А.Ф. Лекарственные растения. М.: Высш. шк., 1983. – 400с.

98. Гаммерман А.Ф. Лекарственные растения / А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Кадаев, А.А. Яценко-Хмелевский // М.: Высш. шк. – 1990. – 540 с.

99. Гамидов, М.Г. Цеолиты – эффективная кормовая добавка при выращивании телят / М.Г. Гамидов // Молочное и мясное скотоводство. – 2002. - № 6. – С. 18-19.

100. Гасанов, А.С. Применение сукцината железа для профилактики железодефицитной анемии поросят / А.С. Гасанов, К.Х. Папуниди, Д.В. Малов, Н.М. Ахмерова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань. – 2003. – Т. 175. – С. 34-44.

101. Гатауллина, Л.Р. Изменения в минеральном обмене кроликов при применении препарата «Ферсел» / Л.Р. Гатауллина // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 212. – С. 20-23.

102. Гаффаров, Х. З. Иммунопрофилактика диареи новорожденных телят, вызываемых рота-, коронавирусами и эшерихиями / Х.З. Гаффаров, Г.Н. Спиридонов, В.В. Гусев, М.А. Ефимова и др. // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : Тез. докл. II Междунар. науч.-практ. конф. Москва, 1997. – С. 47.

103. Гаффаров, Х. З. Специфические средства профилактики и лечения смешанных форм инфекционных диарей новорожденных телят / Х.З. Гаффаров, А.В. Иванов, Е.А. Непоклонов, А.З. Равилов // Моно- и

смешанные инфекционные диареи новорожденных телят и поросят. – Казань: изд-во «Фэн», 2002. – 342 с.

104. Гафарова, А.З. Влияние тимолизата и лиенолизата на иммунный статус животных: дис... канд. вет. наук: 16.00.02 / Гафарова Алсу Зуфаровна. – Казань, 2003. – 164 с.

105. 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).

106. 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.

107. Генес, С.Г. Лизаты и рост организма / С.Г. Генес, Г.Е. Натанзон // Влияние тесто-, оварио-, гепато-, тимо- и гипофизолизата на вес кроликов. Лизаты и лизатотерапия. Часть 2. – Харьков, 1936. – С.81-88.

108. Георгиевский, В.И. Минеральное питание животных / В.И. Георгиевский, Б.Н. Анненков, В.Т. Самохин // - М.: Колос, 1979. – 471 с.

109. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук, - Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1990. – 333 с.

110. Гертман, А. М. Особенности лечения гастроэнтерита поросят в условиях биогеохимической провинции Южного Урала / А.М. Гертман, Н.П. Смолякова, Д.М. Максимович, С.П. Модель // Ветеринарный врач. – 2003. - № 1 (13). – С. 77-80.

111. Гертман, А. М. Коррекция молочной продуктивности больных гепатозом коров в условиях нарушенного экологического равновесия / А. М. Гертман, Т. С. Кирсанова, К. Х. Папуниди // Ветеринарный врач. – 2010. – № 2. – С. 7-10.

112. Гершанович, М.Л. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / М.Л. Гершанович и др. – М.: Медицина. – 1954. – С. 26-28.
113. Гизатуллин, Р.Р. Влияние тканевого препарата «Биостим» на некоторые морфологические и биохимические показатели крови телят: Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии // Сб. науч. трудов. Уфа, 2000. – С. 93-94.
114. Гильмутдинов, Р.Я. Физиология крови / Р.Я. Гильмутдинов, Р.З. Курбанов // Казань: Изд-во ТГГИ, 1999. – 184 с.
115. Глазова, Н.В. О внедрении современных методов контроля пирогенности фармацевтических объектов / Н.В. Глазова // Фарм. производителю. – 2001. - № 3. – С. 23-26.
116. Голохваст, К.С. Иммуномодулирующие свойства цеолитов Вангинского месторождения при ингаляционном введении в условиях общего охлаждения / К.С. Голохваст, С.С. Целуйко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. - № 3. – С. 92-94.
117. Голохваст, К.С. Использование цеолитов в медицине и ветеринарии / К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков // Вестник ДВО РАН. – 2008. - № 3. – С. 71-75.
118. Голохваст, К.С. О протекторном действии цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей / К.С. Голохваст, А.М. Паничев // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. - № 2. – С. 217-218.
119. Голохваст, К.С. Токсикологические и антимикробные свойства минеральных наночастиц / К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков и [др.]. // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – Т. 11. - № 5 (2). – С. 448-451.
120. Голышенков, П. П. Растительные и диетические средства при болезнях молодняка / П.П. Голышенков // Ветеринария. – 1989. – № 4. – С. 44-45.

121. Горбачева, А.В. Противоязвенные свойства вытяжек из лабазника вязолистного / А.В. Горбачева, С.Г. Аксиненко, К.Л. Зеленская, Ю.В. Нестерова // Человек. Природа. Общество. Актуальные проблемы: Мат. 12-й Междунар. конф. молодых ученых. СПб. 2001. – С. 588.
122. Горбачева, А. В. Противоязвенное средство / А.В. Горбачева, С.Г. Аксиненко, В.Г. Пашинский, К.Л. Зеленская, Ю.В. Нестерова и др. – Патент Российской Федерации № 2184559. – 2002.
123. Горбова, М.А. Влияние скармливания различных доз сапропеля на микроэлементный состав крови цыплят-бройлеров / М.А. Горбова, А.М. Булгаков // Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. VII Междунар. науч. практ. конф. Барнаул: Изд-во АГАУ, 2012. Кн.3.–С.95-97.
124. Горбунов, А. П. Профилактика болезней телят / А.П. Горбунов, З.Н. Морогина // Ветеринария. – 1983. - № 11. – С. 55-57.
125. Горбунов, А. С. Профилактика диспепсии и лечение телят / А.С. Горбунов // Ветеринария. – 1983. - №. 11. – С. 60-61.
126. Горковенко, Л. Г. Эффективность использования пробиотиков Бацел и Моноспорин в рационах коров и телят / Л.Г. Горковенко, А.Е. Чиков // Зоотехния. – 2011. - № 3. – С. 13-14.
127. Горлов, И. Ф. Способ лечения диспепсии молодняка сельскохозяйственных животных / И.Ф. Горлов, О.С. Юрина, И.А. Семенова, М.И. Сложенкина. - Патент Российской Федерации № 2276989. – 2006.
128. ГОСТ 7269-79. – Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести. - М.: Стандартиформ, 2006. – 7 с.
129. ГОСТ 21237-75. – Мясо. Методы бактериологического анализа. - М.: Стандартиформ, 2007. – 25 с.
130. ГОСТ 23392-78. – Мясо. Методы химического и микроскопического анализа свежести. - М.: Стандартиформ, 2009. – 6 с.

131. Гофман, В. Р. Экологические и социальные аспекты безопасности продовольственного сырья и продуктов питания // Челябинск, 2004. – 551 с.
132. Гречухин, А. Н. Применение Ронколейкина® при вирусных респираторных болезнях телят / А.Н. Гречухин, Е.Н. Гречухин, М.В. Островский // Рынок АПК. – 2008. - № 3. – С. 92-93.
133. Григорьева, Т. Е. Оценка эффективности иглопунктуры и премикса Минвит при лечении субинволюции матки коров / Т. Е. Григорьева, А. А. Макаров // Ветеринарный врач. – 2011. – № 2. – С. 36-39.
- 133(а). Григорян, А.Г. Коррекция нарушений углеводного обмена экстрактом элеутерококка у бычков в условиях промышленного комплекса / А.Г. Григорян, Н.Д. Рштуни // Материалы междунар. науч. конф. по патофизиологии животных, посвященной 90-летию кафедры патологической физиологии «СПбГАВМ». – СПб. – 2011. – С.24-26.
134. Губарев, Е.А. Использование антиоксидантов в профилактике пестицидных интоксикаций / Е.А. Губарев, А.М. Черных, А.В. Шаблистая // IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., 1997. – С. 225.
135. Гугушвили, Н.Н. Коррекция иммунного статуса организма коров фитопрепаратами / Н.Н. Гугушвили // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Сборник научных трудов: Уфа. – 2000. – С.108-111.
136. Гудзь, Г. П. Фармакология и эффективность применения пробиотика Бацелл: дис. ... д-ра биол. наук : 16.00.04 / Гудзь Герман Петрович. – Краснодар, 2008. – 149с.
137. Гундоров, М.А. Коррекция иммунометаболических нарушений при комплексном лечении диареи у новорожденных телят-гипотрофиков / М.А. Гундоров, И.А. Пахмутов, О.Ю. Петрова // Ученые записки КГАВМ. – 2013. Т. 214. – С. 136 – 143.
138. Данилевский, В. М. Справочник по ветеринарной терапии / В.М. Данилевский. – М.: Колос, 1983. – 192 с.

139. Данилевская, Н. В. Фармакологические аспекты применения пробиотиков / Н.В. Данилевская // Ветеринария. – 2005. - № 11. – С. 6-10.
140. Даричева, Н.Н. Новое в тканевой терапии / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев // Материалы междунар. конф. – Уфа. – 2000. – С. 119-121.
141. 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.
142. Даричева, Н.Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине : монография / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. – ФГОУ ВПО «Ульяновская сельскохозяйственная академия», 2011. – 168 с.
143. Дедкова, А. Повышение жизнеспособности и продуктивности поросят при использовании отваров лекарственных растений / А. Дедкова, С. Химичева // Свиноводство. – 2006. – № 5. – С. 25-26.
144. Дементьев, Е.П. Применение тканевого препарата «Биостим» при выращивании телят / Е.П. Дементьев, В.Б. Галямшин, Р.Р. Галямшин // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Сборник научных трудов: Уфа. – 2000. – С. 123-126.
145. Джупина, С. И. Колибактериоз – инфекция факторная / С.И. Джупина // Ветеринария Сибири. – 2001. - № 5. – С. 14-17.
146. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012. - 48с.
147. Доркина, Е. Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г. Доркина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2004. – № 6. – С. 41.
148. Дорожкин, В.И. Изучение сравнительной эффективности на курах-несушках новых каротинсодержащих препаратов / В.И. Дорожкин, А.Р. Мерзленко, А.В. Зуева // М.: «Тр. ВГНКИ». – 2001. – Т. 63. – С. 208-214;

149. Древесина – Информационный портал – Химические свойства [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [\(http://www.woody.ru/content/view/11/31/\)](http://www.woody.ru/content/view/11/31/). Дата обращения 17.03. 2009.
150. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация белков / Е.Е. Дубинина, Н.В. Шугалей // Успехи совр. биол. – 1993, - Т. 113, Вып. I. – С. 71-81.
151. Дудченко, Л.Г. Пищевые растения – целители. / Л.Г. Дудченко, В.Р. Кривенко // Киев: Наукова Думка, 1988. – 271 с.
152. Евдокимов, П.Д. Витамины, микроэлементы, биостимуляторы и антибиотики в животноводстве и ветеринарии / П.Д.Евдокимов, В.И.Артемьев // Лениздат, 1974. – 215 с.
153. Егоров, И. Пробиотик Бифидум-СХЖ / И. Егоров, Ф. Мягих // Птицеводство. – 2003. - № 3. – С. 9-10.
154. Егоров, И. Научные основы использования кормов в промышленном птицеводстве / И. Егоров // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2006. - № 8. – С. 67-68.
155. Егоров, И. Эффективность пробиотика террацид С / И. Егоров, Ш. Иммангулов, К. Харламов, П. Паньков, Б. Розанов, Т. Егоров // Птицеводство. – 2007. - № 6. – С. 56.
156. Ежков, В.О. Особенности морфологии некоторых органов цыплят-бройлеров при применении различных доз цеолитсодержащих кормовых добавок / В.О. Ежков // Ученые записки КГАВМ. – 2006. – Т. 190. – С. 34-41.
157. Ермолина, С. А. Состояние функциональной активности эритроцитов, процессов ПОЛ и АОЗ у телят на фоне нитроксидемии / С. А. Ермолина, А. В. Ермолин // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – Новосибирск. – 2008. - № 6. – С. 57-61.
158. Ермолина, С. А. Фармакокоррекция нитроксидагических процессов, морфобиохимического и иммунологического статуса у телят при бронхопневмонии и диспепсии: дис. ... д-ра вет. наук: 06. 02.03., 06.02.01 / Ермолина Светлана Александровна. – Киров, 2011. – 270 с.

159. Ершов, Ф. Н. Интерферониндуцирующая и противовирусная активность левамизола / Ф. Н. Ершов, С. С. Григорян, И. Б. Кремерман, О. В. Николаева // Антибиотики. – 1981. – № 8. – С. 617-620.
160. Ефанова, Л. И. Иммунный статус телят и качество молозива при факторных инфекциях / Л.И. Ефанова, О.А. Манжурина, В.И. Моргунова, М.И. Адодина // Ветеринария. – 2012. - № 10. – С. 28-31.
161. 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.
162. Жаров, А.В. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы у телят при острых желудочно-кишечных и респираторных болезнях / А.В. Жаров // Ветеринария. – 1995. - № 2. – С. 23-26.
163. Жеребятьева, Т. Возрождение традиций / Т. Жеребятьева // Птицеводство. – 2003. - № 8. – С. 15-16.
164. Жуленко, В. Н. Фармакология / В. Н. Жуленко, Г. И. Горшков. – Москва «КолосС», 2008. – 512 с.
165. Заец, Т.Л. Изменение некоторых свойств эритроцитарной мембраны и структуры эритроцитов при тяжелых ожогах в эксперименте / Т.Л. Заец, В.А. Лавров, А.И. Марчук, И.М. Носова // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 109. - № 1. – С. 27 – 30.
166. Закиров, Ф. Д. Ядовитые растения : Ядовитые растения Татарстана и меры профилактики отравлений / Ф.Д. Закиров. – Казань: Татар. КН. изд-во, 2012. – 535с.
167. Заманбеков, Н. А. Влияние экстрактов морских бурых водорослей (*Laminaria*) на некоторые показатели неспецифической резистентности и заболеваемость телят / Н.А. Заманбеков, Е. Байзырахмет, Н.К. Кобдикова и [др.]. // Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. VII Междунар. науч. практ. конф. Барнаул: Изд-во АГАУ, 2012. Кн.3.–С.236-237.

168. Зарипова, Л.П. Ресурсы кормового белка / Л.П. Зарипова // Казань. Татарское книжное издательство. – 1985. – 112 с.
169. Зароза, В.Г. Колибактериоз новорожденных телят/ В.Г. Зароза, Г.А. Бурова, В.Г. Буров// Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2008. - №4. – С. 10-17.
170. Зарочинцев, Ф. Н. Применение аэрозолей йодтриэтиленгликоля и молочной кислоты в комплексном лечении и профилактика бронхопневмонии у телят / Ф.Н. Зарочинцев // Труды Кубанского гос. Аграрного ун-та. – 1995. – С. 63-66.
171. Захарова, С.А. Влияние тимолизата 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.)
172. Зиганшина, Ю. С. Иммунодефицитные состояния, их профилактика и лечение тимоллизатом: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Зиганшина Юлия Сабировна. – Казань, 1998. – 180 с.
173. Зиновьева, С. А. Особенности роста и развития жеребят призовых пород, получавших пробиотический препарат / С.А. Зиновьева, С.А. Козлов, Н.В. Данилевская // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т. 214. – С. 195-198.
174. Злыдников, Д. М. Профилактика пневмонии типа А с помощью нового противогриппозного химиотерапевтического препарата ремантадина / Д.М. Злыдников // Терапевтический архив. – 1980. - № 3. – С. 68-71.
175. Зобова, Н. С. Исследование влияния парааминобензойной кислоты на качество мяса молодняка крупного рогатого / Н. С. Зобова, А. В. Шилов // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т.213. – С.94-99.
176. Золотарев, А. И. Омфалит новорожденных телят: автореф. дис.... д-ра вет. наук: 06.02.01 / Золотарев Александр Иванович. – Воронеж, 2011. – 386с.

177. Зорина, С. Б. Опыт применения препарата «Лигфол» при терапии хронического обструктивного бронхита лошадей / С. Б. Зорина // Ветеринарная клиника. – 2006. - № 12. – С. 25 - 26.
178. 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.
179. Ибрагимов, У. З. Профилактика нарушений обмена веществ у коров применением препарата «Униветселп» / У. З. Ибрагимов // Вестник ветеринарии. – 2011. – № 56 (1). – С. 47-52.
180. Иванов, А. В. Современные аспекты безопасности / А.В. Иванов, Р.Х. Юсупов, А.Н. Чернов // Ветеринарный врач. – 2010. - № 5. – С. 37-40.
181. Иванов, А. В. Методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению желудочно-кишечных болезней новорожденных телят / А.В. Иванов, К.Х. Папуниди, М.Я. Тремасов, Х.Н. Макаев и др. // Казань. – 2011. – 39 с.
182. Иванов, Г.И. Способы применения цеолитсодержащих трепелов / Г.И. Иванов, Т.Е. Григорьева, Г.П. Скребков // Ветеринарный врач. – 2004. - № 2 (18). – С. 14-15.
183. Иванова, А. Е. Терапевтическая эффективность антибактериального препарата «Трисульфам» при лечении диспепсии молодняка животных / А.Е. Иванова, Л.Е. Матросова, М.Я. Тремасов, М.Ю. Митрохин // Ветеринарный врач. – Казань, 2011. - №6.– С. 38-40;
184. Иванова, А. Е. Фармако-токсикологическая оценка и терапевтическая эффективность препарата «Трисульфам» при желудочно-кишечных болезнях телят: дис. ... канд. биол. наук: 16.02.03 / Иванова Алла Евгеньевна. – Казань, 2012. – 26с.
185. Иванова, С. А. Фармакотехнологические аспекты создания противовоспалительного средства на основе экстракта босвеллии: дис....

канд. фарм. наук: 15.00.01 / Иванова Светлана Александровна. – Москва, 2008. – 160с.

186. Исаев, В. И. Опыт лечения бронхопневмонии поросят / В. И. Исаев, В. Ф. Воронин, Ю. А. Путилин, В. С. Диденко // Ветеринария. – 1978. – №5. – С. 84-87.

187. Исаичев, Г.П. Профилактика и лечение болезней молодняка / Г.П. Исаичев // Ветеринария. – 1974. - № 3. – С. 97-98.

188. Исмагилова, А. Ф. Применение 9-ОДК при лечении телят, больных острой формой бронхопневмонии / А. Ф. Исмагилова, А. Е. Белов // Ветеринарный врач. – 2009. – №5. – С. 46-47.

189. Кабиров, Г. Ф. Биологические препараты для профилактики болезней и повышения продуктивности животных / Г.Ф. Кабиров, Г.А. Пахомов // Ветеринарный врач. – 2004. - № 3-4 (19-20). – С. 8-13.

190. 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.

191. Каблучеева, Т. И. Фармакологическое обоснование применения пробиотиков в птицеводстве: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 06.02.03 / Каблучеева Татьяна Ивановна. – Казань, 2013. – 37 с.

192. Кадырова, Д. В. Коррекция микробиоценоза кишечника телят в ранний постнатальный период развития / Д.В. Кадырова, А.В. Андреева, Р.Г. Насретдинов // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2012. - № 1(21). – С. 31-32.

193. Кадырова, Р. Г. Способ получения сукцината и аспарагината кальция и их свойства / Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Р.Р. Муллахметов // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т. 213. – С. 103-108.

194. Казаков, И.Н. К вопросу о механизме действия гидролизатов // Клин. медицина. – 1933. - № 11. – С. 581-600.

195. Казимиров, О. В. Сравнительная терапевтическая эффективность Тетраголда при колибактериозе поросят / О.В. Казимиров, Ю.Н. Бригадиров, Е.В. Михайлов // Ученые записки КГАВМ. – 2011. – Т. 205. – С. 94-97.
196. Калашников, А. П. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных / А. П. Калашников, В. И. Фисинин, В. В. Щеглов, Н. И. Клейменов и [др.]. // Под редакцией А. П. Калашникова, В. И. Фисинина, В. В. Щеглова, Н. И. Клейменова. Москва. 2003. – 456 с.
197. Кальницкий, В. Д. Минеральные вещества в кормлении животных / В.Д. Кальницкий. Л.: Агропромиздат, 1985. – 207 с.
198. Кардашов, А. М. Иммунный статус коров и телят и его коррекция лигфолом при специфической профилактике колибактериоза, парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита : дис.... канд. вет. наук : 16.00.03 / Кардашов Алексей Михайлович. – Воронеж, 2005. – 155 с.
199. Карелин, А. И. Нарушение минерального обмена у свиней при различных схемах содержания / А.И. Карелин, Н.Д. Сиротинина // Ветеринария. – 1975. - № 7. – С. 29-31.
200. Карпуть, И. М. Качество молозива и диспепсия телят / И.М. Карпуть, В.М. Холод, Г.Л. Дворкин / Ветеринария. – 1982. - № 4. – С. 55-57.
201. Карпуть, И. М. Иммунные факторы молозива и устойчивость поросят / И.М. Карпуть, Л.М. Пивовар // Ветеринария. – 1983. - № 11. – С. 57-59.
202. Каррыев, М.О. Фармакохимия лекарственных растений Туркменистана / М.О. Каррыев, М.В. Артемьева, Р.Т. Бабаева, В.В. Киселева, Л.И. Набизаде, Н.О. Оразмухамедова // Ашхабад: Илым, 1991. – 160 с.
203. Касанова, Н.Р. Использование в рационах норок антиоксиданта эндокс / Н.Р. Касанова, Р.И. Михайлова // Ученые записки КГАВМ. – Казань, 2011 г. Т. 205. – С. 101-106.
204. Каухова, И. Е. Новая методика получения растительных препаратов [Электронный ресурс] / И. Е. Каухова // - Режим доступа: http://www.rusvrach.ru/articles/farm1-2006_str_37-39.

205. Кашин, А.С. Профилактика и терапия транспортного стресса телят / А.С. Кашин // Ветеринария. – 1981. - №. 4. – С. 61-63.
206. Квятковский, В. Н. Оксигенозолетерапия овец и ягнят при бронхопневмонии / В. Н. Квятковский, В. П. Иванов // Ветеринария. – 1981. – № 4. – С. 57-58.
207. Кебец, А.П. Продуктивность цыплят-бройлеров под влиянием препаратов на основе комплекса железа с рибофлавином и аминокислотами /А.П. Кебец, Н.М. Кебец, С.В. Егоров, А.А. Богатырев // Сельскохозяйственная биология. – 2006. - № 6. – С. 49-52.
208. Кирасиров, К. В. Поиск современных иммуномодуляторов для использования в промышленном производстве / К.В. Кирасиров, А.А. Кабалов // Ветеринарная патология. – 2006. - № 1. – С. 60-63.
209. Кириллов, Н. К. Перспективы использования иммуностимуляторов при болезнях молодняка / Н.К. Кириллов, Ф.П. Петрянкин // Ветеринарный врач. – 2003. - № 1(13) – С. 20-22.
210. Кириллов, Н.К. Применение «Пермаита» и «Пермаика» для повышения продуктивности животных и птиц / Н.К. Кириллов, Г.А. Алексеев, С.Д. Назаров, А.Н. Тарасов // Ветеринарный врач. – 2003. - № 1 (13). – С. 43-45.
211. Кириллов, Н.К. Опыт применения цеолитов Чувашской Республики и их смеси с синтетическими азотосодержащими веществами в кормлении животных и птицы / Н.К. Кириллов, Г.А. Алексеев // Ветеринарный врач. – 2008. - № 5. – С. 41-43.
212. Киселева, Н. Использование целлобактерина в птицеводстве / Н. Киселева, Г. Лаптев, В. Солдатова // Комбикорма. – 2000. - № 5. – С. 3-4.
213. Кисель, С.С. Улучшенная турбидиметрическая методика определения активности лизоцима / С.С. Кисель // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. - №5. – С. 36-38.
214. Клименков, К. П. Эффективность аэрозолей при бронхопневмонии телят / К. П. Клименков // Ветеринария. – 1983. – № 4. – С. 50-51.

215. Климентова, Е. Г. Характеристика бактерий *Escherichia coli*, выделенных от животных с экспериментальным дисбактериозом / Е.Г. Климентова, Т.Г. Юдина, Г.М. Кулагина // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 65 (2). – С. 12-16.
216. Кобякова, Н.И. Применение экстракта из листьев сахарной свеклы в ветеринарной практике / Н.И. Кобякова // Ветеринария. – 1947. - № 8. – С. 34.
217. Ковалев, И. Е. Левамизол как иммуностимулятор / И. Е. Ковалев // Хим. фарм. Журн. – 1980. - №4. – С.115-121.
218. Ковалев, В. Ф. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В. Ф. Ковалев, И. Б. Волков, Б. Н. Виолин и др. // М.: Агропромиздат. – 1988. – 220с.
219. Коваль, М.П. Микроэлементы: естественная резистентность и развитие телят / М.П. Коваль, Н.С. Медвецкий // Ветеринария. – 1983. - №9. – С.66-67.
220. Кожанов, К. Н. Групповой метод лечения телят при бронхопневмонии / К.Н. Кожанов, С.Т. Дюсенбаев // Ветеринария. – 1982. - №12. – С. 67-68.
221. Кожанов, К. Н. Коррекция вторичного иммунодефицита при бронхопневмонии телят / К.Н. Кожанов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2005. - №2(18). – С. 48-49.
222. Кожевников, Е. М. К этиологии язвенных кутикулитов у птиц / Е.М. Кожевников, Л.И. Войтов, М.Н. Ефимова, И.Ф. Сиротина // Ветеринария. – 1974. - №7. – С. 97-98.
223. Комкова, Е.А. Влияние комплексонатов микроэлементов на физиолого-биохимические показатели крови и продуктивность выращиваемых телят: дис... кан. биол. наук: 03.00.13 / Комкова Елена Алексеевна. – Тверь, 2009. – 130с.
224. Кондрахин, И.П. Минеральные добавки для профилактики болезней обмена веществ / И.П. Кондрахин // Ветеринария. – 1984. - №2. – С. 19-23.
225. Кондрахин, И. П. Лабораторный контроль при лечении животных / И.П. Кондрахин // Ветеринария. – 2001. - №.5. – С. 44-45.

226. Кондрахин, И. П. Диспепсия новорожденных телят, успехи, проблемы / И.П. Кондрахин // Ветеринария. – 2003. - № 1. – С. 39-43.
227. Кондрахин, И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики : Справочник / Под ред. проф. И.П. Кондрахина. – М.: Колос С, 2004. – 250 с.
228. Конюхов, Г. В. Иммуноглобулины и возможности их клинического применения / Г. В. Конюхов, Р. Н. Низамов, Н. Б. Тарасова // Ветеринарный врач. – 2006. - № 4. – С. 31-33.
229. Конюхов, Г. В. Разработка нетрадиционных методов консервирования и хранения мяса / Г.В. Конюхов, Я. М. Курбангалеев // Ветеринарный врач. – 2009. - № 3. – С. 43-46.
230. Копылов, М. В. Влияние аэрозолей сульфамонетоксина, тиамин бромид и левамизол на газообмен, морфо-биохимические показатели телят и их эффективность при неспецифической бронхопневмонии : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.01 / Копылов Марина Владимировна. – Омск, 2004. – 197с.
231. Корнилова, В.А. Научное обоснование повышения обмена веществ и мясной продуктивности птицы при использовании биологически активных добавок: дис. д-ра с.-х. наук: 06.02.02 / Корнилова Валентина Анатольевна. – Кинель, 2009. – 346 с.
232. Коробов, А.В. Язвенная болезнь желудка свиней и система лечебно-профилактических мероприятий при интенсивном выращивании и откорме : дис. д-ра вет. наук: 16.00.01 / Коробов Александр Васильевич. – Санкт-Петербург, 2000. – 344 с.
233. Коробов, А. В. Лекарственные и ядовитые растения в ветеринарии / А.В. Коробов, О.С. Бушкина, М.Н. Сбитнева // СПб.: «Лань», 2007. – 256 с.
234. Коромыслов, Г. Ф. Рота-, коронавирусы и их роль в этиологии диарей новорожденных телят / Г.Ф. Коромыслов, В.С. Авилов, А.И. Лебедев, М.М. Гоголев // Сельское хозяйство за рубежом. – 1980. - № 6. – С. 51-54.

235. Котомцев, В. В. Динамика метаболизма в пищеварительной системе у телят при минеральной подкормке Сорбентом БШ / В.В. Котомцев, Т.В. Гарипов, К.Х. Папуниди // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2003. – Т. 175. – С. 101-106.
236. Красников, О. Н. Эффективность линкомицина гидрохлорида 30% при бронхопневмонии телят: дис... канд. вет. наук: 16.00.01 / Красников Олег Николаевич. – Воронеж, 2003. – 146 с.
237. Краснов, Е.А. и др. Химический состав перспективных растений, их антиоксидантная и фармакологическая активность / Е.А. Краснов, Т.В. Кадырова, И.П. Каминский, М.С. Ларькина, В.В. Дудко // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: Материалы III Всероссийской конференции / под редакцией Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2007. Кн. 2. С. 371-373).
238. Кретович, В. Л. Основы биохимии растений. М.: Высш. шк., 1980.- 445с.
239. Криштанова, Н.А. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств / Н.А. Криштанова, М.Ю. Сафонова, В.Ц. Болотова, Е.Д. Павлова, И.Е. Саканян // Вестник ВГУ. – 2005. - № 1. – С.212-221.
240. Крыштоп, Е.А. Биохимические показатели крови чистопородных и помесных свиней / Е.А. Крыштоп // Ветеринарный врач. – 2010. - № 4. – С. 57-60.
241. Крюков, Н.И. Сорбционные свойства фeroцианидсодержащих сорбентов при микотоксикозах / Н.И. Крюков, В.А. Бударков, М.Я. Тремасов // Ветеринарный врач. – 2010. - № 2. – С. 5-7.
242. Кубасов, В.А. Влияние гуминовых веществ на физиологическое состояние и яйценоскость кур кросса Super nick / В.А. Кубасов // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2011. – № 2. – С. 91-92.

243. Кудрявцев, А.П. Распределение селена в органах и тканях поросят / А.П. Кудрявцев // Ветеринария. – 1974. - № 11. – С. 105-107.
244. Кудрявцев, А.А. Клиническая гематология животных /А.А. Кудрявцев, Л.А. Кудрявцева - М.: Агропромиздат, 1974. - С.111-161.
245. Кузин, М.И. Основные принципы лечения обожженных / Н.И. Кузин, В.К. Сологуб // Тез. докл. 3 Всесоюзной конф. по проблеме «Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни». – М.: 1986. – С. 3 – 8.
246. Кузнецова, М. А. Фармакогнозия / М.А. Кузнецова, И.З. Рыбачук // М.: Медицина, 1993. – 448 с.
247. Кулешов, В.Е. Влияние «Сел-Плекс» в рационах на переваримость питательных веществ, гематологические показатели и продуктивность помесных бычков / В.Е. Кулешов, А.А. Кистина, Ю.Н. Прытков // Достижения науки и техники АПК. – 2010. - № 10. – С. 37-38.
248. Куликова, М. В. Лекарственные растения Подмосковья: Интродукционные, экологические и образовательные аспекты: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.05 / Куликова Марина Владимировна. – Москва, 2001. – 204с.
249. Куликова, Е.П. Морфофункциональные изменения печени и поджелудочной железы у собак при экспериментально вызванной язве желудка: дис. ... кан. вет. наук: 16.00.02 / Куликова Елена Петровна. – Благовещенск, 2005. – 144 с.
250. Куницын, М. Хлорелла – будущее птицеводства / М. Куницын // Птицеводство. – 2009. - № 04. – С. 11-13.
251. Куриленко, А.Н. Бактериальные и вирусные болезни молодняка с.-х. животных / А.Н. Куриленко, В.Л. Крупальник, Н.В. Пименов – М.: Колос С, 2005. – С. 84-91.
252. Кьосев, П. А. Лекарственные растения: самый полный справочник / П.А. Кьосев. – М.: Эксмо, 2011. – 944 с.

253. Ладыгина, Е. А. Современные методы исследования лекарственных растений // Е.А. Ладыгина, В.А. Ермакова, И.Н. Сокольский и [др.]. М., 1983. – С. 73-76.
254. Лебедев, С.В. Влияние кобальта на обмен химических элементов в мышечной ткани / С.В. Лебедев, Е.А. Сизова, О.Ю. Сипайлова, Д.В. Нестеров // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 65 (2). – С. 25-27.
255. Левченко, В.И. Минерально-витаминный обмен при болезнях печени / В.И. Левченко, Г.А. Шуревич, Т.И. Чадюк и [др.]. // Ветеринария. – 1984. - №9. – С. 52-54.
256. Лежнина, М. Н. Характер колебаний биохимических и иммунологических показателей крови свиней в постнатальном онтогенезе / М.Н. Лежнина, Р.А. Шуканов, А.О. Муллакаев, А.А. Шуканов // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т.214. – С.232-236.
257. Ловкова, М. Я. Почему растения лечат / М.Я. Ловкова, А.М. Рабинович, С.М. Пономарева, Г.Н. Бузук, С.М. Соколова – М.: Наука, 1989. – 256 с.
258. Логинов, Г. П. Эффективность использования кормовой добавки «ГумоСпир» при выращивании сельскохозяйственной птицы / Г.П. Логинов, С.А. Симакова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2011. – Т.205. – С.124-130.
259. Лозовая, Г.Ф. Определение спроса в формировании ассортимента и разработка методических подходов к отбору лекарственных препаратов, применяемых в ветеринарной медицине / Г.Ф. Лозовая, Б.А. Галимов, С.Б. Егорова // Ветеринарный врач. – 2006. - №4. – С. 36-38.
260. Лубсандоржиева, П. Б. Получение экстракта сухого из 4-компонентного сбора и содержание в нем биологически активных веществ / П.Б. Лубсандоржиева, Т.А. Ажунова, К.Ц. Цыбанов // Химия растительного сырья. – 2008. - №1. – С.107-110.

261. Лубсанова, В. Д. Фармакотерапевтическая оценка крапив Бурятии при гастроэнтерите и диспепсии телят: дис. ... кан. вет. наук: 16.00.01 / Лубсанова Валентина Доржиевна. – Улан-Удэ, 1999. – 142с.
262. Луконина, Н. В. Применение препаратов лекарственных растений для лечения и профилактики колибактериоза новорожденных телят: дис. ... кан. вет. наук: 16.00.03 / Луконина Наталья Викторовна. – Новосибирск, 2001. – 112с.
263. Лысов, В. Ф. Здоровый молодняк – основа высокопродуктивного стада / В. Ф. Лысов, Л. Г. Замарин, А. И. Чернышев // Казань: Татарское книжное издательство. – 1988. – 165с.
264. Лютинский, С.И. Использование торфа специальной обработки в питании норок: Биология и патология пушных зверей / С.И. Лютинский, А.С. Юшкевич, Е.Ф. Маякова и [др.]. // Петрозаводск, 1981. – С.212-213.
265. Мадыкенов, О.М. Влияние биологической повязки на микробный пейзаж ожоговых ран и исходы лечения тяжелообожженных / О.М. Мадыкенов, А.И. Недорезова, А.А. Апраимов и [др.]. // Здрвоохр. Казахстана. – 1990.- №3. – С.43 – 45.
266. Маев, И.В. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Б. Грищенко // Клиническая медицина. – 2003. -№1 – С.56-62.
267. Максарова, Д. Д. Морфофункциональная характеристика повреждений желудка, печени белых крыс и кроликов и их коррекция модифицированным фитобактериальным средством: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 06.02.01 / Максарова Дарима Дамбаевна. – Благовещенск, 2012. – 42с.
268. Малашко, В.В. Развитие скелетных мышц телят в постнатальном онтогенезе при использовании препарата гамавит / В.В. Малашко, И.П. Лишик // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2012.- №1.– С.63-69.
269. Малик, Н. И. Ветеринарные пробиотические препараты / Н. И. Малик, А. Н. Панин // Ветеринария. – 2001. - № 1. – С. 46-51.

270. Малик, Н. И. Пробиотики: теоретические и практические аспекты / Н.И. Малик, А.Н. Панин // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2006. - № 5. – С. 58-62.
271. Малик, Н. И. Пробиотики: теоретические и практические аспекты / Н. И. Малик, А.Н. Панин, И.Ю. Вершинина // Птицефабрика. – 2006. - № 1. – С.20-26.
272. Малова, Н. М. Лигногумат калиевый КД для коррекции иммунной системы у цыплят / Н. М. Малова // Ветеринария. – 2010. - №5. – С.55.
273. Манжурина, О. А. Использование амарантного масла при специфической профилактике респираторных болезней телят / О. А. Манжурина, А. М. Скогорева, А. А. Янковская, Н. В. Скогорева, В. Г. Сухомлинов // Вестник ветеринарии. – 2012. – №63 (4). – С.139-141.
274. Марков, Х. М. О биорегуляторной системе – аргинин – окись азота // Биохимия. 1996. № 7. С. 34-38.
275. Мартыненко, С. Пробиотик споробактерин / С. Мартыненко, О. Сипайлова // Птицеводство – 2005. - № 1. – С. 25.
276. Маслобоев, А.Я. О нормировании витаминов и уточнении потребности в них сельскохозяйственной птицы / А.Я. Маслобоев // Краснодарское книжное издательство. – 1976. – С. 57-60.
277. Машеро, В. А. Нормальная микрофлора животного организма и коррекция дисбактериозов препаратом «Диалак» / В.А. Машеро // Ветеринарная практика. – 2004. - № 1. – С. 28-36.
278. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. 1. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 736 с.
279. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. II. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 688с.
280. Медведев, И.Н. Полипренолы хвои в коррекции активности тромбоцитов у новорожденных телят с функциональными нарушениями пищеварения / И.Н. Медведев, Т.А. Белова // Материалы IV съезда

ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации». – М.: - 2013. – С.411-414.

281. 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.

282. Мельникова, Т.И. Сравнительная иммунофармакологическая оценка растительных экстрактов с полифенольными и полисахаридными комплексами / Т.И. Мельникова, В.О. Николаев // Фармация в XXI веке: инновации и традиции. – СПб. – 1999. – С. 179.

282^a. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической резистентности животных. – Воронеж, 2005. – 63 с.

283. Минаева В. Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева // Новосибирск: наука, Сиб. отд-е, 1991. – 430 с.

284. Митюшин, В. В. Этиология острых расстройств пищеварения у новорожденных телят / В.В. Митюшин, В.А. Аликаев // Ветеринария. – 1982. - №4. – С.51-55.

285. Митюшин, В. В. Лечение телят при острых расстройствах пищеварения / В.В. Митюшин // Ветеринария. – 1985. - №10. – С.53-55.

286. Мищенко, В. А. Некоторые аспекты патогенеза диареи новорожденных телят / В.А. Мищенко, Н.А. Яременко // Ветеринария. – 1999. - №9. – С.20-23.

287. Мищенко, В. А. Особенности респираторных инфекций телят / В.А. Мищенко, А.А. Гусев, О.И. Сухарев и др. // Ветеринария. – 2000.- №9.–С.5-6.

288. Мищенко, В. А. Экологические особенности заболеваний пищеварительной системы новорожденных телят / В.А. Мищенко, Д.К. Павлов, В.В. Думова, Т.Б. Никешина, О.И. Гетманский и др. // Ветеринарная патология. – 2005. – С.34-38.

289. Мовсаров, Х. Д. Коррекция обмена веществ у коров с применением бентонитовой глины «Ирлит-7» / Х.Д. Мовсаров, Р.Х. Гадзаонов // Ветеринарный врач. – 2007. - № 3. – С. 35-37.
290. Мовсум-Заде К. К. Бронхопневмония поросят / К. К. Мовсум-Заде, Ю, А. Чубов // Ветеринария. – 1976. – № 11. – С. 94-95.
291. Мовсум-Заде К.К. Болезни внутренних органов, обмена веществ и их взаимосвязь / К.К. Мовсум-Заде // Ветеринария. – 1979. - № 8. – С. 59-61.
292. Мозгов, И. Е. Фармакология / И.Е. Мозгов. – Изд. 7-е. – М.: Колос, 1979. – 416с.
293. Моисеева, Г.Ф. Иммуностимулирующие полисахариды высших растений / Г.Ф. Моисеева, В.Г. Беликов // Фармация. – 1992. - № 3. – С. 79-84.
294. Мудруева, Т.Е. Хелатные добавки в кормлении животных / Т.Е. Мудруева // Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. VII Междунар. науч. практ. конф. Барнаул: Изд-во АГАУ, 2012. Кн.3. – С 143-145.
295. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
296. Мурзагулов, К. К. Железосодержащие препараты при анемии ягнят / К.К. Мурзагулов, Б.М. Анохин // Ветеринария. – 1984. - № 9. – С. 58-59.
297. Мурзагулов, К.К. Изменение некоторых морфологических и биохимических показателей крови телят, больных анемией, при различных лечебно-профилактических мероприятиях / К.К. Мурзагулов, М.Г. Зухрабов // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2003. – Т. 175. – С. 130-136.
298. Мухамедшина, А. Р. Вакцинация и дезинфекция в промышленном животноводстве / А.Р. Мухамедшина // Ветеринария. – 2010.- №10. – С.19-21.
299. Мухитов, А. З. Приготовление и применение диетических средств в ветеринарии: учебно-методическое пособие. Ульяновск. УГСХА, - 2004. – С.23
300. Найманов, И. М. Профилактика болезней телят в неонатальный период / И.М. Найманов // Вестник с.-х. наук. – 1984. - № 7. – С. 137-141.

301. Наумова, Э.М. Борнеол как компонент лекарственных препаратов: опыт и перспективы применения в клинике / Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharm.forum.ru/index>.
302. Никитина, В.С. Содержание гидроксикоричных кислот и флавоноидов в экстрактивных полифенолах растений южного Урала / В.С. Никитина // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья : материалы III Всероссийской конференции. в 3 кн. под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина, Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2007. – Кн. 2. – С. 155-157.
303. Никитишин, П. К. Профилактика гипомикроэлементозов поросят / П.К. Никитишин, Ф.Ф. Прохоров // Ветеринария. – 1976. - № 11. – С. 95-97.
304. Николаенко, В. П. Применение антисептика бактерицид для профилактики эшерихиоза у цыплят / В.П. Николаенко, И.Н. Щедров // Ветеринарный врач. – 2006. - № 2. – С. 34-36.
305. Никулин, Д. М. Влияние озона на резистентность новорожденных телят / Д.М. Никулин, Г.Р. Реджепова // Ветеринария. – 2003. - № 3. – С. 40-42.
306. Никулина, Н. Б. Оценка эффективности препарата «Фоспренил» и лимфотропной терапии энрофлуксом при бронхопневмонии телят / Н. Б. Никулина, В. М. Аксенова // Ветеринарный врач. – 2010. - №4. – С.41-43.
307. Никулина, Н. Б. Профилактика неспецифической бронхопневмонии телят / Н. Б. Никулина, В. М. Аксенова // Вестник ветеринарии. – 2012. – № 63 (4). – С.83-85.
308. Никулина, Н. Б. Использование энрофлюкса и витама в терапии телят, больных бронхопневмонией / Н.Б. Никулина, В.М. Аксенова // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 65 (2). – С. 28-30.
309. Ноздрин, Г.А. Применение пробиотиков для ускорения роста и развития цыплят / Г.А. Ноздрин и др. // Актуальные вопросы ветеринарии. Новосибирск. –2001. – С. 97-98.

310. Ноздрин, Г.А. Пробиотические препараты и направления их использования в ветеринарии / Г.А. Ноздрин // Новые пробиотические и иммуностропные препараты в ветеринарии : материалы рос. науч-практ. конф. Новосибирск, 2003. – С. 10.
311. Ноздрин, Г. А. Превентивное применение препаратов в звероводстве / Г.А. Ноздрин, Н.В. Суетнова, А.А. Лемяк // Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. – М.: - 2013. – С. 438-441.
312. Ноздрюхина, Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: «Наука», 1977. – 183с.
313. Носков, С.Б. Фармакотоксикологические свойства ларикарвита и его влияние на качество животноводческой продукции: дис... д-ра биол. наук: 06.02.03; 06.02.05 / Носков Сергей Борисович. М.: 2011. – 293 с.
314. Околелова, Т.М. Витаминно-минеральное питание сельскохозяйственной птицы / Т.М. Околелова, А.В. Кулаков, С.А. Молоскин // М.: - 2000. – 78 с.
315. Околелова, Т. Новые возможности фермента «Робавио» / Т. Околелова, С. Молоскин, Д. Грачев // Птицеводство. – 2003. - № 6. – С. 9-10.
316. Оленников, Д.Н., Samuelsen А, Танхаева Л.М. Подорожник большой (Plantago Major L.). Химический состав и применение / Д.Н. Оленников, А. Samuelsen, Л.М. Танхаева // Химия растительного сырья. 2007. - №2. – С. 37-50.
317. Орехов, А. П. Химия алкалоидов / А.П. Орехов. – М.: АН СССР, 1955. – 865с.
318. Орлов, В. Д. Бадан в ветеринарии / Б. Д. Орлов. – Улан – Удэ: Бурят. кн. изд-во, 1985. – 68с.

319. Осипова, И. Г. Споровые пробиотики / И.Г. Осипова, Н.А. Михайлова, И.Б. Сорокулова, Е.А. Васильева, А.А. Гайдеров // Ж. микробиол. – 2003. - №3. – С.113-119.
320. Павлов, П.А. Методология синтеза фурановых нитрилов на основе принципов, заложенных в реакции Шмидта. Синтез и биологическая активность новых нитрофуранов: дис.... д-ра хим. наук: 02.00.03 / Павлов Павел Анатольевич. – Краснодар, 2003. – 256с.).
321. Павловский, Е.Н. Об использовании лизатов в животноводстве / Е.Н. Павловский // Применение стимуляторов в животноводстве // Казань. – 1966. – С. 34-45.
322. Панин, А. Н. Пробиотики неотъемлемый компонент рационального кормления животных / А. Н. Панин, Н. И. Малик // Ветеринария. – 2006. - № 7. – С. 3-6.
323. Панин, А. Н. Исследование антагонистических свойств спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis* в отношении ацидофильных бактерий *Lactobacillus acidophilus* / А.Н. Панин, Е.В. Малик, Н.А. Чупахина // Ветеринарный врач. – 2009. № 3. – С. 11-15.
324. Панина, Т. А. Безопасность и эффективность Эритроксида для свиней / Т.А. Панина, Т.Е. Рогачева, А.В. Топольницкая // Ученые записки КГАВМ. – 2011. – Т. 205. – С. 159-164.
325. Паничев, А. М. Применение цеолитов в медицине / А.М. Паничев, Ю.В. Кулаков, А.Н. Гульков // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. - № 4. – С. 21-24.
326. Панфилова, М.Н. Применение препарата Пневмотил при терапии бронхопневмонии телят / М.Н. Панфилова, А.А. Сазонов, М.И. Сафарова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 211. – С. 288-292.
327. Папуниди, К. Х. Фитотерапия при болезнях органов дыхания и пищеварения / К. Х. Папуниди, А. В. Иванов, О. А. Грачева // Казань. – 2000. – 23с.

328. Папуниди, К. Х. Влияние пробиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта новорожденных / К.Х. Папуниди, Г.Ш. Закирова // Ветеринарный врач. – 2006. - № 4. – С. 29-30.
329. Папуниди, К. Х. Влияние лечебно-профилактического иммуноглобулина на некоторые биохимические и иммунологические показатели больных бронхопневмонией телят / К. Х. Папуниди, О. Г. Бусыгина // Ветеринарный врач. – 2006. – № 4. – С. 39-40.
330. Папуниди, К. Х. Токсикологическая характеристика вермитикулитовой руды / К.Х. Папуниди, С.А. Софронова, С.Р. Буланкова, Р.У. Бикташев // Материалы междунар. научно-практ. конфер. посвящ. 50-летию «Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности»: Казань. – 2010. – С. 112-115.
331. Папуниди, К.Х. Применение энтеросорбентов в животноводстве / К.Х. Папуниди, М.Я. Тремасов, А.А. Иванов, М.Г. Нуртдинов, Н.Н. Мишина // Ветеринарный врач. – 2010. - № 5. – С. 20-22.
332. Папуниди, К. Х. Применение лечебно-профилактического иммуноглобулина в сочетании с минеральными элементами для повышения сохранности молодняка сельскохозяйственных животных / К. Х. Папуниди, Г. В. Конюхов, С. Ю. Смоленцев, Р. Р. Хисамов // Ветеринарный врач. – 2011. – № 1. – С.34-36.
333. Папуниди, Э. К. Экспериментальное обоснование разработки средств профилактики при сочетанном воздействии на животных токсичных элементов, микотоксинов и пиретроидов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 16.00.04, 16.00.03 / Папуниди Эллада Константиновна. – Казань, 2008. – 38 с.
334. Папуниди, Э.К. Применение цеолитов для коррекции нарушения обмена веществ и содержания тяжелых металлов в организме животных / Э.К. Папуниди // Ветеринарный врач. – 2008. - № 1. – С. 13-16.

335. Патент № 2407537 от 30.07.2009 г. «Способ лечения и профилактики желудочно-кишечных и легочных заболеваний у молодняка животных и птиц» В.А. Созинов, С.А. Ермолина. М., 2010. – 6 с.
336. Пахмутов, И. А. Иммуностимулирующая терапия при бронхопневмонии телят / И.А. Пахмутов // Ветеринария. – 1985. – №5. – С.58-59.
337. Пахмутов, И. А. Иммуностимулирующая терапия при бронхопневмонии телят / И. А. Пахмутов // Ветеринария. – 1986. – № 5. – С. 58-60.
338. Пашинский, В. Г. Противоязвенное средство / В.Г. Пашинский, С.Г. Аксиненко, В.Ю. Кузьмин и др. – Патент Российской Федерации № 2187322. – 2002.
339. Петров, А. М. Формирование колострального иммунитета у животных / А.М. Петров // Ветеринария. – 2006. - № 8. – С. 35-41.
340. Петров, Р. В. Гриппол – гриппозная вакцина нового поколения / Р.В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов, Р. И. Атауллаханов, Н.Г. Пучкова, А. С. Иванова // Russian Journal of Immunology. – 1999. - V.4. – Suppl.1. – Р. 339.
341. Петрова, Г.Г. Результаты производственного испытания хвойной хлорофилло-каротиновой пасты в качестве биологически активной подкормки норок / Г.Г. Петрова, С.П. Изотова, К.В. Кузнецов, А.И. Пономаренко, Л.И. Морочковская // Биология и патология пушных зверей. – Петрозаводск, 1981. – С. 222-223.
342. Петрова, Г.Г. Влияние скармливания пигментно-витаминного концентрата на качество пушнины / Г.Г. Петрова, С.П. Изотова, Г.Ф. Солодкая, И.И. Суринов, Т.И. Князева // Биология и патология пушных зверей. – Петрозаводск, 1981. – С. 223-225.
343. Петрова, О. Г. Специфическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций крупного рогатого скота. / О.Г. Петрова, А.Т. Татарчук, Н.И. Кушнир, М.Ф. Хаматов // Ветеринарный врач. – 2002. - № 1(9).–С.57-61.

344. Петрянкин, Ф. П. Влияние иммуностимуляторов на неспецифическую резистентность и иммуногенез животных на фоне иммунизации / Ф. П. Петрянкин, О. Ю. Петрова // Ветеринарный врач. – 2008. - № 3 – С. 22-25.
345. Пилип, Л. В. Применение пробиотика на основе *Ruminococcus albus* и кормовой добавки «Янтарь» при желудочно-кишечных заболеваниях поросят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03, 16.00.01 / Пилип Лариса Валентиновна. – Киров, 2005. – 148с.
346. Плохинский, Н.А. Математические методы в биологии / Н.А. Плохинский. – М.: МГУ. – 1978. – 226 с.
347. Повстяной, Н.Е. Патогенез и основы направленной терапии ожоговой болезни: Ожоговая болезнь / Н.Е. Повстяной, Г.П. Козинец // Тез. докл. Респ. науч. конф. – Донецк. – 1984. – С. 21 - 23.
348. Погодаев, В. А. Использование комплексного иммуномодулятора в скотоводстве / В. А. Погодаев, Б. А. Айсанова // Зоотехния. – 2008. – №7. – С.6-7.
349. Подугольникова, Е. Г. Фармакологическое обоснование применения фитопрепарата ЭРА – “h” при акушерских заболеваниях: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04 / Подугольникова Елена Геннадьевна. – Казань, 2002. – 126с.
350. Подунова, Л.Г. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях / Под общей редакцией Л.Г. Подуновой. – М.: 1997. – 207 с.
351. Позняковский, В.М. Экспертиза мяса и мясопродуктов / В.М. Позняковский. Новосибирск, 2001. – 528с.
352. Позов, С.А.Эффективность прополиса при диспепсии телят / С.А.Позов, Е.А. Тинькова, Н. Марутянц // Диагностика лечение заболеваний с/х животных. - Ставрополь. – 2001. – С. 87-89.
353. Порохов, Ф.Ф. О профилактике болезней молодняка / Ф.Ф. Порохов // Ветеринария. – 1974. - № 11. – С. 97-100.

354. Порохов, Ф. Ф. Профилактика и неотложная терапия при диспепсии телят / Ф.Ф. Порохов, И.Т. Иваненков // Ветеринария. – 1983. - №9. – С.56-57.
355. Пруцаков, С. В. Совершенствование специфической профилактики и лечения респираторных болезней телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Пруцаков Сергей Владимирович. – Краснодар, 2000. – 167с.
356. Пушков, А. А. Сапропель как один из основных источников в кормлении сельскохозяйственных животных / А.А. Пушков // Ученые записки КГАВМ. – 2010. – Т. 204. – С.217-221.
357. Рабинович, М. И. Лекарственные растения в ветеринарии / М.И. Рабинович // М.: Россельхозиздат – 1981. – 224 с.
358. Рабинович, М.И. Ветеринарная фитотерапия /М.И. Рабинович // М.: Росагропромиздат – 1988. – 174 с.
359. Рабинович, М. И. Лекарственные растения в ветеринарной практике / М.И. Рабинович // Справочник. М.: Агропромиздат, 1987. – 283 с.
360. Раделов, С. Мини-энциклопедия. Лекарственные растения. / С. Раделов. – Вильнюс: UAB «BESTIARY», 2013. – 64 с.
361. Раицкая, В.И. Препарат из торфа для лечения молодняка при диарее / В.И.Раицкая, В.М.Севастьянов, О.П. Панина // Ветеринария. – 2000. - №5. – С. 48-50.
362. Ракова, Т. Н. Показатели крови здоровых и больных токсической диспепсией поросят / Т.Н. Ракова, С.А Шеремет // Ветеринария. – 1979. - №8. – С. 69-71.
363. Расцветаев, И.Е. Эффективность использования антиоксидантных препаратов в рационах молодняка норок: автореф. дис... кан. биол. наук: 06.02.08 / Расцветаев Иван Евгеньевич. – Москва, 2011. – 24 с.
364. Рахимов, И.Х. Влияние технологии содержания на формирование тиреоидного и метаболического статуса бычков симментальской и чернопестрой пород / И.Х. Рахимов, М.А. Дерхо // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 214. – С. 336-341.

365. Родионов, В.И. Влияние витаминных препаратов на естественную резистентность / В.И. Родионов, В.А. Битюков, А.Л. Буланкин // Ветеринария. – 1983. - № 9. – С. 61-62.
366. Розин, Д.Г. Сравнительная оценка токсичности хлорпроизводных водородов жирного ряда по гексеналовому тесту на белых мышах / Д.Г. Розин // Фармакология и токсикология. – М.: - 1964. - № 4. – С. 73-78.
367. Румянцев, А.В. Действие лизатов на организм животного / А.В. Румянцев // Клинич. медицина. – 1933. - №11. – С. 600-612.
368. Садовников, Н.В. Общие и специальные методы исследования крови птиц промышленных кроссов / Н.В. Садовников, Н.Д. Придыбайло, Н.А. Верещак, А.С. Заслонов // Екатеринбург-Санкт-Петербург: Уральская ГСХА, НПП «АВИВАК», 2009. – 83 с.
369. Салаутин, В. В. Влияние L-аспаргиновой кислоты на уровень резистентности подсвинков / В.В. Салаутин, И.В. Зирук, Е.О. Чечеткина, М.П. Симонова, О.В. Федотова // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т212. – С.138-141.
370. Салимов, В. А. Некоторые особенности патологоанатомической диагностики анаэробной энтеротоксемии телят, вызванной *Cl. perfringens* типа А / В.А. Салимов, Н.П. Салимова // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Матер. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2002. – С. 527-528.
371. Самохин, В. Т. Оптимизация метаболического статуса коров-матерей – основа профилактики неонатальных болезней телят / В.Т. Самохин, М.И. Рецкий, В.И. Шушлебин // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Материалы международной научно-практической конференции; - Воронеж. – 2002. – С. 37-38.
372. Саноцкий, И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / И.В. Саноцкий. – М.: Медицина, 1970. – 343с.

373. Сафина, Э.Ф. Влияние кормовой добавки «Гувитан-С» на морфологические и биохимические показатели крови коров / Э.Ф. Сафина, Ф.Г. Гизатуллина, И.А. Гизатуллин // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т.210. – С. 195-200.
374. Семененко, М. П. Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии: автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.04 / Семененко Марина Петровна. – Краснодр, 2008. – 348с.
375. Семененко, М. П. Влияние минеральных веществ на продуктивное здоровье молочного скота // Материалы семинаров «Комплексное обеспечение благополучного развития животноводства». – Казань, 2011. – С. 34-39.
376. Семенов, В. Г. Иммуномодуляция комплекса мать – плод – новорожденный / В.Г. Семенов // Ветеринария. – 2002. - № 5. – С. 41-43.
377. Сергеев, А. В. Антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства каротиноидов и токоферолов / А.В. Сергеев, Г.И. Клебанов, Б.С. Утешев и др. // IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., 1997. – С.291.
378. Сергеев В. Н. Биологически активное растительное сырье в пищевой промышленности / В.Н. Сергеев, В.И. Кокаев // Пищевая промышленность. – 2001. - № 6. – С. 28-31.
379. Сергиенко, А.В. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на экспериментальный ульцерогенез слизистой оболочки желудка / А.В. Сергиенко, М.У. Алиева // Клин. фармакол. и тер. – 2010. – Т.19. - №6. – С.80 – 83.
380. Сергиенко, А.В. Перспективы изучения фармакологической активности масла шиповника при экспериментальной патологии / А.В. Сергиенко, М.В. Шемонаева, М.П. Нефедьева, Т.А. Лысенко // Клин. фармакол. и тер. – 2010. – Т.19 – №6. – С.86-87.

381. Сетдеков, Р. А. Влияние иммуномодуляторов на эффективность вакцинации телят против инфекционного ринотрахеита и парагриппа – 3 / Р. А. Сетдеков, Р. Х. Юсупов, В. Г. Гумеров // Ветеринарный врач. – 2013. – №2. – С.16-18.
382. Сетдеков, Р. А. Иммунологические показатели новорожденных телят в неблагополучных по факторным инфекциям хозяйствах / Р.А. Сетдеков, Р.Х. Юсупов, Г.Р. Юсупова // Ученые записки КГАВМ. – 2013. –Т213.–С.251-255.
383. Сетдеков, Р. А. Изучение лечебной эффективности препарата «Тиакат» при желудочно-кишечных болезнях новорожденных телят / Р.А. Сетдеков, Г.Р. Юсупова // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т 214. – С. 376-381.
384. Сизов, И. Вирус- и бактериоизлечителство при телета, отглеждани при промишлени условия / И. Сизов, И. Заркев, К. Фетисова, Т. Иванов // Вет. мед. науки. – 1986. – Т. 23. - № 8. – С. 21-26.
385. Сидоров, М.А. Профилактика колибактериоза новорожденных телят / М.А. Сидоров // Ветеринария. – 1981. - № 2. – С. 41-43.
386. Сизенцов, А. Н. Применение пробиотических препаратов при интоксикации свинцом / А.Н. Сизенцов // Вестник ветеринарии. – 2012. - № 63. (4). – С. 147-149.
387. Сиразиев, Р. З. Изменение морфологического и биохимического состояния крови под влиянием диарона при диарее у новорожденных ягнят / Р.З. Сиразиев, Б.Б. Батуев, Б.Ц. Гармаев // Ветеринарный врач. – 2010. - № 5. – С. 61-64.
388. Сисягина, Е. П. Профилактика респираторных болезней телят с применением аэрозолей фитопрепаратов / Е. П. Сисягина, Ю. Б. Юлдашов, И. В. Убитина // Ветеринарный врач. – 2010. – № 2. – С. 45-47.
389. Сисягин, П. Н. Применение новых способов лечебно-профилактической защиты телят от массовых респираторных болезней / П. Н. Сисягин, Г. Р. Реджепова, Е. П. Сисягина, Д. М. Никулин, И. В. Убитина // Ветеринарный врач. – 2010. – № 6. – С. 14-16.

390. Скориков, А. В. Распространение в регионе и этиологическая структура колибактериоза / А.В. Скориков, В.И. Терехов, А.Ф. Дмитриев // Ветеринарный врач. – 2004. - № 2 (18). – С. 54-56.
391. Смаглов, А. Н. Влияние рационов свиноматок на здоровье и сохранность приплода / А.Н. Смаглов, В.А. Аликаев // Ветеринария. – 1974. - № 7. – С. 96-97.
392. Смирнова, О.В. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом фотонейфелометрии / О.В.Смирнова, Т.А. Кузьмина // ЖМЭИ. – 1966. - №4. – С.8-11.
393. Соболева, Л. С. Зеленая аптека Татарии / Л.С. Соболева, И.Л. Крылова. – Казань: Татарское книжное издательство, 1990. – 156с.
394. Соколов, С. Я. Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев // Фитотерапия. – М.: Медицина, 1988. – 464 с.
395. Соколов, В. Д. Фармакология / В.Д. Соколов, М.И. Рабинович, Г.И. Горшков и [др.]. // Под редакцией проф. Соколова В.Д. – 2 изд., М.: Колос, 2000. – 576с.
396. Соколов, В.Д. Ветеринарная фармация / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и [др.]. // М.: КолосС, 2003. – 496с.
397. Соколов, В.Д. Новый биологически активный препарат – Маримикс 5:0 / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, О.С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2011. – №1. – С.6-10.
398. Солодников, С. Ю. Новые возможности профилактики заболеваний животных и птиц / С.Ю. Солодников // Ветеринарный врач. – 2006. - № 2. – С. 57.
399. Сосорова, О. Д. Влияние настоев крапивы и коры дуба на течение острого катарального гастроэнтерита ангорских козлят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01 / Сосорова Ольга Дамдинсуруновна. – Улан-Уде, 2006. – 131 с.
400. Софронова, С.А. Влияние цеолитов на биохимические показатели и содержание тяжелых металлов в органах овец при сочетанном воздействии

на них свинца и кадмия / С.А. Софронова, Э.К. Папуниди, Н.М. Ахмерова, В.А. Конюхова / Ветеринарный врач. – 2008. - № 2. – С. 4-6.

401. Спиридонов, Г. Н. Результаты исследований по разработке вакцины против рота-, коронавирусного гастроэнтерита и эшерихиозной диареи новорожденных поросят / Г.Н. Спиридонов // Ветеринарный врач. – 2010. - № 2. – С. 40-43.

402. Спиридонов, А. Г. Специфическая профилактика анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диарея телят / А.Г. Спиридонов, Х.Н. Макаев, Г.Н. Спиридонов // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 210. – С. 284-289.

403. Стародубцева, Ю.В. Новое в технологии создания бифидогенных препаратов и их влияние на организм поросят / Ю.В. Стародубцева, А.В. Балышев, Д.Ю. Макаров // Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. – М.: - 2013. – С. 540-543.

404. Старцева, Л.В. Исследования по разработке и стандартизации растительного средства с противоязвенной активностью : автореф. кан. фарм. наук : 14.04.02 / Старцева Людмила Викторовна. – Самара, 2011. – 25с.

405. Степченко, Л. М. Влияние гумата натрия на обмен веществ и резистентность высокопродуктивной птицы / Л. М. Степченко, Л. В. Жорина, Л. В. Кравцова // Биологические науки. – 1991. – №10. – С.90-95.

406. Столина, М.Л. Применение биологически активной добавки «Модилфан» в акушерской практике / М.Л. Столина, М.С. Тулупова, А.И. Ицкович // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. – СПб, 2003. – С.540-545.

407. Ступак, М. П. Гастроэнтерит и отечная болезнь поросят / М.П. Ступак // Ветеринария. – 1985. - № 2. – С. 33-35.

408. Субботин, В. В. Профилактика желудочно-кишечных болезней новорожденных животных с симптомакомплексом диареи / В. В. Субботин, М. А. Сидоров // Ветеринария, 2001. №4. - С. 3 - 7.
409. Субботин, В. В. Основные элементы профилактики желудочно-кишечных патологии новорожденных животных / В.В. Субботин, М.А. Сидоров // Ветеринария. – 2004. - № 1. – С. 3-6.
410. Сулейманов, С. М. Патогенез незаразных болезней пищеварительной системы у новорожденных телят / С.М. Сулейманов, В.С. Слободяник // Ветеринария. – 2011. - № 9. – С. 49-54.
411. Таланов, Г. А. Санитария кормов: Справочник / Г.А. Таланов, Б.Н. Хмелевский // М.: Агропромиздат, 1991. – 303с.
412. Тарасов, И. И. Лечение телят при диспепсии электролитами / И.И. Тарасов // Ветеринария. – 1984. - №2. – С.58-59.
413. Татарчук, О. П. Характеристика пробиотического штамма *Bacillus subtilis* CBS 117162 и кормовой добавки на его основе / О.П. Татарчук // Ветеринария. – 2012. №4. – С.20.
414. Темираев, Р. Пробиотики и ферментные препараты в рационах цыплят / Р. Темираев, В. Гаппоева, Н. Гагкоева // Птицеводство. – 2009.-№04.–С.20-21.
415. Титова, В. Ю. Об использовании пробиотика Энтероспорина для профилактики желудочно-кишечных болезней / В.Ю. Титова, Л.Е. Матросова, В.В. Кахаберидзе, Ф.Г. Ахметов // Материалы междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 50-летию Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности: Казань. – 2010. – С. 150-152.
416. Толысбаев, Б. Новые пробиотики из уробактерий в птицеводстве / Б. Толысбаев, Р. Мыктыбаева, З. Кожахметова, Г. Касенова // Птицефабрика. – 2007. - №2. – С.48.
417. Томмэ, М.Ф. Нормы добавок витаминов в корма и потребность в них животноводства / М.Ф. Томмэ, А.Я. Маслобоев, Н.И. Денисов и др. // Краснодарское книжное издательство. – 1976. – С. 47-57.

418. Топорова, Л. Белково-витаминно-минеральный концентрат «БЕЛКОР ЦЫПА» на основе полножировой сои в кормлении цыплят-бройлеров / Л. Топорова, О. Пикалина // Птицефабрика. – 2007. - №2. – С.13-16.
419. Топурия, Г. М. Использование фитопрепарата рибав для профилактики диспепсии у телят / Г.М.Топурия // Зоотехния. – 2002. – №6.- С.17-18.
420. Топурия, Л.Ю. Влияние рибава на естественную резистентность организма телят / Л.Ю. Топурия, Г.М. Топурия // Ветеринария. – 2002. - № 10. – С. 44-46.
421. 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. – 204с.
422. Тремасов, М.Я. Новые технологии в утилизации органических отходов и реабилитации почвы / М.Я. Тремасов, А.А. Иванов // Ветеринарный врач. – 2008. - №1. – С.2-3.
423. Тремасова, А.М. О возможности применения шунгита в ветеринарии / А.М. Тремасова // Материалы междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 50-летию Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности: Казань. – 2010. – С.163-165.
424. Трошина, Т. А. Сравнительное изучение эффективности селеносодержащих препаратов / Т. А. Трошина, С. Б. Шевелуха // Токсикозы животных и актуальные проблемы болезней молодняка: Материалы межд. конф. Казань, 2006.– С.206-208.
425. Турецкова, В.Ф. Способ получения средства, обладающего противоязвенным действием / В.Ф. Турецкова, С.Г. Крылова, Н.М. Фильчукова и др. - Патент Российской Федерации № 2086251. – 1997.
426. Тутельян, В. А. Биологически активные добавки в питании человека. / В.А. Тутельян, Б.П. Суханов, А.Н. Австриевских, В.М. Позняковский // Томск, 1999. – 395с.

427. Тухфатова, Р. Ф. Изучение эффективности препаратов при заболеваниях пищеварительного тракта телят / Р.Ф. Тухфатова // Ученые записки КГАВМ. – 2013. – Т213. – С.291-295.
428. Тушнов, М.П. Натуральные клеточные яды / М.П. Тушнов // Сборник трудов по изучению гистолитов. – Казань. – 1931. – Вып.І. – С.3-30.
429. Тушнов, М. П. Лизототерапия и её теоретическое обоснование / М.П. Тушнов // Сб. трудов по изучению гистолитов. – Казань. – 1935. – Вып.V. – С.5-16.
430. Тырхеев, А. П. Профилактика острого расстройства пищеварения у новорожденных телят с помощью отвара коры черемухи /А.П. Тырхеев, Ю.А. Тарнуев // Ветеринарный врач. – 2011. – №3. С.48-49.
431. Ужегов, Г. Н. Кожные болезни / Г.Н. Ужегов. – СПб.: «ДИЛЯ», 2000. – 128 с.
432. Уразаев, Н.А. Энзоотическая остеодистрофия крупного рогатого скота / Н.А. Уразаев, М.Я. Сальникова // Казань. Татарское книжное издательство. – 1971. – 104с.
433. Устарханов, П.Д. Пэфглюкосоль – эффективный препарат при гастроэнтеритах телят разной этиологии / П.Д. Устарханов, Б.М. Гаджиев, А.Ю. Алиев // Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. – М.: - 2013. – С. 599-602
434. Уша, Б.В. Новые высокоэффективные препараты из сырья животного происхождения / Б.В. Уша, И.М. Беляков // Ветеринария. – 1999. - №.1. – С.47-48.
435. Фазулзянов, И.Р. Эффективность препарата «Ильметин» при диспепсии телят / И.Р. Фазулзянов, К.Х. Папуниди // Матер. междунар. научно-практ. конф. Экологические проблемы использования природных и биологических ресурсов в сельском хозяйстве. Екатеринбург, 2012. – С.246-247.

436. Фазулзянов, И.Р. Применение препарата «Ильметин» при желудочно-кишечных заболеваниях / И.Р. Фазулзянов, Р.Н. Аглямов, М.В. Харитонов, М.Г. Нуртдинов // Ветеринарный врач. – 2012. - №4. – С.35-38.
437. Фазулзянов, И. Р. Фармако-токсикологическая оценка препарата «Ильметин» и эффективность его при диспепсии новорожденных телят: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.03 / Фазулзянов Ильшат Рафаилович. – Казань, 2012. – 128с.
438. Файзрахманов, Р.Н. Химический состав сапропелей / Р.Н. Файзрахманов // Ученые записки КГАВМ. – 2010. – Т.202. – С.199-203.
439. Файзрахманов, Р.Н. Эффективность использования сапропеля в рационах молодняка крупного рогатого скота / Р.Н. Файзрахманов, Р.Р. Рахматуллин // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т.212. – С.403-407.
440. Федоров, Н.А. Ожоговая аутоинтоксикация. Пути иммунологического преодоления / Н.А. Федоров, Б.Е. Мовшев, Р.В. Недошивина, И.К. Корякина // М.: Медицина, 1985. – 253с.
441. Федотов, С. В. Разработка и внедрение новых ветеринарных препаратов в АПК Алтайского края / С. В. Федотов, В. И. Терентьев, В. В. Терентьев // Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. VII Междунар. науч. практ. конф. Барнаул: Изд-во АГАУ, 2012. Кн.3. – С. 208-211.
442. Федюк, В. И. Опыт комплексной терапии больных бронхопневмонией телят / В.И. Федюк // Ветеринария. – 1985. – №9. – С.54-55.
443. Филатов, В.П. Рабочая гипотеза тканевого лечения / В.П. Филатов // Ветеринария. – 1943. - №12. – С.34-35.
444. Филатов, В.П. Тканевая терапия хирургических заболеваний сельскохозяйственных животных / В.П. Филатов. – Л., 1962. – 218с.
445. Фисинин, В.И. Полноценное питание птицы качество и рентабельность продукции / В.И. Фисинин // Комбикорма. – 2002.- №1. – С.42-45.

446. Фисинин, В. И. Промышленное птицеводство России: состояние, инновационные направления развития, вклад в продовольственную безопасность / В. И. Фисинин // V межд. ветеринарный конгресс по птицеводству. – М., – 2009. – С.5-26.
447. Хабибуллин, М.Г. Влияние «Экстракта амаранта» на клинико-гематологические показатели телят / М.Г. Хабибуллин, Н.Н. Хазипов // Ветеринарный врач. – 2008. - №3. – С.13-14.
448. 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.
449. Хазипов, Н.З. Биохимия животных / Н.З. Хазипов, А.Н. Аскарова // Учебное пособие, изд-е 2. Казань, 1999. – 286с.
450. Хазипов Н.З. Некоторые биохимические аспекты действия железа на организм животных / Н.З. Хазипов, Г.П. Логинов, Э.С. Елисеева // Материалы Всеросс. науч. произв. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии: Казань, 2002. С.361-363.
451. Хазипов, Н. Н. Справочник-альбом лекарственных растений применяемых для профилактики и лечения в животноводстве / Н.Н. Хазипов, Б.В. Камалов, И.Р. Закиров, Р.З. Гарифуллин // Казань, 2012. – 38с.
452. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – №5. – С.4-8.
453. Хайруллин, И. Н. Сравнительная эффективность аэрозолей бактериофагов при бронхопневмонии телят / И. Н. Хайруллин, А. А. Степочкин, А. Н. Казимир // Ветеринарный врач. – 2011. – №2. – С.40-42.
454. Хаустов, В.Н. Сапропель в рационах утят / В.Н. Хаустов // Зоотехния. – 2002. - №4. – С.19.

455. Цогоева, Ф. Н. Выращивание цыплят-бройлеров на комбикормах с использованием селеносодержащих препаратов и пробиотика / Ф.Н. Цогоева // Ветеринарный врач. – 2008. - №2. – С.51-52.
456. Цыбанов, К. Ц. Фармакологическая активность нового растительного средства «Фитокол» / К.Ц. Цыбанов, Т.А. Ажунова, П.Б. Лубсандоржиева // Биоразнообразие экосистем Внутренней Азии. Улан-Удэ. – 2006. – Т.2. – С.211.
457. Чекмарев, А. Применение лактобифадола в сочетании с лизином при откорме бройлеров / А. Чекмарев, Н. Данилевская, А. Абдуллаев // Птицеводство. – 2005. - №2. – С.15-16.
458. Червяков, Д.К., Лекарственные средства в ветеринарии /Д.К. Червяков, П.Д. Евдокимов, А.С. Вишкер // Справочник. Изд-2, перераб. и доп. М., «Колос», 1977. – 496с.
459. Червяков, Д. К. Фармакология с рецептурой. /Д.К. Червяков, А.Н. Терезова. – М.: Колос, 1981. – 368с.
460. Черноградская, Н. Сапропеловая кормовая добавка в рационе скота / Н. Черноградская // Молочное и мясное скотоводство. – 2004. - № 2. – С.27-28.
461. Чубин, А. Н. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка собак в зависимости от способов лечения язвенной болезни в эксперименте: дис. д-ра вет. наук: 16.00.02 / Чубин Алексей Николаевич. – Барнаул, 2008. – 285с.
462. Чудов, И. В. Фармакотоксикологические свойства производных смоляных кислот, монометилового эфира кетотетракарбоновой кислоты и их применение в животноводстве: автореф. дис. д-ра биол. наук: 06.02.03 / Чудов Иван Владимирович. – Казань, 2014. – 45с.
463. Чуйкова, К.И. Оценка клинико-лабораторной эффективности препарата «Литовит» как нового средства патогенетической терапии при острых вирусных гепатитах / К.И. Чуйкова, С.В. Вожаков // Терапевтический архив. – 2005. – Т.77. - №11. – С.29-31.

464. Шабунин, С. В. Антимикробное действие фармакологических композиций / С.В. Шабунин // Ветеринария. – 1999. - № 9. – С.47-48.
465. Шабунин, С. В. Современные принципы и подходы к созданию лечебно-профилактических средств в ветеринарии / С.В. Шабунин // Ветеринарный врач. – 2009. – №3. – С.15-18.
466. Шадрин, А.М. Кормовая добавка цеопивд при субклиническом микотоксикозе цыплят / А.М. Шадрин, В.А. Сеницын, А.В. Авдеев // Ветеринария. – 2010. - № 10. – С. 50-54.
467. Шалатов, И. С. Влияние тиамина и рибофлавина на заболеваемость телят / И.С. Шалатов, В.М. Данилевский // Ветеринария. – 1982. – №2. – С.59-61.
- 467 (а). Шамрай, Е.Ф. Клиническая биохимия / Е.Ф. Шамрай, А.Е. Пашенко. Издательство «Медицина». М.: - 1970. – 335 с.
468. Шапулина, Е.А. Влияние галактогенных растений и микроорганизмов-пробиотиков на животных разных видов: дис.... кан. биол. наук: 03.00.23 / Шапулина Елена Александровна. – Саратов, 2007. – 159с.
469. Шарафутдинов, Р.Ф. Технология производства пушнины при использовании сорбента в песцеводстве / Р.Ф. Шарафутдинов, О.А. Якимов // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т.210. – С.229-303.
470. Шарипов, Д.Ш. Оценка безвредности биологической активности тимолита и его профилактической эффективности при экспериментальном иммунодефицитном состоянии животных / Д.Ш. Шарипов // М-лы науч.-произв. кофер. По проблемам ветеринарии и животноводства. – Казань, 1995. – С.65.
471. Шарипов, Д.Ш. К обоснованию применения гистолитов в ветеринарии и зоотехнии / Д.Ш. Шарипов // Ученые записки КГАВМ.–2003.– Т.175.–С.177-186.

472. Шахов, А. Г. Комплексная профилактика респираторных болезней свиней / А.Г. Шахов, Н.М. Сухов, В.С. Бузлама, Ю.Н. Бригадиров, В.И. Болгова // Ветеринария. – 1982. – №5. – С.56-57.
473. Шахов, А. Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят / А.Г. Шахов // Ветеринарный консультант. – 2003. - №1. – С.11-13.
474. Шахов, А. Профилактика желудочно-кишечных болезней поросят бактериальной этиологии / А. Шахов, Ю. Бригадиров, М. Бирюков, П. Лаврищев // Свиноводство. – 2008. - №1. – С.23-25.
475. Шахов, А.Г. Особенности защитных систем у телят с синдромом гипотрофии и их роль в развитии неонатальной патологии / А.Г. Шахов, Д.В. Федосов, Л.Ю. Сашнина и [др.]. // Ветеринарный врач. – 2013. - №2.–С.27-30.
476. Шевцова, И. Н. Спектам-В при желудочно-кишечных болезнях молодняка // Ветеринария. – 1981. - №2. – С.46-47.
477. Щербинин, Р.В. Влияние каротинсодержащих комплексов на продуктивные показатели кур-несушек / Р.В. Щербинин, Л.В. Резниченко // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т.212. – С.437-441.
478. Щербинин, Р.В. Эффективность использования каротино-хлорофилловых препаратов в рационах сельскохозяйственной птицы / Р.В. Щербинин, А.А. Резниченко, Я.П. Масалыкина // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. Казань. – 2013. – Т.214. – С.496-501.
479. Шилов, В. Н. Амарант в кормлении свиней / В.Н. Шилов, Г.Х. Сергеева // Ученые записки КГАВМ. – 2008. – Т.193. – С.250-253.
480. Шилов, В. Н. Новая кормовая добавка в кормлении молодняка свиней / В.Н. Шилов, Г.Х. Сергеева // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т.212. – С.432-437.
481. Щитковская, Т. Р. Морфо-функциональные изменения печени цыплят-бройлеров при сочетанном применении L-карнитина с хелатами меди и

- кобальта / Т.Р. Щитковская, И.Н. Залялов, Г.П. Логинов, Л.А. Гайсина // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т. 212. – С. 221-226.
482. Шкаева, Н.А. Влияние ферроцианидо-бентонитового сорбента ХЖ-90-SR-TM на переход радионуклидов и тяжелых металлов из кормов в молоко коров / Н.А. Шкаева // Ветеринарный врач. – 2008. № 2. – С. 22-25.
483. Шкиль, Н. Н. Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов при контакте с антибактериальными препаратами / Н. Н. Шкиль, Ю. В. Конюхова, Н. А. Шкиль // Ветеринарный врач. – 2008. - № 3. – С. 33-35.
484. Шкуратова, И.А. Особенности проявления гепаторенального синдрома у крупного рогатого скота при техногенных загрязнениях / И.А. Шкуратова // Материалы Всероссийской научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. – Казань, 2002. – С.78-80.
485. Эдиев, А.У. Иммунобиологический статус козлят при прямой иммунокоррекции и при иммуностимуляции их матерей /А. У. Эдиев, П. В. Аксенова, О. А. Логвиненко//Вестник ветеринарии. – 2012. – №63(4). – С.102-103.
486. Юдина, Т. Г. Действие эндотоксинов четырех подвигов *Bacillus thuringiensis* на различных прокариот / Т.Г. Юдина, Л.И. Бурцева // Микробиология. – 1997. – Т. 66. - №1. – С.25-31.
487. Юренков, Е. Использование пробиотика лактоамиловарина в кормлении поросят / Е. Юренков, Н. Солдатенков, В. Константинов, Н. Чигалинский // Свиноводство – 2001. -№1. – С.12-13.
488. Юсупов, Р. Х. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов инфимидинового ряда при гриппозной инфекции животных / Р.Х. Юсупов, О.К. Поздеев, М.П. Шулаева, Г.Р. Юсупова // Ветеринарный врач –2006.- №1.-С.45-47.
489. Юсупов, Р. Х. Иммунодефициты животных и их профилактика / Р.Х. Юсупов // Ветеринарный врач. Спец. вып. – 2007. – С.8-11.

490. Юсупов, Р. Х. Изучение иммунологического статуса свиней, вакцинированных против классической чумы / Р.Х. Юсупов, Р.А. Нуриев, Г.Р. Юсупова // Ветеринарный врач. – 2006. - №4. – С.11-13.
491. Яковлев, Г.А. Динамика ростовых, иммунологических и обменных процессов у бычков в условиях применения новых биогенных соединений / Г.А. Яковлев, А.А. Шуканов // Ветеринарный врач. – 2013. - № 2. – С. 51-53.
492. Яновский, В. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. – М.: Медицина, 1975. – С.86.
493. Яппаров, А. Х. Влияние бентопорошка и наноразмерного бентонита на общее поведение и состояние некоторых органов белых мышей / А.Х. Яппаров, В.О. Ежков, Н.А. Яппаров, Т.Ю. Мотина, А.М. Ежкова // Ученые записки КГАВМ. – 2012. – Т.212. – С.230-235.
494. Ярован, Н.И. Влияние цеолитов на процессы адаптации у коров / Н.И. Ярован // Доклады РАСХН. – 2008. - №2. – С.43-45.
495. Abdel Samee, A. M. Using some antibiotic and probiotics for alleviating eat stress on growing and doc rabbits in Egypt / A.M. Abdel Samee // Word Rabbit Sc., 1995. –V.3. – f.3. – P.107-111.
496. Alexander, D. J. Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa and Australia 2002 – 2006 / D. J. Alexander // Avian Dis. – 2006. – 51. – P. 161-166.
497. Annison, G. Effects of enzyme on the nutritive value of lipids for poultry / G. Annison, R.J. Hughers, M. Choct // Brit. Poultry Sc. – 2000. – V.51. – P.79-83.
498. Arnhold, T. Porcine intestinal metabolism of excess vitamin A differs following vitamin supplementation and liver consumption / T. Arnhold, H. Nau, S. Meyer, H. Rothkoetter // Journal of Nutrition. – 2002. - № 132. – P. 197-203.
499. Bachmann, P. A. Viral gastroenteritis in calves / P.A. Bachmann // Mod. Vet. Pract. – 1983. – V. 64. - № 7. – P. 559-565.
500. Belcaro, G. HR (Venoruton 1000, Paroven, 0-[beta-hydroxyethy I]-rutosides) vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an

- independent prospective, controlled, randomized trial / G. Belcaro, MR. Cesarone, P. Bavera, et al. // J Cardiovasc Pharmacol. Ther. – 2002. – V.7. - №3. – P.139-145.
501. Besser, T.E. Decreased colostral immunoglobulin absorption in calves with postnatal respiratory acidosis / T.E. Besser, C.C. Gay, O. Szenci // J. Am. Veter. Med. Assoc. – 1990. – V.196. - №8. – P.1247-1249.
502. Bloss, R. E. Effect of feeding a diet fortified with a combination of lincomycin and sulmethazine on atrophic rhinitis, mycoplasma moniae, growth and feed efficiency in growing swine / R.E. Bloss, T.R. Schriemer, K.A. Ash // Proceedings. – 1984. – P.169.
503. Bredt, D. S. Nitric oxide, a novel neuronal messenger / D.S. Bredt, S.H. Snyder // Neuron. 1992. Vol.8. №1. P.3-11.
504. Bridger, J. C. Neonatal calf diarrhea: identification of reovirus- like (rotavirus) agent in faeces by immunofluorescence and immune electron microscopy / J.C. Bridger, G.N. Woode // Br. Vet. J. – 1975. – V.13. – P.528- 535.
505. Bridger, J. C. Replication of an enteric bovine coronavirus in intestinal organ cultures / J.C. Bridger, E.O. Coul, S.I. Egglestone // Arch. Virol. – 1978. – V.57. – P.43-51.
506. Bryson, D. G. Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves : clinical and pathologic findings / D.G. Bryson, Mc Nulty, M.S. Logan, P.F. Cush // Amer. J. Vet. Res. – 1983. – V.44. - №9. – P.1648-1655.
507. Cai, L. Evaluation of zeolite for control of odorants emissions from simulated poultry manure storage / L. Cai, J.A. Koziel, Y. Liang, A.T. Nguyen, H. Xin // J. Environ. Qual. – 2007. - № 36(1). – P.184-193.
508. Cilli, V. Viral diarrhea in young animals: A review / V. Cilli, G. Gastrucci // J. Comp. Immunol., Microbiol. and Infect. Dis. – 1981. – V.4. – P.229-242.
509. Colnado, G.L. Effect of Se and vitamin E on the development of immunity to Coccidiosis in chickens / G.L. Colnado, L.S. Jensen, P.L. Long // Poultry Sci. – 2002. – V.63. - №6. – P.1136-1143.

510. Cook, B. Successful treatment of an outbreak of Salmonella in infection in calves using spectinomycin. // *Veter. Rec.* -1973. -Vol.93. - N1. - P.88-90.
511. Cowan, T. R. The benefits of treatment outweigh the costs of disease / T.R. Cowan // *Nat. Hog Farmer.* – 1989 – T.34. - N3 – P.21
512. Dea, S. Bovine coronavirus isolation and cultivation in continuous cell lines / S. Dea, R.S. Roy, M.E. Begin // *Amer. J. Vet. Res.* – 1980. –V.41. - N1. – P.3-38.
513. Debouck, P. The pathogenesis of an enteric infection in pigs, experimentally induced by the coronavirus-like agent, CV 777 / P. Debouck, M. Pensaert, W. Coussement // *Veter. Microbiol.* – 1981. – V.6. - N1. – P.157.
514. Dodd, M.C. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives / M.C. Dodd, W.B. Stilman, M. Rays, C. Crosby // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1944. – V. 82. - N1. – P.11.
515. Doughri, A. Light and ultrastructural pathologic changes in intestinal coronavirus infection of new born calves / A. Doughri, J.Stors // *Zbl. Veter. – Med. Reine B.* – 1977. – V. 24. - N5. – P.367-385.
516. Dykes, G. A. Bacteriocins ecological and evolutionary significance / G.A. Dykes // *Trends Ecol. Evol.* – 1995. – V. 10. - N5. – P.186-189.
517. Eaden J. A. Gastrointestinal: giant gastric ulcer. / J. A. Eaden, I. C. Robert-Tomson // *J. Gastroenterol.* – 2001.- Vol.16.- №5.- p. 573.
518. Evans, M.G. Prevalence of K 88, K 99 and 987 P pile of Escherichia coli in neonatal pigs with enteric colibacillosis / M.G. Evans, G.L. Waxler, J.P. Newman // *Am. J. Vet. Res.* – 1986. – V. 47. - № 11. – P. 2431-2434.
519. Fattorusso, E. Tagliatela-Scafati O. Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology / E. Fattorusso // Wiley-VCH. – 2008. – P.53
520. Flewett, T. H. The rotaviruses / T.N. Flewett, G.N. Woode // *Arch. Virol.* – 1978. – V.57. - N1. – P.1-23.
521. Gadd, J. Ensure newborns don't miss the colostrum bus / J. Gadd // *Pigs.* – 1990. – V.6. - N6. – P.26-28.

522. Gutzwiller, A. Effect of colostrums intake on diarrhea incidence in newborn calves / A. Gutzwiller // Schweiz. Arch. Tierheilkd. – 2002. – V.144. - N2. – P.654-656.
523. Hall, G. A. Pathology of calves with diarrhea in southern Britain / G.A. Hall, D.J. Reynolds, K.P. Parsons et. al. // Res. In. Vet. Sc. – 1988. – V.45 - №2. – P.240-250
524. Hartmann, C. One generation divergent selection on large and small yolk proportions in a White Leghorn line / C. Hartmann, K. Johansson, E. Strandberg // British Poultry Sc. – 2000. – V.41. – P.280-286.
525. Hesse, M. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing / M. Hesse // Wiley-VCH. – 2002. – P.4.
526. Hesse, M. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing / M. Hesse // Wiley-VCH. – 2002. – P.313-316.
527. Ivkovic, S. The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) On total antioxidant status of healthy individuals and patients with malidnant disease / S. Ivkovic, D. Zabcic // Free Radical Biology and Medicine. – 2002. - № 33. (Suppl. 1). – P. 100-102.
528. Jorgensen, C. B. Bovine leukocyte adhesion deficiency in Danish Holstein - Friesian cattle J. PSR screening and allele frequency estimation / C.B. Jorgensen, J.S. Agerholm, J. Petersen, P. D. Thomsen // Acta Vet. Scand. – 1993. – P.231-236.
529. Kang, S.J. Occurrence and characteristic of enterohemorrhagic Escherichia coli 0157 in calves associated with diarrhea / S.J. Kang, S.J. Ryn, J.S. Chae et. al. // Veterinary Microbiology. – 2004. – V.98. - N34. – P.323-328.
530. Katsoulos P. D. Effects of long-term dietary supplementation with clinoptilolite on incidence of parturient paresis and serum concentration of total calcium, phosphate, magnesium, potassium and sodium in dairy cows / P.D. Katsoulos, N. Roubies, N. Panousis et al. // Am. J. Vet. Res. – 2005.- N66. – P.2081-2085.

531. Kavic M. S. Laparoscopic repair of ruptured duodenal peptic ulcer: a case report/ M. S. Kavic // J. Laparoendosc. Surg. – 1993. - Vol.3. - №1.-P.41-45.
532. Keipes, M. Biochemistry and medical value of NO. Physiology and physiopathology of nitric oxide / M. Keipes // Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. 1995. V.132. N3. P.27-32.
533. Kim, D.M. Effect of zeolites on protein-synthesis in a cell-free system from *Escherichia Coli* / D.M. Kim, Y.E. Kim, C.Y. Choi // Biotechnology Letters. – 1995. - N17. – P.1043-1046.
534. Kimura, Y. Antitumor and antimetastatic effects on liver of triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*: mechanism of action and isolation of an active substance / Y. Kimura, M. Taniguchi, K. Baba // Anticancer Res. – 2002. - V.22. – P. 3309-3318.
535. Krinsky N.I. The biological properties of carotenoids / N.I. Krinsky, R.M. Russell // Pure. Ann. Chem. – 1994. - N66. – P.1003-1010.
536. Kubota, M. Selective adsorption of bacterial cells onto zeolites / M. Kubota, T. Nacabayashi, Y. Matsumoto et al. // Colloids and Surfaces B-Bionterfaces. – 2008. - N64. – P.88-97.
537. Kuhnert, M. Pharmacologic and toxicologic properties of humic acids and their activity profile for veterinary medicine therapy / M. Kuhnert, V. Fuchs, S. Golbs // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. –1989. - V. 96. - N1. – P.3-10.
538. Kyriacis, S.C. An experimental study on the effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on health status and performance of weaned, growing and finishing pigs / S.C. Kyriacis, C. Alexopoulos, K. Saoulidis, A.C. Balkamos // The 16 th International Pig Veterinary Society Congress. – 2000. – V.1 – P.381.
539. Lechowski, R. Changes in the profile of liver enzymes in newborn calves induced by experimental, subclinical acidosis in pregnant cows and osmotic diarrhea / R. Lechowski // Vet. Res. Commun. – 1996. – V.20. - N4. – P.274-277.

540. Lenfeld, J. Anti-inflammatory activity of quaternary benzophenantridine alkaloids from *Chelidonium majus* / J. Lenfeld // *Planta med.* – 1981. – Vol. - №2. – P.161-165.
541. Lim, R. A method for the evaluation of cumulating and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R. Lim, K. Rink, H. Glass, et al. // *Arch. intern. Pharmacodyn.* – 1961. -V.130. - P.335-336.
542. Lund, V. Ultraviolet-irradiated water containing humic substances inhibits bacterial metabolism / V. Lund, D. Hongve // *Water Research.* – 1994. – V.28. – P.1111-1116.
543. Mac Leod, M.G. Effect of food intake regulation on the energy metabolism of hens and cockerels of a layer strain / M.G. Mac Leod, S.G. Tullett, T.R. Jewitt // *Brit. Poultiy Sc.* – 2001. – V. 20. - N6. – P.521-531.
544. Madej, E. Efficacy of ferrum specimens produced by Biowet Pullawy on growth and anaemia prevention in piglets / Grzeda M., Riha T.et al. // *Med. Veter.* – 2005. – V.61.- N10. – P. 1094-1097.
545. Marusich, W.L. Effect of supplemental vitamin E in control of rancidity in poultry meat / W.L. Marusich, E. De Ritter, E.F. Orins // *Poultry Sci.* – 2005. – V.54. - N3. – P.833-834.
546. Mayer, A. Die Aktivierung der unspezifischen Abwehrvorgange von Therapieversuchen zur wissenschaftlich fundierten Realitat / A. Mayer // *Wien.Tierarzte.Wschr.* – 1987. – Yg.74. - N9. – S.318-328.
547. Mc Cukey, R. C. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids / R.C. Mc Cukey // *Liver.* – 2000. - Vol.20. – P.3-7.
548. Michna, A. Metabolic acidosis of calves suffering from diarrheas and its treatment with NaCl3 application / A. Michna, P. Bartko, J. Birei // *Vet. Med.* – 1996. – V.41. - N10. – P.305-310.
549. Miller, E. Techniques for determining bioavailability of trace elements // 6-th Ann. Internat. Minerals Conf. St.Petersburg Beach. – Florida, 1983. – P.23-40.

550. Mizik, P. The effect of natural zeolite on the excretion and distribution of radiocesium in rats / P. Mizik, J. Hrusovsky, M. Tokosova // Vet. Med. (Praha). – 1989. N34 (8). – P.467-474.
551. Mupton, F.A. La roca magica: Uses of natural zeolites in agriculture and industry / F.A. Mupton // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1999. – V. 96. – N 7. – P.3463-3470.
552. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – V.43. - N1. – P.109-142.
553. Moncada, S., Higgs E. A. Mechanisms of diseases; the L-arginine-nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. 1993. N30. – P.329.
554. Moon, H.W. Pathogenic relationships of rotavirus, and Escherichia coli and other agents on mixed infections in calves / H.W. Moon, A.W. Mc Clurkin, R.E. Isaacson et.al. // J. Am. Vet. Med. Ass. – 1978. – V.173. – P.577-583.
555. Myrtle, J.E. Vitamin D: a cholecalciferol metabolite highly active in promoting intestinal calcium transport / J.E. Myrtle, A.W. Norman // Science. – 1971. – V.171. - №1. – P.79-82.
556. Nikawa, H. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against Candida albicans growth and/or acid production / H. Nikawa et. al. // J. Oral. Rehabil. – 1997. – N 24 (5). – P.350-357.
557. Ovary Z., Biov I. // Int. Arch. Allergy. – 1954. - V.5. – P.241
558. Parrott D.M.V. Rhole of the Thymus in neonatal life / D.M.V. Parrott // J. Nature. – 1962. – V.195. - N4839. – P.347-348.
559. Pavelic, K. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic activity / K. Pavelic, M. Katic, V. Sverco et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2002. - N128. – P.37-44.
560. Pernas, E. Circulation de plasmidos K 88, K 99 y Hly en dos inidades porcinis / E. Pernas, D. Rojas // Cienc. Tecn. Agr. Veter. – 1985. – V.7. - N1. – P.65-71.

561. Phillippo M., Arthur J. R., Price J., Halliday G. J. The effects of selenium, housing and management on the incidence of pneumonia in housed calves // Vet. Res. 1997. – N 28. – P.509-512.
562. Pocidalo, J. J. Les antibiotiques, cause d'immunodepression / J.J. Pocidalo, M. Leracyez, V Rocye et al. // Med. Malad. Infect. – 1985. – N5. – P.189-193.
563. Rea, D.E. Prediction of calf mortality by use of tests for passive transfer of colostral immunoglobulin / D.E. Rea, J.W. Tyler, D.D. Hancock // J. Am. Veter. Med. Assoc. – 1996. – V.208. - N12. – P.2047-2049.
564. Reid, G. Probiotics for the developing world / G. Reid // Clinic. Gastroenterology. – 2000. - N3. – P.40-43.
565. Renoux, Y. Modulation of immunity by levamisole / Y. Renoux // Pharmac. Therap. – 1978. – V.2. – P.397-423.
566. Reynolds, D. J. Microbiology of calf diarrhea in South Britain / D.J. Reynolds, J.H. Morgan, N. Chanter et. al. // Veter. Record. – 1986. – V.119. – P.34-39.
567. Robinson, T. Metabolism and function of alkaloids plant / T. Robinson // Science – 1979. – V.201. - N4533. – P.580-600.
568. Ross, A. Regulation of Retinol Metabolism: Perspectives from Studies of Vitamin A Status / A. Ross, R. Zolfaghari // J. Nutrition. – 2004. – 134. – P.269S-275S.
569. Sapin, V. Effect of vitamin A status at the end of term pregnancy on the saturation of retinol binding protein with retinol / V. Sapin, M.C. Alexandre // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – V.71. – N2. – P.537-543.
570. Sasacova, N. Influence of adsorption properties of natural sorbents in pig slurry / N. Sasacova, Z. Paeajova, J. Venglovssky // Slovak veterinary journal. – 2000. – V.25. - N5. – P.282-286.
571. Sato, K. Detection of bovine coronavirus / K. Sato, Y. Inaba, S. Tokuhisa et.al. // Arch. Virol. – 1984. – V.80. - N1. – P.23-31.

572. Sclan, D. Tocopherol absorption and metabolism in the chick and turkeu / D. Sclan, I. Bartol, S. Hurvitz // J. Nutr. – 2002. – V.112. – N7. – P.1394-1400.
573. Snodgrass, D.R. Development of calf diarrhea vaccines / D.R. Snodgrass // Ann. Rech. Vet. – 1983. – V.14. - N4. – P.519-521.
574. Snodgrass, D.R. Evaluation of a combined rotavirus and enterotoxigenic Escherichia coli vaccine in cattle / D.R. Snodgrass // Vet. Res. – 1986. – V.119. - N2. – P.49-42.
575. Swecker, W. S. Influence of supplement selenium in immune respose in beef calves / W. S. Swecker, Ir. D.E. Eversole, C. D. Thatcher et al. // J. Anim.Sci. – 1988. – V.66. suppl.1. – P.512-513.
576. Takechi, M. Antiviral substances from the root of Palonia species / M. Takechi, V. Tanaka // Planta med. – 1982. – Vol.45. - N4. – P.252-253.
577. Thomas, J.A. Toxicological Assessment of Zeolites / J.A. Thomas, B. Balantyne // J. of the American College of Toxicology. – 1992. – V.11. - N3. – P.259-273.
578. Thomson, J. R. Diseases of the digestive system / J. R. Thomson // Ames, Iowa : Blackwell Publishing, 2006. – P.37-55.
579. Visser, S. A. Some biological effects of humic acids in the rat / S. A. Visser // Acta Biol. Med. Ger. – 1973. - Vol.31. - N4. - P.569-581
580. Vrzgula, L. Sorption characteristics of natural zeolite (clinoptilolite) in biological material in vitro / L. Vrzgula, H. Seidel // Vet. Med. (Praha). – 1989. - N34 (9). – P.537-544.
581. Weigle, W., Cochrane G, Dixon F.L. // J. Immunol. – 1960. - V. 95. – P.5.
582. Welch, A. B. Purification, Morphology and partial characterization of a reovirus-lake Agent Associated with Neonatal calf diarrhea / A.B. Welch // Can. J. Comp. Med. – 1971. – V.35. – P.195-202.
583. Williams, A. The amino acid requirements of the preruminant calf / A. Williams, D. Hewitt // Brit. J. Nutr. – 1979. – V.41. - N2. – P.311-319.

584. Wolter, R. Aspects nutritionnels des vitamines D / R. Wolter // Rev. Med. Vet. – 1976. – V.127. - N8. – P.1275-1284.
585. Woode, G. N. Epizootiology of bovine rotavirus infection / G.N. Woode // Vet. Record. – 1978. – V.14. – P.804-810.

СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

Рисунки:

1. Донник лекарственный (*Melilotus officinalis*) (с. 69).
2. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (с. 69).
3. Клевер луговой (*Trifolium pratense*) (с. 70).
4. Крапива двудомная (*Urtica dioica*) (с. 71).
5. Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*) (с. 71).
6. Хвощ полевой (*Equisetum arvense*) (с. 72).
7. Чистотел большой (*Chelidonium majus*) (с. 73).
8. Вяз узколистный (*Ulmus campestris*) (с. 73).
9. Ива козья (*Salix caprea*) (с. 74).
10. Клен платановидный (*Acer platanoides*) (с. 74).
11. Результаты качественного определения дубильных веществ в пиролизатах растений и готовом препарате: 1 – Донник лекарственный; 2 – Зверобой продырявленный; 3 – Клевер луговой; 4 – Крапива двудомная; 5 – Тысячелистник обыкновенный; 6 – Хвощ полевой; 7 – Чистотел большой; 8 – Вяз узколистный; 9 – Ива козья; 10 – Клен платановидный; 11 – Нормотрофин (с. 75).
12. Результаты наличия алкалоидов в пиролизатах растений и готовом препарате: 1 – Донник лекарственный; 2 – Зверобой продырявленный; 3 – Клевер луговой; 4 – Крапива двудомная; 5 – Тысячелистник обыкновенный; 6 – Хвощ полевой; 7 – Чистотел большой; 8 – Вяз узколистный; 9 – Ива козья; 10 – Клен платановидный; 11 – Нормотрофин (с. 76).
13. Биологически активные вещества, выявленные в Нормотрофине с помощью качественных реакций: 1 – дубильные вещества; 2 – алкалоиды, 3 – флавоноиды; 4 – кумарины (с. 77).
14. Динамика содержания общего белка в сыворотке крови подопытных животных (с. 123).

15. Крысы К – контрольной и О – опытной групп в день нанесения ожоговой травмы (с. 133).

16. Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 9 сут после травмы (с. 134).

17. Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 28 сут после травмы (с. 135).

18. Крысы К – контрольной и О – опытной групп на 49 сут после травмы (с. 135).

19. Крысы К - контрольной и О - опытной групп на 62 сут после травмы (К – крысы контрольной группы с множественными трофическими язвами на месте травмы; О – крысы опытной группы с формированием рубца на месте травмы) (с. 136).

20. Желудок интактной крысы (без видимых изменений) (с. 144).

21. Желудок крысы контрольной группы на 4 сутки опыта, с множественными язвами (стрелками указано наличие язв) (с. 146).

22. Желудок крысы опытной группы на 4 сут опыта с единичными мелкими язвами (рис. слева) и рубцами (рис. справа) (с. 147).

23. Желудок крысы контрольной группы на 9 сут опыта (стрелками указано наличие язвы слева и рубцы справа) (с. 148).

24. Желудок крысы опытной группы на 9 сутки опыта (стрелками указано формирование рубцов на месте язв) (с. 149).

25. Эффективность использования Нормотрофина при гастроэнтеритах телят (с. 175).

Таблицы:

1. Химический состав растительного средства Нормотрофин (с. 77).

2. Динамика массы тела белых крыс при применении Нормотрофина различных сроков изготовления (с. 80).

3. Гематологические показатели белых крыс при использовании Нормотрофина различных сроков изготовления (с. 81).

4. Определение острой токсичности компонентов растительного сырья на белых крысах (с. 83).

5. Динамика массы тела белых крыс после однократного введения внутрижелудочно отдельных компонентов Нормотрофина (с. 84).

6. Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного внутрижелудочного введения Нормотрофина (с. 86).

7. Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении внутрижелудочно Нормотрофина (с. 87).

8. Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного введения подкожно Нормотрофина (с. 89).

9. Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении подкожно Нормотрофина (с. 90).

10. Частота дыхательных движений лабораторных животных в динамике после однократного введения внутримышечно Нормотрофина (с. 91).

11. Динамика изменения массы тела лабораторных животных при однократном введении внутримышечно Нормотрофина (с. 92).

12. Кумулятивные свойства Нормотрофина (с. 94).

13. Температура тела белых крыс при многократном ведении Нормотрофина, °C (с. 95).

14. Показатели крови белых крыс при многократном применении Нормотрофина (с. 96).

15. Масса тела белых крыс при многократном применении Нормотрофина (с. 96).

16. Влияние Нормотрофина на показатели крови крыс (с. 99).

17. Влияние Нормотрофина на динамику живой массы крыс (с. 100).

18. Влияние Нормотрофина на массу внутренних органов белых крыс (с. 101).

19. Результаты выявления аллергизирующих свойств Нормотрофина методом гистаминового шока (с. 104).
20. Результаты выявления аллергизирующих свойств Нормотрофина методом в реакции общей анафилаксии (с. 105).
21. Результаты изучения аллергизирующих свойств Нормотрофина с использованием теста активной кожной анафилаксии (с. 107).
22. Температура тела кроликов при применении Нормотрофина (с. 108).
23. Влияние Нормотрофина на продолжительность гексеналового сна у белых крыс, мин (с. 110).
24. Исследование эмбрио- и фетотоксического действия Нормотрофина на самках белых крыс на 20 сутки беременности (с. 112).
25. Показатели постнатального развития потомства белых крыс, полученных от самок, с использованием Нормотрофина (с. 113).
26. Дозы Номотрофина использованные при внутримышечном введении (с. 115).
27. Влияние Нормотрофина на организм крыс и выявление его оптимальных доз (с. 115).
28. Морфологические показатели крови белых крыс (с. 117).
29. Динамика массы тела молодняка белых крыс при применении Нормотрофина внутрь (с. 120).
30. Гематологические показатели белых крыс при испоьзовании Нормотрофина внутрь (с. 121).
31. Влияние препаратов на показатели массы тела белых крыс (с. 125).
32. Влияние препаратов на гематологические показатели белых крыс (с. 126).
33. Лейкоцитарная формула крови белых крыс при применении Тимолтзата и Нормотрофина (с. 128).

34. Масса внутренних органов белых крыс при применении Тимолтзата и Нормотрофина (с. 130).
35. Скорость заживления ран в динамике (с. 134).
36. Сроки заживления ожоговых ран при лечении Нормотрофином (с. 137).
37. Показатели крови крыс в динамике при ожоговой травме кожи (с. 138).
38. Динамика лейкоцитарной формулы крови крыс при термической травме кожи (с. 141).
39. Масса тела белых крыс при экспериментально-моделированной язве желудка и её изменения под действием Нормотрофина (с. 143).
40. Эффективность использования Нормотрофина у крыс с язвенно-эрозивными повреждениями слизистой оболочки желудка (с. 144).
41. Картина крови белых крыс при экспериментальной язве желудка и её изменение под действием Нормотрофина (с. 145).
42. Воспроизводительная способность самок норок при применении Нормотрофина (с. 152).
43. Динамика изменения массы тела молодняка норок, г (с. 154).
44. Влияние Нормотрофина на скорость и интенсивность роста молодняка норок (с. 155).
45. Влияние Нормотрофина на сохранность молодняка норок (с. 156).
46. Масса и промеры тела подопытных зверей в день убоя (с. 157).
47. Влияние Нормотрофина на площадь пушно-мехового сырья (с. 158).
48. Влияние Нормотрофина на размер шкурок (с. 159).
49. Репродуктивные качества свиноматок при применении Нормотрофина (с. 161).
50. Гематологические показатели поросят при отъеме от матери (n=10) (с. 162).

51. Динамика массы тела поросят-сосунов при применении Нормотрофина (с. 163).

52. Гематологические показатели поросят-сосунов при применении Нормотрофина (с. 164).

53. Влияние тимолизата и Нормотрофина на показатели массы тела поросят – гипотрофиков (с. 166).

54. Гематологические показатели поросят - гипотрофиков при применении тимолизата и Нормотрофина (с. 167).

55. Лейкоцитарная формула крови поросят - гипотрофиков при применении тимолизата и Нормотрофина (с. 169).

56. Динамика массы тела телят при использовании Нормотрофина (с. 172).

57. Динамика температуры тела подопытных телят с патологией органов дыхания до и после проведения терапевтических процедур (с. 177).

58. Гематологические показатели телят при применении Нормотрофина (с. 178).

59. Лейкоцитарная формула телят при применении Нормотрофина (с. 179).

60. Биохимические показатели сыворотки крови телят при применении Нормотрофина (с. 180).

61. Динамика массы тела телят при применении Нормотрофина (с. 185).

62. Показатели осмотической резистентности эритроцитов телят при применении Нормотрофина ($\times 10^{12}/л$) (с. 186).

63. Влияние Нормотрофина на показатели неспецифической резистентности телят (с. 189).

64. Схема научно-хозяйственного опыта (с. 190).

65. Прирост массы тела и сохранность цыплят-бройлеров при разных способах и схемах применения Нормотрофина (с. 191).

66. Влияние Нормотрофина на динамику массы тела цыплят (с. 193).
67. Влияние Нормотрофина на сохранность цыплят (с. 194).
68. Морфологический состав крови цыплят-бройлеров ($n = 7$) (с. 195).
69. Показатели бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови подопытных цыплят в конце опытного периода (с. 196).
70. Показатели продуктивности и качества мяса цыплят-бройлеров при применении Нормотрофина (с. 196).
71. Показатели массы тела цыплят в динамике, г (с. 199).
72. Показатели живой массы и среднесуточного прироста цыплят (с. 200).
73. Сохранность цыплят-бройлеров при применении Нормотрофина (с. 200).
74. Гематологические показатели цыплят-бройлеров в день убоя (с. 202).
75. Влияние Нормотрофина на биохимический состав сыворотки крови цыплят – бройлеров (с. 203).
76. Влияние Нормотрофина на концентрацию токсических элементов в тканях и органах цыплят (с. 205).
77. Показатели качества и физико-химических свойств мяса цыплят-бройлеров (с. 210).
78. Динамика массы тела птицы при применении Нормотрофина (с. 212).
79. Динамика гематологических показателей птиц при применении Нормотрофина (с. 214).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А



Продолжение приложения А

Автор(ы): *Медетханов Фазил Акберович (RU), Галимзянов
Ильсур Габдулхакович (RU), Юсупова Галия Расыховна (RU),
Папуниди Эллада Константиновна (RU), Медетханова Заира
Фазировна (RU)*

Приложение Б

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый вице-президент
Россельхозакадемии,
академик РАСХН



В.И.Фисинин

2013 г.

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФИТОБИОТИКА
«НОРМОТРОФИН» В ВЕТЕРИНАРИИ**

МОСКВА 2013

Продолжение приложения Б

УДК 619:615.32(075.5)

Авторы

Методическое пособие подготовлено сотрудниками **ФГБОУ ВПО «КГАВМ»**: кандидатом ветеринарных наук Медетхановым Ф.А., профессором Кабировым Г.Ф.; доктором биологических наук Папуниди Э.К.; **ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных»** профессором Папуниди К.Х.; **ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии»**: академиком РАСХН Смирновым А.М., член-корр. РАСХН профессором Дорожкиным В.И.

Предназначено для научных работников, ветеринарных специалистов и зоотехников сельскохозяйственных предприятий различных форм собственности, студентов и слушателей курсов повышения квалификации.

Методическое пособие рассмотрено и одобрено ученым советом ГНУ ВНИИСГЭ и секцией «Ветеринарная санитария, гигиена и экология» Отделения ветеринарной медицины РАСХН (протокол №1 от 31.01. 2013 г.)

Рецензенты:

Макаев Х.Н. – ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», заведующий отделом биологической безопасности, доктор ветеринарных наук, профессор.

Зухрабов М.Г. – ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», заведующий кафедрой терапии с клинической диагностикой и рентгенологией, доктор ветеринарных наук, профессор.

Ответственный за выпуск – зав. сектором отделения ветеринарной медицины РАСХН, кандидат биологических наук Л.В. Бабышева.

Приложение В

СОГЛАСОВАНО:

Начальник Главного
управления
ветеринарии КМ Республики
Татарстан

Б. В. Камалов

« » 2011 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор Казанской
государственной академии
ветеринарной медицины
профессор

Г. Ф. Кабиров

« » 2011 г.**ИНСТРУКЦИЯ**по применению препарата «Нормотрофин» в ветеринарии (в порядке
производственных испытаний)**І. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.**

1.1. «Нормотрофин»- комплексный препарат, выделенный из древесных пород и лекарственных растений, посредством гидролиза лигнина и получения лигносульфонатов.

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

1.3. Препарат применяется внутримышечно в виде инъекций, для чего используют одноразовые шприцы или шприцы типа «Рекорд».

ІІ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

2.1. Препарат «Нормотрофин» обладает широким спектром биологического действия. Применение препарата в первые дни жизни молодняку сельскохозяйственных животных препятствует возникновению болезней органов дыхания и пищеварительной системы. Повышенная резистентность организма к неблагоприятным воздействиям сохраняется на протяжении 60 – 90 дней.

2.2. «Нормотрофин» усиливает темпы роста здорового молодняка крупного рогатого скота, среднесуточные привесы увеличиваются от 7,6 до 12,5%, (что в перерасчете на голову составляет от 50 до 150 г., в сутки).

2.3. Препарат способствует регуляции обменных процессов и ускоряет темпы роста молодняка с выраженными симптомами гипотрофии, применение телятам не поддающихся лечению и подлежащих выбраковке с выраженными симптомами лизухи способствует сохранности их в 75 – 80% случаев, с последующим восстановлением физиологических параметров развития.

2.4. Относится к малотоксичным препаратам ($LD_{50} > 25 \text{ мл/кг}$). Не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм животных при пероральном и парентеральном применении в рекомендуемых дозах.

Продолжение приложения В

III. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

3.1. «Нормотрофин» применяется с целью профилактики заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, стимуляции роста и продуктивности у здоровых животных при удовлетворительных условиях содержания.

3.2. Препарат способствует коррекции нарушений обмена веществ, при гипотрофии у молодняка с/х животных и лизухе у телят, успешно применяется для лечения скрытых и острых серозных форм маститов, патологий органов дыхания и пищеварения, повышает резистентность, усиливает процессы регенерации.

3.3. Препарат усиливает воспроизводительную функцию маток.

3.4. Препарат успешно применяется для лечения субклинической (скрытой) и острой серозной форм маститов, а также в начальных стадиях заболеваний органов дыхания.

3.5. Применение препарата в первые дни жизни молодняку сельскохозяйственных животных препятствует возникновению болезней органов дыхания и пищеварительной системы. Повышенная резистентность организма к неблагоприятным воздействиям сохраняется на протяжении 60 – 90 дней.

3.6. «Нормотрофин» усиливает темпы роста здорового молодняка сельскохозяйственных животных, среднесуточные привесы увеличиваются от 7,6 до 12,5%. (у телят получивших препарат, среднесуточные привесы увеличиваются со второго месяца, по сравнению со сверстниками от 50 до 150 г., в сутки).

3.7. Препарат способствует регуляции обменных процессов и ускоряет темпы роста у молодняка с выраженными симптомами гипотрофии, применение телятам не поддающихся лечению и подлежащих выбраковке с выраженными симптомами лизухи способствует сохранности их в 75 – 80% случаев, с последующим восстановлением физиологических параметров развития.

3.8. «Нормотрофин» предназначен для внутримышечных инъекций. При применении препарата следует соблюдать правила асептики! Лекарственное средство перед применением необходимо взбалтывать! В холодное время года целесообразно прогревать в водяной бане до температуры 30- 35°C.

IV. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ.

4.1. **Крупный рогатый скот.** С целью профилактики нарушений обмена веществ у стельных коров, предотвращения послеродовых осложнений и получения здорового молодняка, препарат применяют коровам внутримышечно, один раз в день за 60, 45, 30, 15 дней до родов и в день отёла в дозе 8-10 мл на животное.

4.2. При субклинических и острых серозных формах мастита, набирают в шприц – 8,0-10,0 мл., препарата и туда же набирают

Продолжение приложения В

5,0мл., 0,5% раствора новокаина. Вводят внутримышечно, в области надвымянной складки, над пораженной долей. Препарат применяют 1 раз в сутки, в течение 3-5 дней, (таким образом, всего 3-5 инъекций в течение 3-5 дней). Наблюдение ведут в течение 6-8 дней. Молоко от больных маститом коров используют со дня выздоровления, без ограничений.

4.3. Телятам, при массе тела до 40 кг., с целью профилактики заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, а также ускорения темпов роста, препарат вводят внутримышечно 1 раз в день, 3-хкратно с интервалом в 72 часа (1 раз в день через 2 дня на 3-й), в дозе 2,0 мл., начиная с 8 дня жизни. При массе тела от 40 до 70 кг. – 3,0мл и 70 – 100 кг. – 4,0мл., на животное, по схеме описанной выше.

4.4. При гипотрофии и лизухе применяют телятам, при массе тела до 50кг., подкожно или внутримышечно 1 раз в сутки 4-х – 5-тикратно с интервалом в 48 часов в дозе – 3,0мл на одно введение.

4.5. **Свиньи.** С целью профилактики нарушений обмена веществ у супоросных свиноматок, предотвращения послеродовых осложнений у рожиц, получения здорового приплода, применяют за 60, 30, 15 дней до родов, в день опороса и в день отъёма поросят от матери, в дозе 5мл на животное.

4.6. Для ускорения темпов роста поросят, предотвращения болезней органов дыхания и пищеварения, инъекции препарата производят начиная с второго-третьего дня жизни, один раз в сутки, в дозах: первая инъекция из расчёта-0,5 мл на животное, вторая и третья инъекция – по 1,0 мл., 3-хкратно, с интервалом в 72 часа. При массе тела от 10 до 25кг – первая инъекция – 1мл., вторая и третья инъекции по 1,5мл на животное, при массе тела в 25-50кг все три инъекции по – 1,5мл. на животное и свыше 50 кг – 2,0-3,0мл.на одно животное, по схеме приведенной выше.

4.7. **Пушные звери.** Норкам, для получения здорового приплода и увеличения выхода щенков на основную самку внутримышечно вводят «Нормотрофин», на второй-третьей неделе беременности из расчёта 0,5 – 1,0 мл/кг массы тела, 3-хкратно, с интервалом в 72 часа.

4.8. Норчатам, при постнатальной незрелости препарат применяют в дозе 1,0 мл/кг живой массы 3-хкратно, с интервалом в 72 часа.

4.8. 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.

4.9. Доклиническими и ограниченными производственными испытаниями установлено, что препарат не оказывает раздражающее, алергизирующее, сенсibilизирующее, токсическое и метатоксическое действие на животных, не обладает кумулятивным, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами. Противопоказаний по применению препарата не выявлено. Продукцию от

Продолжение приложения В

животных после применения препарата можно использовать без ограничений.

V. ФОРМА ВЫПУСКА И ХРАНЕНИЕ.

5.1. «Нормотрофин» выпускается во флаконах с емкостью по 100 и 200 см³, стерильно. Флаконы должны быть плотно укупорены резиновыми пробками и обкатаны металлическими колпачками.

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

5.3. Хранят препарат в упаковке изготовителя в темном месте, при температуре от 2 до 15°C, 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.

Применение препарата «Нормотрофин» не требует специальных мер безопасности и средств индивидуальной защиты. При попадании на лицо и слизистые оболочки промыть проточной водой.

VII. ПОРЯДОК ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ РЕКЛАМАЦИИ.

В случае осложнений, возникших после введения препарата «Нормотрофин», 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: ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины» (ФГОУ ВПО «КГАВМ», 420074, 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 ФГОУ «КГАВМ» с нарядом, с соблюдением режима его хранения.

Инструкция разработана ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана» (ФГОУ ВПО «КГАВМ им. Н. Э. Баумана»)

420074 г. Казань, ул. Сибирский тракт 35, тел. (843) 273-97-05, факс. (843) 273-97-14.

Разработчики: доцент кафедры патофизиологии ФГОУ ВПО «КГАВМ», к. вет. наук, Ф.А. Медетханов, соискатель З.Ф. Медетханова. Тел. моб. 8 927 417 83 51.

Производитель - ФГОУ ВПО «КГАВМ»
420074 г. Казань. Сибирский тр., д.35

Приложение Г


 «Утверждаю»
 Глава КФХ «Пашков Сергей Игоревич»
 _____ С.И. Пашков
 2011г.

АКТ

о производственном испытании растительного препарата «Нормотрофин» разработанного доцентом кафедры патофизиологии «Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Медетхановым Ф.А., в КФХ «Пашков Сергей Игоревич» Верхнеуслонского района РТ

Казань

28 декабря 2011года

Мы, нижеподписавшиеся, заместитель главы КФХ по животноводству Абдуллин И.К., ветеринарный врач Семёнов Г.В., операторы по уходу за свиньями Устинова Н.А. и Болтачева Т.В., доцент кафедры патофизиологии «КГАВМ им. Н.Э. Баумана» Медетханов Ф.А., студентка 5 курса факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВПО «КГАВМ им. Н.Э.Баумана» Сабитова Д.Ф., составили настоящий акт о том, что в период с 1 ноября по 28 декабря 2011года проводили изучение влияния препарата под условным названием «Нормотрофин» на рост, развитие и сохранность поросят крупной белой породы.

Объектом исследования служили 37 поросят-сосунов суточного возраста, крупной белой породы. В первой серии опытов изучали влияние препарата «Нормотрофин» на показатели роста, развития и сохранности поросят, полученных из одного помёта, для чего было использовано 8 поросят-молочников от свиноматки № 0028 (станок-5) и 12 особей от свиноматки без номера (станок – 6). В экспериментальных целях в каждом станке поросята были распределены по 2 группам, придерживаясь принципа аналогов (контрольную и опытную), в первом станке по 4 и во втором по 6 животных в каждой группе. Поросята находились на подсосе и содержались в станке вместе с матерью до отъема.

На вторые сутки жизни, с целью предотвращения травмирования сосков матери при приеме молока и исключения дальнейших травм среди поголовья на период выращивания, у молодняка производили удаление клыков. При проведении эксперимента придерживались плана ветеринарных мероприятий разработанных на комплексе. Схема проведения опыта была согласована с зооветеринарными специалистами хозяйства.

Согласно схеме, поросятам контрольной группы на третьи и десятые сутки после рождения, для профилактики анемии внутримышечно вводили тетрагидровит и железосодержащий препарат урсоферран-100, что

Продолжение приложения Г

предусмотрено планом ветеринарных мероприятий принятой в хозяйстве. В отличие от этого, поросятам опытной группы в те же сроки также применяли вышеуказанные препараты и, кроме того, на 2, 5 и 8 сутки жизни, они получали дополнительно «Нормотрофин». Препарат вводили в область шеи внутримышечно, один раз в сутки, в дозах 0,5; 1,0 и 1,0 мл/кг живой массы соответственно.

Взвешивание контрольных и опытных животных проводили в конце первых суток жизни (фон), на второй день отъема поросят от матерей - 22 сутки, а затем на 27 и 32 сутки. По результатам взвешиваний рассчитывали абсолютный и среднесуточный прирост живой массы тела. Учитывали сохранность.

Результаты исследований. При анализе прироста живой массы, выявлено, что поросята опытной группы отличались относительно высокой энергией роста по отношению к контрольным животным (таблица 1).

Из таблицы видно, что при постановке эксперимента молодняк опытной группы превосходил по живой массе животных контрольной группы в среднем на 8,3%. Данная разница была сохранена вплоть до отъема молодняка от матери. Однако, среднесуточный прирост поросят контрольной группы был ниже, чем в опытной на 16 г. На 27 сутки жизни молодняк опытной группы еще более прибавил в живой массе и показатели по группе были выше контрольных на 11,1%. Среднесуточный прирост был выше у опытных, чем в контроле на 21 г. Данная закономерность была отмечена и на 32 сутки жизни. Сохранность поголовья поросят в обеих группах составила 100%.

Таблица 1. Прирост живой массы поросят-сосунов полученных от одной свиноматки (матка № 0028, станок – 5)

Группы	Количество поросят в опыте	Средняя живая масса по группе, кг	Среднесуточный прирост, г	Сохранность, %
1 сутки				
Контрольная	4	1,2±0,01		100,0
Опытная	4	1,3±0,07		100,0
22 сутки				
Контрольная	4	5,5±0,41	195,0	100,0
Опытная	4	5,95±0,29	211,0	100,0
27 сутки				
Контрольная	4	6,03±0,28	179,0	100,0
Опытная	4	6,70±0,24	200,0	100,0
32 сутки				
Контрольная	4	6,3±0,33	159,0	100,0
Опытная	4	7,0±0,45	178,0	100,0

Продолжение приложения Г

Результаты полученных данных по 6 станку, также свидетельствовали о позитивном влиянии «Нормотрофина» на изучаемые показатели (табл.2). В данном опыте, в отличие от предыдущего, наоборот поросята контрольной группы до включения их в эксперимент превосходили опытных в живой массе на 7,1%. Однако, после применения препарата поросята опытной группы быстрее прибавляли в живой массе и уже к 22 суткам, разница по живой массе между группами уменьшилась на 3%. Среднесуточный прирост поросят контрольной группы составил 148, а у опытных – 145г.

К 27 суткам эксперимента контрольные поросята превосходили по живой массе опытных на 1,7%. Произошла нивелировка показателей среднесуточного прироста.

На данный период было отмечено, что 1 поросёнок из контрольной группы пал. Этиология падежа не установлена.

В конце экспериментального периода (32 сутки) весовые показатели животных обеих групп имели равные значения, но среднесуточный прирост поросят опытной группы был выше, чем у контрольных на 3г.

Сохранность поросят опытной группы составила 100%, тогда как в контрольной – 83,3%.

Исходя из вышеизложенного, несмотря на фоновые, высокие показатели живой массы молодняка контрольной группы на 100г, набирание веса у них в последующие сроки происходит медленнее, чем у животных опытной группы, которым применяли «Нормотрофин». Сохранность у молодняка контрольной группы, по сравнению с опытными животными оказалось ниже на 16,7%.

Таблица 2. Прирост живой массы поросят-сосунов полученных от одной свиноматки (матка Б/Н станок – 6)

Группы	Количество поросят в опыте	Средняя живая масса по группе, кг	Среднесуточный прирост, г	Сохранность, %
1 сутки				
Контрольная	6	1,5±0,09		100,0
Опытная	6	1,4±0,06		100,0
22 сутки				
Контрольная	6	4,77±0,20	148,0	100,0
Опытная	6	4,58±0,28	145,0	100,0
27 сутки				
Контрольная	5	5,32±0,31	141,0	83,3
Опытная	6	5,23±0,18	142,0	100,0
32 сутки				
Контрольная	5	5,64±0,34	129,0	83,3
Опытная	6	5,63 ±0,17	132,0	100,0

Продолжение приложения Г

В следующем опыте проводили сравнение показателей роста, развития и сохранности поросят-сосунов находившихся в разных станках (полученных от разных матерей) (табл.3).

На 3 сутки постнатального развития были сформированы 2 группы поросят (контрольная – 9 голов, и опытная – 8) полученных от разных свиноматок. Необходимо отметить что в начале опыта при взвешивании 9 поросят полученные от свиноматки №73, превосходили по живой массе 8 поросят от свиноматки № 9016, в среднем на 190г на каждое животное. Поэтому было определено распределить животных с более высокими показателями живой массы в контрольную группу, а поросят с более низкими показателями живой массы в опытную.

«Нормотрофин» вводили поросятам опытной группы на 3, 6 и 9 сутки жизни, в область шеи внутримышечно, один раз в сутки, в дозах 0,5; 1,0 и 1,0мл/кг живой массы соответственно. Контрольные поросята препарат «Нормотрофин» не получали и им применяли тетрагидровит и урсоферран – 100. Взвешивание поросят осуществляли перед началом опыта, а в последующем на 23 и 38 сутки жизни.

Таблица 3. Прирост живой массы поросят-сосунов полученных от разных свиноматок (матка № 73 – станок – 14 контроль; matka № 9016 – станок – 7 опыт)

Группы	Количество поросят в опыте	Средняя живая масса по группе, кг	Среднесуточный прирост, г	Сохранность, %
3 сутки				
Контрольная	9	2,29±0,12		100,0
Опытная	8	2,1±0,12		100,0
23 сутки				
Контрольная	9	7,0±0,29	205,0	100,0
Опытная	8	6,5±0,36	191,0	100,0
38 сутки				
Контрольная	9	9,0±0,24	191,0	100,0
Опытная	8	9,53±0,67	212,0	100,0

Проведенными исследованиями установлено, что в течение всего подсосного периода поросята контрольной группы сохраняли своё преимущество в весе и превосходили по живой массе, своих сверстников из опытной группы, в среднем на 9%. Среднесуточный прирост у них был так же выше чем у опытных на 14г. Однако, к 38 суткам жизни они наоборот начали отставать в росте и развитии от поросят опытной группы которым применяли «Нормотрофин». Абсолютная живая масса молодняка

Продолжение приложения Г

контрольной группы на каждое животное составляла 9,0 кг, тогда как каждый поросёнок опытной группы весил в среднем на 530г. больше и имел живую массу 9,53кг. Среднесуточный прирост поросят контрольной группы находился на уровне 191г., а в опытной был выше на 21г., и соответствовал – 212г. Сохранность животных обеих групп составила 100%.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют в пользу поросят получивших препарат «Нормотрофин», как при сравнении росто-весовых показателей молодняка полученных от одной свиноматки, так и при сравнении массы тела поросят полученных от разных матерей.

Применение препарата способствует повышению абсолютной живой массы в среднем на каждого поросенка на 500 – 700г., увеличивает среднесуточные привесы от 2,3 до 12%, повышает сохранность.

Подписи:

Заместитель главы КФХ
по животноводству



И.К. Абдуллин

Ветеринарный врач



Г.В. Семёнов

Оператор по уходу за свиньями



Н.А. Устинова

Оператор по уходу за свиньями



Т.В. Болтачева

Доцент каф. патофизиологии
КГАВМ им. Н.Э. Баумана



Ф.А. Медетханов

Студентка 505 гр. ФВМ



Д.Ф. Сабитова

Приложение Д



о производственном испытании ростостимулирующего средства «Нормотрофин», разработанного доцентом кафедры патофизиологии «Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Медетхановым Ф.А., в ОАО «Птицефабрика Казанская» РТ

Казань

29 мая 2011 года

Мы, нижеподписавшиеся, главный технолог птицефабрики «Казанская» Миникаев Р.Р., ветеринарный врач бройлерного цеха отделения №2 Никитина Е. А., бригадир бройлерного цеха отд. №2 Гордеев В.А., птицевод Сафина Н.Г., доцент кафедры патофизиологии «КГАВМ им. Н.Э. Баумана» Медетханов Ф.А., составили настоящий акт о том, что в период с 18 апреля по 29 мая 2011 года проводили изучение ростостимулирующих свойств растительного средства разработанной на кафедре патофизиологии КГАВМ, под условным названием «Нормотрофин», на цыплятах-бройлерах кросса «Hubbard F-15».

С целью изучения влияния препарата при разных способах его применения на ростостимулирующие свойства и сохранность птицы, был проведён эксперимент по следующей схеме (табл.1)

Таблица 1 – Схема проведения опыта

№№ групп	Условия опыта
1 (к)	Все процедуры принятые на птицефабрике сохраняются, но цыплята препарат не получают (контроль)
2 (оп)	Все процедуры принятые на птицефабрике остаются, производится дополнительно к ним выпаивание препарата в течение 5 дней
3 (оп)	Применяют препарат однократно, в виде инъекций, внутримышечно в дозе 0,1мл на 1 цыплёнка. (Всего 1 инъекция).
4 (оп)	Применяют препарат двукратно, в виде инъекций, внутримышечно в дозе 0,1мл на 1 цыплёнка на 1-й и 4-й дни жизни. (В данной группе всего 2 инъекции).
5 (оп)	Препарат применяют трёхкратно, в виде инъекций, внутримышечно в дозе 0,1мл на 1 цыплёнка на 1-й, 4-й и 8-е дни жизни. (В данной

Продолжение приложения Д

группе всего 3 инъекции).

Схема выпойки. В первый и второй дни, препарат разводят в воде, из расчёта 5мл препарата на 1 литр воды.

3-й, 4-й и 5-й дни препарат разводят из расчёта 10 мл на 1 литр воды.

Воду с препаратом меняют 1 раз в день. (Ежедневно, 1 раз в день, остаток выпаиваемой воды с препаратом сливают и готовят новый раствор).

Методы. В ходе эксперимента, по принципу аналогов было сформировано 6 групп цыплят суточного возраста (1 контрольная и 5 опытных), по 20 голов в каждой. Цыплят содержали в клетках.

Птицу взвешивали перед началом опытов, а в последующем 1 раз в 7 дней. Продолжительность эксперимента составила 41 день. По результатам взвешиваний рассчитывали абсолютный и среднесуточный прирост живой массы тела. Учитывали сохранность.

Результаты исследования. Данные показывают (табл.2), что применение препарата, как методом выпаивания, так и в виде инъекций способствует увеличению прироста живой массы цыплят.

Таблица 2. Показатели роста и сохранности цыплят при разных способах применения препарата «Нормотрофин»

Группа	Количество голов в опыте		Сохранность (%)	Живая масса (г)		Среднесуточный прирост (г)
	в начале	в конце		в начале опыта	в конце опыта	
1 контрольная	20	18	90	44,0	1638,9	40,0
2 опытная	20	18	90	44,0	1700,0	41,5
3 опытная	20	17	85	44,0	1741,0	42,5
4 опытная	20	17	85	44,0	1706,3	41,6
5 опытная	20	18	90	44,0	1777,8	43,4

В ходе эксперимента было установлено, что за сутки до убоя птица контрольной группы имела среднюю абсолютную живую массу 1638,9г., среднесуточный прирост составил 40,0г.

В отличие от этого, цыплята 2 опытной группы, получавшие в течении первых 5 суток препарат с выпаиваемой водой превосходили в живой массе контрольную птицу в среднем на 61,0г., среднесуточный прирост составил 41,5г. Сохранность поголовья птицы, как в контрольной, так и в опытной группе составила 90%.

Однократная инъекция препарата позволило получить среднюю живую массу в 3 опытной группе 1741г, и среднесуточный прирост у них составил 42,5г, что несколько выше, чем в предыдущих двух группах, однако сохранность в данной группе была ниже на 5%.

Продолжение приложения Д

Цифровые значения показателей прироста живой массы 4 опытной группы находились на уровне данных полученных у 2 опытной группы, но показатели сохранности оказались ниже на 5%.

Трёхкратное применение препарата в виде инъекций, в 5 опытной группе, способствовало более интенсивному росту цыплят. Свидетельством этому является более высокий прирост живой массы в среднем по группе в 1777,8г, что больше аналогичного показателя контрольной птицы на 138г. Среднесуточный прирост составил 43,4г, при 40г у контрольных. Данный способ применения препарата способствовал сохранности 90% подопытных цыплят.

Заключение. Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что применение ростостимулирующего средства «Нормотрофин», независимо от путей попадания в организм птицы приводит к увеличению среднесуточного прироста и абсолютной живой массы. Средняя живая масса, по отношению к контролю, в результате применения препарата увеличивается от 3,7 до 8,5%.

Подписи:

Главный технолог

Миникаев Р.Р.

Вет. врач отд. №2

Никитина Е.А.

Бригадир отд. №2

Гордеев В.А.

Птицевод

Сафина Н.Г.

Доцент

Медетханов Ф.А.

Приложение Е

«Утверждаю»
Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»



А.Д. Большаков
_____ 2012г.

АКТ

о производственном испытании растительного препарата «Нормотрофин» разработанного доцентом кафедры патофизиологии «Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Медетхановым Ф.А., в ЗАО «Бирюли» Высокогорского района РТ

Казань

4 мая 2012года

Мы, нижеподписавшиеся, заместитель директора по звероводству Большаков А.Д., зоотехник норковой фермы Федорова О.Н., зоотехник Иванова Р.Ф., бригадир норковой фермы Талипова Т.Г., зверовод Артемьева Г., доцент кафедры патофизиологии «КГАВМ им. Н.Э. Баумана» Медетханов Ф.А., составили настоящий акт о том, что в период с марта по июнь месяцы 2011года провели производственный опыт с целью изучения влияния фитобиотика «Нормотрофин» на воспроизводительную способность самок норок стандартного темно-коричневого типа.

Материалы и методы. Научно-хозяйственный опыт проведен на базе звероводческого хозяйства ЗАО «Бирюли» Высокогорского района Республики Татарстан. Для проведения опыта были сформированы 2 группы по 10 беременных норок в каждой. Самки первой группы служили контролем и им препарат не применяли. Животным второй группы «Нормотрофин» применяли внутримышечно на 18, 21 и 27 сутки после гона. Препарат вводили в область шеи, один раз в сутки в дозе 0,5 мл/кг живой массы.

Воспроизводительную способность самок оценивали по таким показателям как: число благополучно щенившихся самок, пропустовавших самок, общее количество щенков, число щенков на благополучно щенившуюся и основную самку.

Результаты исследований. Результаты полученных данных приведены в таблице, из которой видно, что в контрольной группе из 10 самок пошедших в гон благополучно ощенились 6 особей, тогда как в опытной группе их число было на 10% выше и составило 7 голов. Из контрольных норок пропустовали 3 самки. В отличие от этого в опытной группе из общего числа самок пропустовали 2 головы, что ниже показателей контрольной группы на 10%. Неблагополучные роды были зарегистрированы у одной самки из каждой группы.

Продолжение приложения Е

Воспроизводительная способность самок норок при применении препарата «Нормотрофин»

Показатели		Группа	
		Контрольная	Опытная
Количество самок пошедших в гон, гол.		10	10
Благополучно оценилось	гол.	6,0	7,0
	%	60,0	70,0
Пропустовало самок	гол.	3,0	2,0
	%	30,0	20,0
Неблагополучные роды, гол.		1,0	1,0
Получено щенков всего, гол.		38,0	49,0
Выход щенков на благополучно щенившуюся самку, гол.		6,3±0,78	7,0±0,75
Выход щенков на основную самку, гол.		3,8	4,9

Плодовитость самок опытной группы, которым применяли «Нормотрофин», была выше и в целом по группе получено 49 щенков против 38 в контроле. Выход щенков на благополучно щенившуюся самку в контроле составил 6,3 головы, а в опытной группе - 7,0, что выше на 11,1%. На основную самку контрольной группы получено 3,8 щенков, тогда как в опытной группе их выход был больше на 1,1 головы и в целом по группе составил 4,9.

Заключение. Таким образом, результатами проведенных исследований установлено, что применение фитобиотика «Нормотрофин» повышает воспроизводительную способность самок норок, что выражается в увеличении выхода щенков на основную самку и уменьшении числа пропустовавших самок.

Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»



А.Д. Большаков

Зоотехник норковой фермы



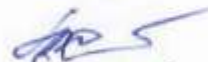
О.Н. Федорова

Зоотехник



Р.Ф. Иванова

Бригадир норковой фермы



Т.Г. Галипова

Зверовод



Г. Артемьева

Доцент каф. патофизиологии



Ф.А. Медетханов

Приложение Ж

«Утверждаю»

Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»

 А.Д. Большаков
2012г.
АКТ

о производственном испытании растительного препарата «Нормотрофин» разработанного доцентом кафедры патофизиологии «Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Медетхановым Ф.А., в ЗАО «Бирюли» Высокогорского района РТ

Казань

15 ноября 2012года

Мы, нижеподписавшиеся, заместитель директора по звероводству Большаков А.Д., зоотехник норковой фермы Федорова О.Н., зоотехник Иванова Р.Ф., бригадир норковой фермы Талипова Т.Г., зверовод Артемьев Г., доцент кафедры технологии животноводства ФГБОУ ВПО «КГАВМ имени Н.Э. Баумана» Баранов В.А. и кафедры патофизиологии Медетханов Ф.А., составили настоящий акт о том, что в период с мая по ноябрь месяцы 2011года провели производственный опыт с целью изучения влияния фитобиотика «Нормотрофин» на показатели роста и сохранность молодняка норок при постнатальной незрелости.

Материалы и методы. Научно-хозяйственный опыт по изучению влияния «Нормотрофина» на щенков-гипотрофиков норок стандартной темно-коричневой породы проводили на базе звероводческой фермы ЗАО «Бирюли» Высокогорского района РТ.

В данном хозяйстве молодняк норок отсаживают от матерей в возрасте 40 суток. Отсадку норчат проводят всем пометом и рассаживают их по две особи в одну клетку.

Для достижения поставленной цели, после отсадки молодняка был проведен отбор нормально развитых (нормотрофики), и отстающих в росте и развитии животных (гипотрофики) обоего пола. Нормально развитые щенки были включены в первую группу, а молодняк с признаками гипотрофии распределены во вторую и третью группы. Каждая группа состояла из 16 животных. При формировании групп зверей, провели их взвешивание, после чего всем им подкожно имплантировали по одной грануле «Мелапола». Таким образом, первая и вторая группа животных служили контролем и получали только «Мелапол». Молодняку третьей группы в день имплантации «Мелапола», кроме того, внутримышечно инъецировали фитобиотик «Нормотрофин» в дозе 0,5 мл на одного щенка. Повторные инъекции

Продолжение приложения Ж

изучаемого препарата зверям данной группы делали на 3-и и 10 сутки, в дозах 0,5 и 0,2 мл соответственно.

Необходимо отметить, что опытная группа была сформирована из норчат с заведомо низкими показателями массы тела.

Эффективность применения «Нормотрофина» оценивали по скорости (абсолютный прирост) и интенсивности (относительный прирост) роста молодняка на 10, 30 и 116 сутки после последней инъекции препарата. Кроме того, критерием оценки служили такие показатели как сохранность животных по группам к моменту убоя, а также товарные качества их шкурок.

Результаты исследований. Взвешивание животных в начале опыта показало, что масса тела у самцов 1 контрольной группы (нормотрофики) составляла 600, а самок 493 г (табл.1). Самцы 2 контрольной группы (гипотрофики) весили 365, а самки 461 г. Самые низкие показатели живой массы имел молодняк третьей, опытной группы. Самцы данной группы отставали от своих сверстников из 1 группы на 262,0, а самки от своих сверстниц на 218,0 г, а по сравнению со 2 группой их масса также была ниже в зависимости от половой принадлежности на 27,0 и 185,7 г соответственно.

Дальнейшими исследованиями установлено, что звери первой группы (нормотрофики) оставались лидерами по привесам, и они имели более высокую живую массу на всем протяжении опытного периода. На 10 сутки эксперимента масса самцов данной группы была выше исходных значений на 387,2, а у самок – 244,0 г, на 30 сутки – 1299,7 и 863,6 г соответственно. В день убоя, при сопоставлении с фоновыми значениями абсолютный прирост живой массы у самцов составил 1842,6, а у самок 1081,5 г. Во 2 контрольной группе в конце эксперимента абсолютный прирост самцов составил 1109,3 а самок – 971,8 г. В 3 опытной группе – 1701,7 – 974,5 г соответственно. Однако, при учете показателей относительного прироста за весь опытный период установлено, что как самцы, так и самки обеих контрольных групп уступают стимулированным щенкам по данному показателю, в зависимости от пола, от 22,1 до 25,2 % соответственно.

Таблица 1 - Динамика изменения массы тела молодняка норок, г

Группа	Пол	Сроки исследования, суток			
		фон	10	30	116
1 контрольная	самцы	600,3±18,7	987,5±29,88	1900,0±28,6	2442,9±51,9
	самки	493,5±21,4	737,5±8,75	1357,1±74,0	1575,0±33,5
2 контрольная	самцы	365,7±17,4	440,0±27,39	1275,0±71,45	1475,0±72,6*
	самки	461,2±19,5	650,0±34,64	1083,3±71,6*	1433,0±131,7
3 опытная	самцы	338,3±23,2	760,0±30,23	1240,0±98,38	2040,0±178,9
	самки	275,5±14,5	625,0±83,3	1175,0±98,6	1250,0±70,7*

Примечание: *P<0,05 – по отношению к показателям 1 контрольной группы

При сравнении значений между второй и третьей группами, сформированных из гипотрофиков, изучаемые показатели были не равнозначными, и в зависимости от гендерной принадлежности по живой

Продолжение приложение Ж

массе лидировали норки то второй, то третьей группы. В то же время необходимо отметить, что вмешательство препаратом в организм щенков 3 опытной группы привело к увеличению показателей живой массы. Особенно наглядно прослеживается данная закономерность при анализе показателей абсолютного и относительного прироста массы тела (табл.2).

Как видно из таблицы, самцы опытной группы несмотря на отставание от аналогов 2 контрольной группы по показателям массы тела в начале опыта на 8,1%, после применения им «Нормотрофина» быстрее прибавляли в весе и в конце опыта опережали своих контрольных сверстников на 38,3%. Абсолютный прирост опытных щенков за весь период выращивания составил 1701,7 г, при 1109,3 у контрольных. Относительный прирост у них также был выше и находился на уровне 143,1 % при 120,5 % в группе гипотрофиков без терапевтического вмешательства.

У самок опытной группы, показатели абсолютного прироста массы тела после применения им фитобиотика «Номотрофин» были сопоставимы с таковыми самок 2 контрольной группы. А показатель относительного прироста в конце экспериментального периода был выше аналогичного показателя сравниваемой группы на 25,2 %.

Таблица 2 – Влияние «Нормотрофина» на скорость и интенсивность роста молодняка норок

Показатель	Группа					
	1 контрольная		2 контрольная		3 опытная	
Пол животного	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Масса тела в начале опыта, г	600,3 ±18,7	493,5 ±21,4	365,7 ±17,4*	461,2 ±19,5	338,3 ±23,2*	275,5 ±14,5*
Масса тела в конце опыта, г	2442,9± 51,95	1575,0 ±33,5	1475,0 ±72,65*	1433,0 ±131,7	2040,0± 178,9	1250,0 ±70,71*
Абсолютный прирост живой массы за период, г	1842,6	1081,5	1109,3	971,8	1701,7	974,5
Относительный прирост живой массы за период, %	121,0	104,6	120,5	102,6	143,1	127,8

Примечание: *P<0,05 – по отношению к показателям 1 контрольной группы

При оценке влияния препарата на сохранность молодняка норок было установлено, что «Нормотрофин» предохраняет щенков от гибели (табл.3). Из таблицы видно, что основной отход молодняка в 3 опытной группе приходится на 10 суток после последней инъекции препарата, тогда как во 2 контрольной группе за тот же период пало в 2 раза больше зверей. В ходе

Продолжение приложение Ж

Таблица 3 - Влияние «Нормотрофина» на сохранность молодняка норок и качество их шкур

Группа	Количество животных, гол.				Количество павших животных, гол.	Сохранность по группе, %	Количество шкур 1 сорта	
	В начале опыта	10 сутки	30 сутки	116 сутки			штук	%
1	16	16	16	16	0	100,0	13	81,25
2	16	12	10	10	6	62,5	6	60,0
3	16	14	14	13	3	81,25	12	92,3

выполнения работы в последующие сроки не было зарегистрировано ни одного случая падежа подопытных животных в данной группе, тогда как во 2 контрольной группе пали еще 2 щенка. В 1 контрольной группе, за весь период опыта, не было зарегистрировано ни одного случая выбытия животных по причине их гибели, и сохранность норок здесь оказалась на уровне 100 %. Промежуточное положение по сохранности заняла 3 группа животных, которым применяли «Нормотрофин». В данной группе выбыло 3 щенка, и препарат обеспечил сохранность 81,25 %. Самая низкая сохранность отмечена во 2 контрольной группе, где пало 6 животных, и сохранность составила 62,5 %.

После убоя зверей установлено, что от животных 1 контрольной группы (нормотрофики) 3 шкурки (18,8 %) из 16 полученных были низкосортными, так как на их мездре имеется «синевая» являющаяся признаком не окончившегося роста волос. Во 2 контрольной группе, от 10 животных дошедших до конца эксперимента 4 шкурки (40 %) также имели признаки не окончившегося роста волос. Самая низкая дефектность была установлена в 3 опытной группе, где от 13 животных, лишь у одной шкурки (7,7 %) было наличие «синевы» мездры.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение фитобиотика «Нормотрофин» молодняку норок с признаками постнатальной незрелости увеличивает скорость и интенсивность роста животных, что особенно выражено у самцов, существенно повышает сохранность и ускоряет сроки созревания волосяного покрова.

Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»

Зоотехник норковой фермы
Зоотехник

Бригадир норковой фермы
Зверовод

Доцент каф. технологии животноводства
Доцент каф. патофизиологии

 А.Д. Большаков
 О.Н. Федорова
 Р.Ф. Иванова
 Т.Г. Талипова
 Г. Артемьева
 В.А. Баранов
 Ф.А. Медетханов

Приложение 3

«Утверждаю»
Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»



А.Д. Большаков
2012г.

АКТ

о производственном испытании растительного препарата «Нормотрофин» разработанного доцентом кафедры патофизиологии «Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Медетхановым Ф.А., в ЗАО «Бирюли» Высокогорского района РТ

Казань

15 ноября 2012года

Мы, нижеподписавшиеся, заместитель директора по звероводству Большаков А.Д., зоотехник норковой фермы Федорова О.Н., зоотехник Иванова Р.Ф., бригадир норковой фермы Талипова Т.Г., зверовод Артемьева Г., доцент кафедры технологии животноводства ФГБОУ ВПО «КГАВМ имени Н.Э. Баумана» Баранов В.А. и кафедры патофизиологии Медетханов Ф.А., составили настоящий акт о том, что в период с мая по ноябрь месяцы 2011года провели производственный опыт с целью изучения влияния фитобиотика «Нормотрофин» на качество пушно-мехового сырья полученного от норок – гипотрофиков

Материалы и методы. Научно-хозяйственный опыт по изучению влияния «Нормотрофина» на продуктивность щенков-гипотрофиков норок стандартной темно-коричневой породы проводили на базе звероводческой фермы ЗАО «Бирюли» Высокогорского района РТ.

В данном хозяйстве молодняк норок отсаживают от матерей в возрасте 40 суток. Отсадку норчат проводят всем пометом и рассаживают их по две особи в одну клетку.

Для достижения поставленной цели, после отсадки молодняк был проведен отбор нормально развитых (нормотрофики), и отстающих в росте и развитии животных (гипотрофики) обоего пола. Нормально развитые щенки были включены в первую группу, а молодняк с признаками гипотрофии распределены во вторую и третью группы. Каждая группа состояла из 16 животных. При формировании групп зверей, провели их взвешивание, сняли промеры тела, после чего всем им подкожно имплантировали по одной грануле «Мелапола». Таким образом, первая и вторая группа животных служили контролем и получали только «Мелапол». Молодняку третьей группы в день имплантации «Мелапола», кроме того, внутримышечно инъецировали фитобиотик «Нормотрофин» в дозе 0,5 мл на одного щенка.

Продолжение приложения 3

Повторные инъекции изучаемого препарата зверям данной группы делали на 3-й и 10 сутки, в дозах 0,5 и 0,2 мл соответственно.

Необходимо отметить, что опытная группа была сформирована из норчат с заведомо низкими показателями массы тела. Самцы данной группы уступали по живой массе своим сверстникам из первой и второй контрольной группы на 262,0 и 27,0 г, а самки - 218,0 и 185,7 г соответственно.

Эффективность применения «Нормотрофина» оценивали по массе тела молодняка в день убоя, а также по размерам и качеству шкурок.

При проведении эксперимента во всех группах проводились плановые лечебно-профилактические и ветеринарно-санитарные мероприятия, предусмотренные хозяйством.

Эксперимент завершали убоем всего подопытного поголовья зверей. Убой норок проводили внутримышечной инъекцией 2%-го водного раствора дитилина в дозе 0,2 мл на 1 голову. Животных, согласно принадлежности к контрольным или опытной группам, бирковали цветными нитками и отправляли на съемку шкурок. При убое определяли массу животного, длину тела и обхват груди за лопатками. После первичной обработки пресно-сухие шкурки измеряли мерной лентой: длину – от междуглазья до корня хвоста, ширину – на середине длины. Площадь шкурки находили путем умножения длины на удвоенную ширину. Сортировку шкурок, с учетом качества волосяного покрова и описанием дефектов, осуществляли комиссионно с участием специалистов зверофермы в соответствии с ГОСТом 27769-88 «Шкурки норки клеточного разведения невыделанные».

Результаты исследований. При взвешивании молодняка норок в день убоя установлено, что звери – гипотрофики 2 контрольной и 3 опытной группы уступали в живой массе своим сверстникам - нормотрофикам из 1 группы, самцы на 39,6 и 16,5 %, а самки на 9,0 и 20,6 % соответственно (табл. 1). Однако, необходимо отметить, что стимулированные самцы опытной группы превосходили по изучаемому показателю своих сверстников - аналогов 2 контрольной группы на 38,3 %, а самки наоборот уступали в живой массе на 12,8 %. Низкие показатели абсолютного прироста живой массы самок-гипотрофиков опытной группы мы склонны объяснить с изначальной низкой у них на 40,3 % массой тела при включении в эксперимент.

При снятии промеров тела была выявлена аналогичная закономерность.

Основная роль в пушном звероводстве отводится получению конкурентоспособной шкурочной продукции.

О положительном влиянии «Нормотрофина» на качество пушнины свидетельствуют проведенные нами исследования. Так, при оценке зверей по качеству волосяного покрова установлено, что у 92,3 % норок опытной группы волосяной покров достиг полного развития, тогда как у первой контрольной группы 18,75 % животных имели кожную ткань с признаками линьки («синева»), а во второй контрольной группе аналогичные дефекты выявлены у 60 % зверей.

Продолжение приложения 3

Таблица 1 - Масса и промеры тела подопытных зверей в день убоя

Группа	Пол	Живая масса, г	Длина туловища, см	Обхват груди за лопатками, см	Индекс сбитости, %
1 контрольная	самцы	2442,9±51,95	47,29±0,65	26,4±0,62	55,9±1,22
	самки	1575,0±33,5	42±0,53	23,25±0,48	55,34±0,82
2 контрольная	самцы	1475,0±72,65*	38,75±0,87*	22,3±0,73*	57,25±1,52
	самки	1433,0±131,7	39,0±0,63*	22,7±0,46	58,1±0,67*
3 опытная	самцы	2040,0±178,9	46,8±1,64	23,2±0,89*	49,58±1,31*
	самки	1250,0±70,71*	33,5±0,71*	20,5±0,71*	61,15±0,78*

Примечание: *P<0,05 – по отношению к показателям 1 контрольной группы

При сортировке шкур установлено, что наибольшую площадь имели шкурки, полученные от самцов-нормотрофиков ($12,7 \pm 1,15 \text{ дм}^2$) (таблица 2). Несколько уступали им шкуры, полученные от самцов опытной группы. Площадь их шкурок составила ($11,7 \pm 0,61 \text{ дм}^2$), т.е. ниже, чем у самцов с нормально развитыми показателями экстерьера на 7,9 % и выше чем у сверстников из 2 контрольной группы на 7,3 %. У самок, наибольшая площадь шкурок была зарегистрирована у зверей, которым применяли «Нормотрофин» ($10,9 \pm 0,76 \text{ дм}^2$). Площадь шкурки у них была выше, чем у аналогов из 1 контрольной на 11,2 и 2 контрольной группы на 13,5 % соответственно.

Таблица 2 – Влияние «Нормотрофина» на площадь пушно-мехового сырья

Группа	Пол животного	Длина шкурки, см	Ширина шкурки, см	Площадь шкурки, дм^2
1 контрольная	самцы	65,0 ± 3,33	9,65 ± 0,15	12,5 ± 1,15
	самки	57,3 ± 2,6	8,5 ± 0,12	9,7 ± 1,14
2 контрольная	самцы	60,4 ± 3,18	9,0 ± 0,15*	10,9 ± 0,92
	самки	57,2 ± 2,41	8,4 ± 0,10	9,6 ± 0,54
3 опытная	самцы	62,5 ± 2,71	9,3 ± 0,12	11,7 ± 0,61
	самки	61,0 ± 2,12	9,0 ± 0,20*	10,9 ± 0,76

Примечание: *P<0,05 – по отношению к показателям 1 контрольной группы

По результатам сортировки шкурок самцов, процент шкурок особо крупного размера составил по 1 контрольной группе 50, по 2 контрольной 28,6, а опытной - 33,3 % соответственно (табл.3). К разряду крупных шкурок было отнесено по 50 % сырья полученного от самцов 1 контрольной и опытной групп и 42,8 % шкур животных 2 контрольной группы. Сырье, полученное от самок всех трех групп, также отнесено к разряду крупных.

Шкурок же среднего размера в опытной группе оказалось 16,7 %, тогда как во 2 контрольной их количество составило 28,6 % .

Таблица 3 – Влияние «Нормотрофина» на размер шкурок

Группа	Пол животного	Сырье			
		Особо крупное, %	Крупное, %	Среднее, %	Мелкое, %
1 контрольная	самцы	50,0	50,0	-	-
	самки	-	100,0	-	-
2 контрольная	самцы	28,6	42,8	28,6	-
	самки	-	100,0	-	-
3 опытная	самцы	33,3	50,0	16,7	-
	самки	-	100,0	-	-

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что «Нормотрофин» не оказывает отрицательного влияния на организм молодняка норок, а напротив стимулирует рост и развитие. Применение «Нормотрофина» щенкам норок с признаками постнатальной незрелости уменьшает показатели дефектности шкурок, улучшая тем самым товарные свойства меха. Инъекции «Нормотрофина» повышают сортировочные показатели шкурок, способствуют большему выходу, чем у аналогов крупных шкурок.

Заместитель директора по звероводству
ЗАО «Бирюли»

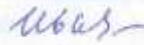
А.Д. Большаков

Зоотехник норковой фермы



О.Н. Федорова

Зоотехник



Р.Ф. Иванова

Бригадир норковой фермы



Т.Г. Талипова

Зверовод



Г. Артемьева

Доцент каф. технологии животноводства

В.А. Баранов

Доцент каф. патофизиологии



Ф.А. Медетханов

Приложение И

«Утверждаю»
Глава КФХ «Пашков Сергей Игоревич»

С.И. Пашков
«_____» _____ 2012г.

АКТ

о производственном испытании растительного препарата «Нормотрофин» разработанного доцентом кафедры патофизиологии ФГБОУ ВПО КГАВМ Медетхановым Ф.А., в КФХ «Пашков Сергей Игоревич» Верхнеуслонского района Республики Татарстан.

Казань

24 апреля 2012года

Мы, нижеподписавшиеся, заместитель главы КФХ по животноводству Абдуллин И.К., ветеринарный врач Семёнов Г.В., операторы по уходу за свиньями Устинова Н.А. и Болтачева Т.В., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВПО КГАВМ Медетханов Ф.А., составили настоящий акт о том, что в период ноября 2011г. по март 2012г., проводили научно-хозяйственный эксперимент с целью изучения влияния препарата под условным названием «Нормотрофин» на воспроизводительную способность свиноматок и качество полученного от них приплода.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента были отобраны десять супоросных свиноматок крупной белой породы, находившихся на втором месяце беременности. Животные были распределены в 2 группы, по принципу аналогов (контрольная и опытная), по 5 особей в каждой.

В контрольную группу вошли свиноматки с индивидуальными номерами 0076; 9002; Б/Н станок № 17; Б/Н станок № 5 и 0086. В опытную группу вошли 9064; 9040; 9020; 0098 и 0204.

Свиноматкам контрольной группы за 60, 30, 15 суток до родов и в день опороса вводили внутримышечно тетрагидровит в дозе 5,0 мл на одно животное, а животные опытной группы витаминный комплекс не получали и им аналогично применяли фитобиотик «Нормотрофин».

Исследования проведены на фоне сбалансированного кормления по рационам, принятым в хозяйстве с учетом основных показателей, предусмотренных «Нормами и рационами кормления сельскохозяйственных животных». Свиньи содержались в индивидуальных станках и обслуживались одними и теми же операторами. При проведении эксперимента придерживались плана ветеринарных мероприятий, разработанных на комплексе. Схема проведения опыта была согласована с зооветеринарными специалистами хозяйства.

Воспроизводительную способность свиноматок, стимулированных фитобиотиком, оценивали по количеству поросят в помете и их живой массе

Продолжение приложения И

в день опороса. Для оценки качества полученного приплода, изучали параметры роста (абсолютная живая масса и среднесуточный прирост) поросят к моменту отъема их от матерей (21 сутки). Учитывали сохранность путем индивидуального учета родившихся и павших поросят к моменту отъема.

Результаты исследований. Результаты полученных данных, представлены в таблице 1. Установлено, что стимуляция супоросных свиноматок «Нормотрофином» не оказывает существенного влияния на их плодовитость. В обеих группах получено по 10 поросят.

Таблица 1. Показатели приплода свиноматок

Группа	Индивидуальные номера свиноматок	Получено поросят, голов	Живая масса поросят при рождении, кг
Контрольная	0076	10	1,64±0,11
	9002	12	1,47±0,07
	Станок №17	8	1,38±0,09
	Станок № 5	8	1,25±0,03
	0086	12	1,53±0,07
	Итого по группе	50	1,47±0,04
Опытная	9064	12	1,67±0,15
	9040	8	1,80±0,11
	9020	10	1,79±0,06
	0098	10	1,87±0,06
	0204	11	1,91±0,09
	Итого по группе	51	1,80±0,04

Однако, необходимо отметить, что молодняк, полученный от свиноматок, стимулированных фитобиотиком, отличался более высокими показателями живой массы при рождении (табл. 2). Средняя живая масса поросят полученных от опытных маток оказалась достоверно выше, чем у сверстников из контрольной группы на 22,4%. Дальнейшими исследованиями установлено, что они обладали относительно высокой энергией роста, лучше развивались и к отъему достигли в живой массе 6,79 кг ($P<0,001$), что превышал показатели контрольных животных на 15,9 %. Среднесуточный прирост массы тела за период наблюдений составил по опытной группе 237,7г, а по контрольной группе 211,1г.

Поросята, полученные от стимулированных свиноматок, оказались и более жизнеспособными. От рождения и до отъема в опытной группе пал один поросенок, тогда как из контрольной группы по той же причине выбыло 4 головы. Деловой выход молодняка, таким образом, по опытной группе составил 98%, а по контрольной – 92%.

Продолжение приложения И

Таблица 2. Репродуктивные качества свиноматок

Показатели	Группа	
	Контрольная	Опытная
Многоплодие, голов	10,0±1,0	10,2±0,74
Крупноплодность, кг	1,47±0,04	1,80±0,04**
Масса поросят при отъеме, кг	5,86±0,12	6,79±0,08**
Среднесуточный прирост, г	211,1±7,18	237,7±3,19*
Пало поросят до отъема, голов	4	1
Сохранность к отъему, %	92,0	98,0

Примечание: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$;

Закключение. Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что применение «Нормотрофина» супоросным свиноматкам способствовало рождению более крупных поросят с высокими жизненными показателями организма. Поросята, полученные от стимулированных свиноматок, отличались высокой энергией роста. При отъеме их живая масса была выше, чем у молодняка контрольной группы на 15,9%. Кроме того, препарат способствовал и повышению сохранности молодняка в раннем постнатальном онтогенезе. Деловой выход молодняка составил по опытной группе 98 %, при 92 % в контрольной.

Подписи:

Заместитель главы КФХ
по животноводству



И.К. Абдуллин

Ветеринарный врач



Г.В. Семёнов

Оператор по уходу за свиньями

Н.А. Устинова

Оператор по уходу за свиньями



Т.В. Болтачева

Доцент каф. патофизиологии
КГАВМ им. Н.Э. Баумана



Ф.А. Медетханов

Приложение К



«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ДПОС «Татарский институт
переподготовки кадров агробизнеса»
профессор Н.М. Якушкин

« 28 » « ноября » 2014 г.

СПРАВКА

Дана кандидату ветеринарных наук, доценту кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» Медетханову Фазилю Акберовичу в том, что материалы его докторской диссертации на тему: «Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии» и методическое пособие по применению фитобиотика «Нормотрофин» широко используются в учебном процессе ФГБОУ ДПОС «Татарский институт переподготовки кадров агробизнеса» при переподготовке и повышении квалификации руководителей ветеринарных служб, начальников районных управлений сельского хозяйства и продовольствия, руководителей сельскохозяйственных предприятий, ветеринарных специалистов, фармацевтов, а также при проведении научно-практических конференций, круглых столов, дискуссий.

Заведующий кафедрой Ресурсосберегающих
технологий производства продукции сельского
хозяйства и лесного комплекса, д.с.-х.н., профессор

Фомин В.Н.

Кандидат ветеринарных наук, доцент

Искаков Р.Ш.



Подписи: Фомин В.Н., Искаков Р.Ш. заверено.
И.к. Ф.И. Акберович

Приложение Л

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по учебной и воспитательной
работе ФГБОУ ВПО КГАВМ
д.в.н., проф. А.Х. Волков
«12» «сентября» 2014 г.

СПРАВКА

об использовании в учебном процессе материалов докторской
диссертации соискателя Медетханова Фазила Акберовича по теме:
«Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин
и его применение в ветеринарии»

Материалы диссертации Медетханова Ф.А. по теме: «Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии», основные научные положения, рекомендации, методическое пособие и научные труды по разработке препаратов из растительного сырья, их использование сельскохозяйственным животным для улучшения клинического статуса, повышения темпов роста молодняка животных с признаками постнатальной незрелости, повышения сохранности, увеличения продуктивности и лечения раневых процессов используются преподавателями кафедр фармакологии и токсикологии, акушерстве и патологии мелких животных ФГБОУ ВПО КГАВМ при чтении лекций и проведении практических занятий.

Заведующий кафедрой фармакологии
и токсикологии им. Н.А. Сощественского,
доктор биологических наук, профессор

В.И. Усенко

Заведующий кафедрой акушерства и
патологии мелких животных, профессор

М.А. Багманов

Подписи профессоров В.И. Усенко и
М.А. Багманова, заверяю: ученый секретарь
ФГБОУ ВПО КГАВМ
доцент



Р.Р. Муллахметова

Приложение М



«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник ГБУ «Алексеевского РГВО»

Алексеевского района Республики Татарстан

Хайбуллин Х.Х.

«1» «декабря» 2014 г.

СПРАВКА

о внедрении результатов исследования

соискателя ученой степени доктора биологических наук

Медетханова Фазила Акберовича

В период с 2011 по 2013 гг. на животноводческих предприятиях Алексеевского района Республики Татарстан проведены апробация и внедрение средства из растительных компонентов Нормотрофин для повышения сохранности, увеличения роста-весовых показателей молодняка крупного рогатого скота.

В процессе апробации Нормотрофина выявлена высокая эффективность при использовании телятам с признаками постнатальной незрелости. Установлена высокая сохранность новорожденных телят при трёхкратном применении им Нормотрофина на первые, вторые и третьи сутки жизни в дозе 2-3 мл на одно животное.

В результате внедрения Нормотрофина отмечено значительное снижение заболеваний незаразной этиологии.

Приложение Н



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральская государственная академия ветеринарной медицины»
ФГБОУ ВПО «УГАВМ»

ул. Гагарина, 13, г. Троицк, Челябинская область, 457100. Тел. (35163) 2-00-10, факс (35163) 2-04-72, E-mail: td@mail.ru
 ИНН 7418006770, КПП 742401001, БИК 047501001, ОГРН 1027401101530, ОКТ МО 75752000, ОКПО 00493563, р/сч. 40501810600002000002 Банк: Отделение Челябинск г. Челябинск, л/сч. 20696X13670 в Управлении Федерального Казначейства по Челябинской области

«УТВЕРЖДАЮ»
 Проректор по учебной
 работе Ветрова Р.Р. *[подпись]*
 «04.12» 2014 г.

СПРАВКА

об использовании в учебном процессе материалов докторской
 диссертации кандидата ветеринарных наук Медетханова Фазила Акберовича на тему:
 «Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его
 применение в ветеринарии»

Диссертационная работа Ф.А. Медетханова на тему: «Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии» имеет большое научно-практическое и теоретическое значение. Основные научные положения, методическое пособие и рекомендации по применению многокомпонентного растительного средства Нормотрофин в ветеринарии и животноводстве расширяют кругозор и позволяют обогатить знания по рассматриваемой проблеме.

Материалы диссертации Медетханова Ф.А. используются преподавателями ФГБОУ ВПО УГАВМ при чтении лекций и проведении практических занятий по фармакологии, токсикологии и фармакогнозии.

Заведующий кафедрой
 физиологии и фармакологии,
 доктор биологических
 наук, профессор

Кузнецов А.И.

Заведующая курсом фармакологии,
 доктор ветеринарных наук, профессор

Самородова И.М.

Подписи профессоров
 заверяю:

Медетханов Фазил
и зам. проректора
ФГБОУ ВПО «УГАВМ»



04.12.2014

Приложение О

«АльфаВет»
ветеринарная клиника
Казань, Арбузова, 6а
тел. (843) 248-05-08

СПРАВКА

о внедрении результатов исследований
доцента кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВПО КГАВМ
Медетханова Фазила Акберовича

Настоящим письмом ветеринарная клиника «АльфаВет» подтверждает, что результаты диссертационного исследования Медетханова Фазила Акберовича на тему: «Фармако-токсикологические свойства растительного средства Нормотрофин и его применение в ветеринарии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук, внедрены в лечебную практику и в настоящее время активно используются при различных процессах. В частности, использование Нормотрофина в комплексе с новокаином в виде короткой новокаиновой блокады при гнойных ранах, термических травмах кожи способствует купированию воспалительного процесса, ускоряет процессы регенерации, восстанавливает кожный покров.

Справка выдана соискателю Медетханову Ф.А. для предоставления на защиту докторской диссертации по специальности 06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией.

Директор ветеринарной клиники «АльфаВет»,
доктор ветеринарных наук, профессор



Равилов Р.Х.