

*На правах рукописи*

**Гиззатуллина Рамия Разяповна**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ДЕПРОТ-ЭРИН» И ЕГО  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПАРАЗИТОЗАХ ИНДЕЕК**

06.02.03- ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
ветеринарных наук

Казань – 2017

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

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

**Официальные оппоненты:** **Абрамов Владислав Евгеньевич** - доктор ветеринарных наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина»

**Уразаев Дмитрий Николаевич** - доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины имени К.И. Скрябина

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в «14<sup>00</sup>» часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года и размещён на сайтах <http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://www.ksavm.senet.ru>

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
профессор

Гильмутдинов Рустам Якубович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Птицеводство является одним из наиболее важных направлений в животноводстве, поскольку производит яйца и мясо птицы, которое дешевле, чем говядина и свинина. Большое поголовье птиц на относительно небольшой площади предприятий создают наиболее благоприятные условия для широкого распространения инвазионных заболеваний, которые могут вызвать как снижение привесов и яйценоскости, так и гибель птиц (Бессарабов, Б.Ф. Болезни птиц / Б.Ф. Бессарабов, Н.П. Могильда, А.А. Крыканов // М., 2012. – С. 50 – 55).

Индейководство одна из наиболее скороспелых отраслей птицеводства. Одним из резервов получения дополнительной продукции данной отрасли и одновременно улучшения ее качества является ликвидация экономических потерь, связанных с болезнями индеек. Кишечные паразитозы индеек причиняют значительный ущерб животноводству, который складывается из падежа птиц, снижения продуктивности, ухудшения пищевых качеств мяса из-за снижения содержания аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов. При этом индейки, пораженные кишечными гельминтозами, выделяют во внешнюю среду огромное количество яиц гельминтов и ооцист кокцидий.

Для лечения эймериозов животных и птиц предложены ряд лекарственных препаратов, обладающих антиэймериозной активностью: химкокцид, салиномицин, байкоккс, нитрофурановые (фуракриллин, фуразолан, фуразолидон) и сульфаниламидные препараты (сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфаптеридин, норсульфазол, фталазол) (Акбаев, М.Ш. Паразитология и инвазионные болезни животных / М.Ш. Акбаев, А.А. Водянов, Н.Е. Косминков; под ред. М.Ш. Акбаева // - М.: Колос, 2000.- С. 423-571; Белова, Л.М. Кокцидии и кокцидиозы кур / Л.М. Белова, М.В. Крылов //Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2013. - №3 (19). - С. 43-48; Архипов, И.А. Особенности применения и дозирования антгельминтиков на разных видах животных / И.А. Архипов // Труды Всерос.

инст - та гельминтологии им. К. И. Скрябина. - М., 2002. - Т. 38. - С. 19; Архипов, И. А. Антигельминтики: фармакология и применение / И. А. Архипов // - М., 2009. - 406 с.). При этом большинство исследователей считают, что лечение эймериоза целесообразно вести по определенным программам с чередованием тех или иных антиэймериозных препаратов, что позволяет снизить вероятность развития у паразита устойчивости (Бессарабов, Б.Ф. Болезни сельскохозяйственной птицы / Б.Ф. Бессарабов. М., 2001. - С. 42.; Богач, М.В. Комплексное лечение индюков при спонтанной гистомонозно - гетеракидозной инвазии / М.В. Богач // Аграрный вестник – Одесса, 2004. – Вып. 25. – С. 53-56; Ибрагимов, Д. Эффективность различных форм ферулена при эймериозе птиц / Д. Ибрагимов, Р.Х. Хаитов // Ученые записки. КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2010. – Т. 201. – С. 233 – 235; Новак, М.Д. Эффективность комплексного антибиотика Азидокс при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и органов дыхания молодняка крупного рогатого скота / М.Д. Новак, С.В. Енгашев, Э.Х. Даугалиева «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». - М., 2014.- Вып.15. –С.188-190; Орлов, Н.П. Кокцидиозы сельскохозяйственных животных / Н. П. Орлов // – М., Сельхозгид, 1956. – С. 46 – 45).

**Цель и задачи исследований.** Целью нашей работы является: изучение фармако - токсикологических свойств и противоккокцидиозной эффективности лекарственного средства «Депрот-эрин». Исходя из этого были поставлены следующие задачи:

-изучить острую и хроническую токсичность, эмбриотоксичность, местное раздражающее действие и аллергенные свойства лекарственного средства «Депрот-эрин»;

-установить терапевтическую дозу лекарственного средства «Депрот-эрин» при экспериментальном эймериозе индеек;

-изучить сравнительную эффективность лекарственного средства «Депрот-эрин» с противопаразитарными препаратами кокцидиовит и ампролиум 30%-й при эймериозе индеек;

-изучить морфологический состав крови у индеек, экспериментально зараженных эймериозом и здоровых, после введения им противопаразитарных препаратов;

-провести ветеринарно-санитарную оценку мяса индеек после введения лекарственного средства «Депрот-эрин» с кормом.

**Научная новизна.** Впервые изучены параметры токсичности «Депрот-эрин», его местное раздражающее действие и аллергенные свойства, эмбриотоксичность, определена оптимальная терапевтическая доза при эймериозе индеек и изучены гематологические показатели у индеек после введения лекарственного средства.

**Практическая ценность.** Изученное нами лекарственное средство обладает высокой противопаразитарной эффективностью, низкой токсичностью, местным раздражающим действием и аллергенными свойствами, который не оказывает отрицательного воздействия на организм беременных самок и плодов.

**Методология и методы исследований.** Методологической основой исследования является комплексный подход по изучению фармако-токсикологических свойств лекарственного средства «Депрот-эрин» и лечебной эффективности при эймериозе индеек. Объектом исследования служили белые лабораторные крысы и индейки.

Системный подход включает изучение острой токсичности, кумулятивной, эмбриотоксической, местно - раздражающей и аллергенных свойств препарата, а также лечебной эффективности с использованием паразитологических, гематологических, биохимических и статистических методов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Лекарственное средство «Депрот-эрин» относится к веществам 3 класса опасности, в терапевтической дозе не обладает эмбриотоксическим, кумулятивными свойствами, местным раздражающим действием и аллергенными свойствами;
2. «Депрот-эрин» обладает высокой противопаразитарной эффективностью при эймериозе индеек;
3. Лекарственное средство «Депрот-эрин» при введении в организм индеек вызывает незначительное изменение в соотношении морфологического состава крови, которое находится в пределах физиологической нормы.

**Внедрение результатов исследований.** Получены патенты на изобретение:

- № 2012124590 от 14.06.2012 г. «Средство для лечения кокцидиозов в ветеринарии»;

- № 2012141182 от 26.09.2012 г. «Трифенил-(3,5 Ди-трет-Бутил 4-Гидроксибензил) фосфоний бромид, обладающий антигельминтной активностью»;

- № 2014105251 от 11.02.14 г. «Средство для лечения кокцидиозов у птиц и животных».

Составлены временные ветеринарные правила по применению препарата «Депрот-эрин», утвержденные ГУВ КМ РТ от 25.12.15 г.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований доложены и обсуждены на: Всероссийских конференциях с международным участием (Казань, 2012, 2013, 2014); девятом конкурсе 50 лучших инновационных идей для РТ (Казань, 2014, 2015); Международных научно-практических конференциях (Москва, 2014, 2015).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 112 стр. компьютерного текста, иллюстрирована 10 графиком, 17 таблицами. Включает введение, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические предложения и

приложения. Список литературы включает 152 наименований, в том числе 32 иностранных авторов.

## **Основное содержание работы**

### **Материалы и методы исследований**

Лекарственное средство «Депрот-эрин», содержащее четвертичную соль фосфония и пентаэритринилатетранитрат, представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, без запаха, хорошо растворим в масле и воде. Лекарственное средство было синтезировано в химическом институте им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета профессором Галкиной И.В.

Работу по изучению острой токсичности проводились на кафедре паразитологии и радиобиологии КГАВМ им. Н.Э. Баумана в сентябре - октябре 2013 года. Содержание индюшат было напольное и кормили их комбикормом. В опыте использовали 60 самцов и самок белых крыс массой 220-240 г. Лекарственное средство в виде водного раствора вводили в желудок однократно с помощью зонда в дозах 350, 550, 750, 950, 1350 мг/кг (по ДВ). За состоянием здоровья лабораторных животных наблюдали в течение 14 дней после введения, учитывая внешний вид, подвижность, поедаемость корма. Случаи гибели регистрировали, павших животных вскрывали. Расчет среднесмертельной дозы производили по методу Кербера (1931).

Местное раздражающее действие лекарственного средства изучали на 15 кроликах в возрасте 8 месяцев одного пола, массой 2,0-2,5кг. Из них сформировали 5 групп по 3 головы в каждой. Действие лекарственного средства изучали в пяти концентрациях (0,1%, 0,25%, 0,5% , 1%, 2%). Приготовленное средство в объеме 2 мл наносили однократно на выстриженный участок кожи кроликов. На параллельный участок кожи наносили такой же объем дистиллированной воды. О местном действии лекарственного средства судили визуально по изменениям, возникающим на месте аппликации (появление отека, некроз, расчесы, гиперемия и т. д.).

Наблюдение вели в течение первых 6 часов после аппликации, затем 1 раз в день в течение 10 суток.

Аллергенные свойства лекарственного средства изучали на 16 кроликах с массой тела 2,0-2,5 кг, восемь из которых сенсibilизировали, а остальные восемь - служили контрольной группой. Для сенсibilизации использовали одну каплю 0,5%-ной водной суспензии лекарственного средства «Депрот-эрин». В конъюнктивный мешок каждого глаза кроликам из опытных групп лекарственное средство вводили ежедневно в течение трех суток. После чего делали перерыв и на седьмые сутки вводили еще один раз в той же дозе. Спустя 14 суток после первого введения препарата, в той же дозе вводили его в конъюнктивный мешок обоих глаз как опытных, так и контрольных групп. Наблюдение вели с момента введения лекарственного средства.

Изучение кумулятивных свойств проводили по методике Ю.С. Кагана (1964). В опыте по изучению кумулятивных свойств лекарственного средства использовали 20 самцов и самок белых крыс массой 220-240 г. Опыт проводили в течение 28 суток. «Депрот-эрин» в виде водного раствора объемом до 1,5 мл вводили крысам внутрижелудочно с помощью шприца с иглой. В ходе опыта после введения первоначальной дозы LD<sub>50</sub> каждые последующие 4 суток дозу увеличивали в полтора раза.

При определении эмбриотоксических свойств лекарственного средства "Депрот-эрин" использовали "Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств".

Для изучения противоэймериозной эффективности различных доз лекарственного средства «Депрот-эрин» использовали 60 индюшат 30-дневного возраста весом 450-500г. В целях заражения использовали смешанную культуру спорулированных ооцист эймерий в дозе 3 тысячи ооцист на 1 кг массы. Через 14 дней после заражения индюшат по принципу аналогов разделили на 6 групп, из которых 5 опытных и 1



контрольная. Индюшатам всех опытных групп назначали «Депрот-эрин» в разных дозировках в смеси с кормом один раз в день, два дня подряд (0,01 г, 0,03 г, 0,06 г, 0,09 г и 0,1 г).

Для изучения видового состава возбудителей эймериоза индеек, от заведомо пораженных птиц брали свежий помет, который помещали в пробирку и доставляли на кафедру паразитологии и радиобиологии. Материал перекладывали в бактериологические чашки и ставили для созревания ооцист в термостат с температурой 27 - 28°C на 12 дней. В течение этого времени помет ежедневно исследовали на обнаружение ооцист. Всплывшие на поверхность флотационной жидкости ооцисты помещали на предметное стекло, поверх которого клали покровное и производили изучение видового состава ооцист (Об.×40, ок×10). Для изучения видовой принадлежности эймерий, пользовались определительной таблицей Е.М. Хейсина. При рассмотрении каждого вида эймерий обращали внимание на форму и цвет оболочек, наличие в ооцисте остаточных тел, вели наблюдение над процессом спорогонии. Размеры ооцист, спор, спорозоитов, толщину оболочек ооцист и величину шапочки определяли путем промеров по 150 ооцист каждого вида.

Изучение сравнительной кокцидиостатической эффективности лекарственного средства «Депрот-эрин» проводили на 48 индюшатах в возрасте 20 суток. Индюшат заражали смешанной культурой спорулированных ооцист эймерий (*E. meleagrimitis*, *E. Galloravonis* и др.) в дозе 3 тысячи ооцист на кг птицы, после чего их разделили на 4 группы по 12 голов в каждой. Через 7 суток после заражения первая группа индюшат получала лекарственное средство «Депрот-эрин» однократно в дозе 30 мг/кг. Второй группе задавали кокцидиовит в дозе по 2,5 г на 1 кг корма в течение 5 – 7 дней. Третьей группе индюшат задавали ампролиум 30%-ный в дозе 240 мг ДВ на кг корма, а четвертая группа лекарственных препаратов не получала и являлась контрольной. Помет от всех групп индюшат

исследовали по методу Котельникова и Вареничева до и на 3, 7 и 14 сутки после лечения.

При эпизоотологическом обследовании пользовались критериями экстенсинвазированность и интенсинвазированность, а для оценки эффективности противопаразитарных препаратов показателями – экстенс- и интенсэффективности.

Количество эритроцитов и лейкоцитов определяли в камере Горяева, лимфоциты - в мазках крови, окрашенных по Романовскому - Гимзе, скорость оседания эритроцитов - по методу Панченкова, содержание гемоглобина - по Сали.

Содержание Т - лимфоцитов в крови определяли по методу спонтанного розеткообразования по Vybran и al. (1972), В-лимфоцитов - реакцией комплиментарного розеткообразования с эритроцитами барана, образующими иммунные комплексы с противоэритроцитарными антителами и комплементом по Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосовой (1981).

В опыте по определению ветеринарно-санитарной оценки мяса индеек после алиментарного введения лекарственного средства «Депрот-эрин» использовали 25 индеек в возрасте 90 суток. Органолептическое исследование для установления степени свежести мяса индеек, а также микроскопический и химический анализы проводили согласно ГОСТам (ГОСТ 53747-2009, ГОСТ 7702.1-74).

Показатель рН определяли колориметрическим способом с использованием набора Михаэлиса со стандартными одноцветными растворами в пробирках и компаратором. Для определения активности фермента пероксидазы проводили бензидиновую пробу. Реакцию на продукты первичного распада белков проводили по Лубянецкому с сернокислой медью.

Научно-производственный опыт по изучению кокцидиостатического и нематоцидного эффекта лекарственного средства «Депрот-эрин» был проведен в ОАО «Залесный» РТ на 500 индюшатах 2-х месячного возраста.

В исследованных пробах были выявлены ооцисты эймерий и яйца *Ascaridia galli*. Видовой состав эймерий был представлен *E. adenoides* и *E. meleagridis*.

Статистическую обработку цифрового материала проводили на компьютере с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel.

### **Результаты исследований**

#### **Определение острой токсичности лекарственного средства «Депротэрин»**

В опыте по изучению острой токсичности использовали 60 самцов и самок белых крыс массой 220-240 г. Лекарственное средство растворяли в 1,5 мл дистиллированной воды и вводили в желудок однократно с помощью зонда. Лабораторные животные, учитывая пол, возраст, массу тела, были разделены на 6 групп: 5 опытных и одну контрольную (по 10 крыс в каждой). Крысам опытных групп вводили соединение в дозах 350, 550, 750, 950, 1350 мг/кг (по ДВ). Крысам контрольной группы в желудок вводили дистиллированную воду. За состоянием здоровья лабораторных животных наблюдали в течение 10 дней после введения, учитывая при этом общее состояние, подвижность, прием корма. Случаи гибели регистрировали, павших животных вскрывали.

Животные в течение опыта находились в одинаковых условиях содержания. Кормление животных осуществлялось в соответствии с ветеринарными и зоотехническими нормами. Ежедневно проводили клинический осмотр поголовья.

После введения крысам лекарственного средства в дозе 350 мг/кг у животных не отмечали изменений в поведении и общем состоянии. В последующие 10 дней наблюдения животные оставались живыми и адекватно реагировали на раздражители. Они охотно принимали корм и воду. Падежа не было зарегистрировано и эта доза была максимально переносимой для крыс (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты изучения острой токсичности лекарственного средства «Депрот-эрин» на белых крысах.

Доза мг/кг	Количество крыс	Количество павших крыс	D	Z	d*z
350	10	0	-	-	-
550	10	1	200	0,5	100
750	10	3	200	2	400
950	10	7	200	5	1000
1350	10	10	400	8,5	3400
ИТОГО					4900

Лекарственное средство в дозе 550 мг/кг вызывал угнетение двигательной активности, снижение аппетита у животных. Это все продолжалось в течение 7 дней. На 6-й день опыта пала одна крыса.

При введении лекарственного средства в дозе 750 мг/кг у крыс резко ухудшилось общее состояние и наблюдалась потеря аппетита. При этом отмечалось возбуждение, беспорядочное движение в клетке в первые 40-45 минут, после чего крысы успокоились. На 5-7 день эксперимента пали 3 крысы. Доза 950 мг/кг оказывала более выраженное действие, чем – 750 мг/кг. При этом крысы старались уединиться, отмечалось угнетенное состояние, уменьшилась двигательная активность, и они не реагировали на внешние раздражители. На 4-6 дни из группы погибли 7 крыс. При введении лекарственного средства крысам в дозе 1350 мг/кг животные теряли подвижность, отмечалось общее угнетенное состояние, не реагировали на раздражители. Смерть всех крыс наступала в течение 1-3 суток после введения соединения. При проведении патологоанатомического вскрытия было установлено вздутие кишечника, а также отмечался застой содержимого в желудке.

Расчет среднесмертельной дозы производили по методу Кербера.

Следовательно, при пероральном введении лекарственного средства LD<sub>50</sub> составляет 860 мг/кг массы тела по ДВ. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Депрот-эрин» относится к веществам 3 класса опасности.

## **Изучение местного раздражающего действия и аллергенных свойств лекарственного средства «Депрот-эрин»**

Местное раздражающее действие лекарственного средства в 0,1%, 0,25%, 0,5% , 1%, 2% -ных концентрациях изучали на 15 кроликах одного пола в возрасте 8 месяцев массой 2,0-2,5 кг. Из них сформировали 5 групп по 3 кролика в каждой. Приготовленное лекарственное средство в объеме 2 мл наносили однократно на выстриженный участок кожи кроликов. На параллельный участок кожи наносили такой же объем дистиллированной воды. При этом на шею кролика надевали пластиковые воротнички с целью исключения слизывания исследуемого лекарственного средства. О местном раздражающем действии лекарственного средства судили визуально по изменениям, возникающим на месте аппликации (появление отека, некроз, расчесы, гиперемия и т. д.). Наблюдение вели в течение первых 6 часов после аппликации, затем 1 раз в день в течение 10 суток.

Реакцию видимых кожных проявлений оценивали по пятибальной системе: 0 – видимой реакции нет; 1 – бледно-розовая кожа по всему участку или по его периферии; 2 – ярко-розовая эритема по всему участку; 3 – красная эритема по всему участку; 4 – инфильтрация или отек кожи при наличии или отсутствии эритемы; 5 – эритема, выраженная инфильтрация, образование корочки. Водные растворы лекарственного средства «Депрот-эрин » в виде 0,1%, 0,25%, 0,5% и 1%-ной концентрации не оказывали раздражающего действия на кожу кроликов. За период исследований эритем, отеков, трещин, изменение местной температуры не было отмечено. Раствор в 2 %- ной концентрации оказал незначительное раздражающее действие на кожу. В период наблюдения в первые 3 часа после нанесения лекарственного средства у животных наблюдали бледно-розовую кожу по всему участку.

При изучении аллергенных свойств лекарственного средства использовали 16 кроликов с массой тела 2,0-2,5 кг, восемь из которых сенсibilизировали, а остальные восемь - служили контрольной группой.

Для сенсбилизации использовали одну каплю 0,5%-ного водного раствора лекарственного средства «Депрот-эрин». В конъюнктивный мешок каждого глаза кроликам из опытных групп препарат вводили ежедневно в течение трех суток. После чего делали перерыв и на седьмые сутки вводили еще один раз в той же дозе. Спустя 14 суток после первого введения лекарственного средства, в той же дозе вводили его в конъюнктивный мешок обоих глаз кроликов как опытных, так и контрольных групп. Наблюдение вели с момента введения лекарственного средства.

В ходе опыта было установлено, что лекарственное средство не вызывает воспаления, обильного слезотечения у кроликов.

Следовательно, лекарственное средство «Депрот-эрин» не обладает аллергенными свойствами и выраженным местным раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу.

#### **Определение кумулятивных свойств лекарственного средства**

##### **«Депрот-эрин»**

В опыте по изучению кумулятивных свойств лекарственного средства использовали 20 самцов и самок белых крыс массой 220-240 г., которых в ходе опыта разделили на 2 группы: опытную и контрольную. «Депрот-эрин» в виде водного раствора объемом до 1,5 мл вводили крысам внутрижелудочно с помощью шприца. Опыт проводили в течение 28 суток.

Крысам опытной группы лекарственное средство вводили в дозе 86 мг/кг массы тела (по ДВ), что составляет 1/10 часть однократной LD<sub>50</sub> при введении внутрь. В ходе опыта после введения первоначальной дозы LD<sub>50</sub> каждые последующие 4 суток дозу увеличивали в полтора раза. Крысам контрольной группы в желудок вводили по 1,5 мл дистиллированной воды.

Таблица 2 - Определение кумулятивных свойств лекарственного средства «Депрот-эрин»

Дозы введения, мг/кг	День опыта						
	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28
Ежедневно вводимая доза, мг/кг	86	129	172	215	258	301	344
Суммарная доза за 4 дня, мг/кг	344	516	688	860	1032	1204	1376
Суммарная доза по периодам введения, мг/кг	344	860	1548	2408	3440	4644	6020

Через 15, когда суммарная доза равнялась 1806 мг/кг погибла одна крыса, через 18 дней (4300 мг/кг) – 2 крысы, а через 22 дня (суммарная доза 5805 мг/кг) - 4 крысы, через 28 суток (6020 мг/кг) – 6 крыс (таблица 3).

Таблица 3 - Определение субхронической пероральной токсичности лекарственного средства «Депрот-эрин»

День опыта	Доза, мг/кг	Пало	Z	D	Zd
1-13	1548	0	-	-	-
15	1806	1	0,5	258	129
18	4300	2	1,5	2494	3741
22	5805	4	3	1505	4515
28	6020	6	5	215	1075
					ИТОГО 9460

Из таблицы видно, что  $LD_{50}$  субхроническая равна:

$$6020 - (9460/10) = 5074 \text{ мг/кг.}$$

Согласно классификации (Л.И. Медведь, Ю.С. Каган, Е.И. Спыну, 1986), лекарственное средство «Депрот-эрин» при пероральном введении обладает слабовыраженным кумулятивным действием.

## **Результаты изучения эмбриотоксического действия лекарственного средства «Депрот-эрин»**

В опыте по изучению эмбриотоксического действия лекарственного средства «Депрот-эрин» использовали 24 самок белых крыс массой 200-220г, которые были разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы, по 4 – в контрольной и 4 - опытной. Вечером самок подсаживали к самцам, и на следующий день утром исследовали мазок их влагалища и тем самым определяли первый день беременности у всех экспериментальных крыс.

С первого дня беременности и в течение 14 суток крысам опытных групп с помощью зонда внутрижелудочно вводили водный раствор лекарственного средства «Депрот-эрин». Доза равнялась 1/20 часть однократной  $LD_{50}$  при введении внутрь (43 мг/кг массы тела по ДВ). Крысам контрольных групп внутрижелудочно вводили воду. Установлено, предимплантационная гибель на десятые сутки в опытной группе равнялась  $7,5 \pm 0,1$ , а в контрольной -  $8,2 \pm 0,2$ ; на двадцатые сутки общая эмбриональная смертность в контрольной группе составила  $12,7 \pm 0,7$ , а в опытной -  $12,5 \pm 0,3$ . Масса плодов на 10 сутки в опытной группе составила  $2,7 \pm 0,6$  г, а в 20 сутки -  $3,9 \pm 0,8$  г. В контрольной группе на 10 сутки -  $2,1 \pm 0,6$ , на 20 сутки -  $3,6 \pm 0,9$  г соответственно. У крыс третьей группы роды прошли во время и без всяких осложнений. В результате проведенных исследований было установлено, что лекарственное средство «Депрот-эрин» при многократном введении беременным крысам в дозе 43 мг/кг - 1/20 часть однократной  $LD_{50}$  оказывает незначительное негативное влияние на развитие плодов.

### **Терапевтическая эффективность различных доз лекарственного средства «Депрот-эрин» при эймериозе индеек**

Для изучения противопаразитарной эффективности различных доз лекарственного средства «Депрот-эрин» использовали 60 индюшат 30-



дневного возраста весом 450-500 г, экспериментально зараженных эймериозом.

В первой группе лекарственное средство задавали с кормом в дозе 0,01 г на 1 кг веса птицы. Вторая группа индюшат получали лекарственное средство в дозе 0,03 г, третья-0,06 г, четвертая - 0,09 г, пятая - 0,1 г на 1 кг веса птицы. Индюшата шестой группы препарат не получали, так как они служили в качестве контроля. До лечения количество ооцист у индюшат колебалось от  $39 \pm 2,2$  до  $62 \pm 3,3$  в поле зрения микроскопа. Через 30 дней после дачи лекарственного средства «Депрот-эрин» в первой группе интенсивность инвазии составила 42 ооцист. При введении лекарственного средства в дозе 0,03 г интенсивность инвазии снизилась до  $4 \pm 1,9$  ооцист, против  $54 \pm 3,1$  до лечения. Интенс и экстенсэфективность составили 92,5% и 90% соответственно. При повышении дозы соединения до 0,06 г на птицу (третья группа индюшат) экстенсэфективность также составила 90%, а интенсэфективность - 94,7%. При этой дозе из 10 индюшат 9 полностью освободились от эймерий. Интенсивность инвазии снизилась с  $57 \pm 2,7$  ооцист перед лечением и до  $3 \pm 1,8$  на 30 день после лечения, интенсэфективность (ИЭ) - 12,5% и экстенсэфективность (ЭЭ) - 30%.

В группах 4 и 5, где доза лекарственного средства равнялась 0,09 и 0,1 г соответственно на голову, ЭЭ составила 90,0%, а ИЭ варьировала от 89,7% до 96,7% соответственно. Этот показатель существенно не отличался от такого птиц второй группы. В ходе опыта у индюшат контрольной группы интенсивность эймериозной инвазии за период опыта возросла с  $55 \pm 3,2$  ооцист и до  $96 \pm 3,4$ .

Следовательно, минимальной дозой лекарственного средства «Депрот-эрин», обладающей высоким противоккокцидийным действием, является 0,03 г на 1 кг веса птицы.

## **Изучение кокцидиостатической эффективности лекарственного средства «Депрот-эрин» при эймериозе индеек**

Изучение сравнительной кокцидиостатической эффективности лекарственного средства «Депрот-эрин» проводили на 48 индюшатах в возрасте 20 суток. Индюшат заражали смешанной культурой спорулированных ооцист эймерий (*E. meleagridis*, *E. galloravonis* и др.) в дозе 3 тысячи ооцист на кг птицы, после чего их разделили на 4 группы по 12 индюшат в каждой. Через 7 суток после заражения первая группа индюшат получала лекарственное средство «Депрот-эрин» однократно в дозе 30 мг/кг. Второй группе задавали кокцидиовит в дозе по 2,5 г на 1 кг корма в течение 5–7 дней. Третьей группе индюшат задавали ампролиум 30%-ный в дозе 240 мг ДВ на кг корма, а четвертая группа лекарственных препаратов не получала и являлась контрольной. Помет от всех групп индюшат исследовали по методу Котельникова и Вареничева до и на 3, 7 и 14 сутки после лечения.

У индюшат, экспериментально зараженных эймериозом, до лечения интенсивность инвазии колебалась от  $42 \pm 1,3$  до  $70 \pm 2,1$  ооцист в поле зрения микроскопа (об.х 8, ок. х 10). Через трое суток после начала лечения в первой группе (лекарственное средство «Депрот-эрин») интенсивность инвазии составила  $35 \pm 0,2$ , а интенсэффективность и экстенсэффективность – 50% и 80% соответственно. Через семь суток интенсивность инвазии равнялась в первой группе  $18 \pm 0,1$ , интенсэффективность и экстенсэффективность лечения 74,3% и 80% соответственно.

Через 14 суток после лечения интенсивность инвазии составила  $5 \pm 0,5$ , а интенсэффективность и экстенсэффективность лечения 92,8% и 90% соответственно.

Во второй группе (препарат сравнения кокцидиовит) интенсивность инвазии на третьи сутки после начала лечения составила  $53 \pm 2,2$ , интенсэффективность и экстенсэффективность - 14,5% и 50% соответственно. Через семь суток интенсивность инвазии равнялась  $38 \pm 1,1$ ,

интенсэфективность - 38,8%, экстенсэфективность - 60%. Через 14 суток интенсивность инвазии была равна  $27 \pm 1,3$  ооцист, а интенсэфективность и экстенсэфективность - 56,5% и 70% соответственно.

В третьей группе, где индюшата получали ампролиум, до лечения интенсивность инвазии составила  $54 \pm 1,3$ , на третьи сутки после лечения -  $47 \pm 1,1$ , интенсэфективность и экстенсэфективность равнялись 13% и 60% соответственно. Через 7 суток после лечения интенсивность инвазии составила  $28 \pm 0,6$ , интенсэфективность - 48,8%, экстенсэфективность - 70%. На 14 сутки после дачи препарата интенсивность инвазии равнялась  $14 \pm 0,3$  ооцист, а интенсэфективность и экстенсэфективность – 74% и 80% соответственно.

В контрольной группе интенсивность эймериозной инвазии в период опыта возросла с  $42 \pm 1,3$  до  $120 \pm 2,2$  в конце опыта.

**Изучение морфологического состава крови у индюшат,  
экспериментально зараженных эймериозом при лечении их  
противопаразитарными препаратами**

Одной из задач наших исследований являлось изучение морфологического состава крови у зараженных эймериозом индюшат при лечении их различными препаратами. Исследования проводили на 40 индюшатах 20 дневного возраста, которые были разделены на 4 группы (по 10 индюшат в каждой).

Через 7 суток после заражения индюшата первой группы получали лекарственное средство «Депрот-эрин» однократно в дозе 30 мг/кг. Второй группе вместе с кормом задавали препарат «Эвей» в дозе 10 мг/кг, третьей группе - ампролиум 30%-ный в дозе 240 мг ДВ на кг корма. Индюшата четвертой группы препарат не получали.

Установлено, что у индюшат, зараженных эймериозом, происходит резкое снижение гематологических показателей в результате подавления защитных механизмов организма. Однако, уже на 14 сутки с начала лечения лекарственным средством «Депрот-эрин» наблюдалось восстановление

фоновых показателей крови. У птиц, леченных препаратами «Эвей» и «Ампролиум», эти показатели восстановились только на 30 сутки с начала лечения.

### **Изучение влияния противопаразитарных препаратов на морфологический состав крови здоровых индюшат**

Изучение влияния антигельминтных препаратов на морфологический состав крови незараженных индюшат проводили на 40 птицах 20-дневного возраста, которых разделили на 4 группы (по 10 индюшат в каждой). В первой группе индюшата получали вместе с кормом лекарственное средство «Депрот-эрин» в дозе 30 мг/кг, второй группе - препарат «Эвей» в дозе 10 мг/кг, третьей группе - ампролиум 30%-ный в дозе 240 мг ДВ на кг корма. Индюшата четвертой группы противопаразитарных препаратов не получали. Исследование крови проводили на 3, 7, 14 и 30 сутки после последней дачи препаратов.

Установлено, что при скармливании здоровым индюшатам лекарственное средство «Депрот-эрин» не происходит достоверных изменений уровня эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, выходящих за пределы физиологической нормы.

### **Производственное испытание лечебной эффективности лекарственного средства «Депрот-эрин» при эймериозе и кишечных нематодозах индеек**

Производственный опыт по изучению кокцидиостатического и нематоцидного эффекта лекарственного средства «Депрот-эрин» был проведен в ОАО «Залесный» РТ на 500 индюшатах 2-х месячного возраста (корпус №4 и №6). При копрологическом исследовании помета птиц установлено, что экстенсинвазированность индюшат эймериозом составляет 40% , при интенсивности инвазии от 3 до 55 ооцист. Видовой состав эймерий был представлен *Eimeria adenoides* и *Eimeria meleagridis*. Кроме ооцист эймерий в пробах помета были выявлены яйца *Ascaridia galli* - 20%.

В корпусе №4, где в исследованных пробах были выявлены ооцисты эймерий , 300 индюшат разместили в 3-х загонах по 100 голов в каждой (2

опытные и одна контрольная). Индюшатам двух опытных групп алиментарно вместе с кормом задавали лекарственное средство «Депрот-эрин» в дозе 30 мг/ кг однократно.

В корпусе №6 в пробах помета были выявлены ооцисты эймерий и яйца *Ascaridia galli*. Интенсивность инвазии аскаридиями варьировала от 2 до 6 яиц в поле зрения микроскопа. Триста индюшат в этом корпусе были размещены в 3-х загонах по 100 голов в каждой. Птицам двух опытных групп алиментарно задавали лекарственное средство «Депрот-эрин» в той же дозе и по той же схеме, как и индюшатам в корпусе №4. Птица контрольной группы антигельминтиков не получали.

Исследования показали, что через 7 суток после лечения экстенсивность лекарственного средства «Депрот-эрин» при эймериозе индюшат составила 88%, а при аскаридиозе - 85%. Интенсивность при этом равнялась 80% и 93% соответственно. Через 15 суток после применения лекарственного средства «Депрот-эрин» экстенсивность при эймериозе составила 96%, а при аскаридиозе - 87%. Показатели интенсивности при этом равнялись 90% и 94% соответственно.

У птиц контрольных групп в обоих корпусах экстенсивность и интенсивность инвазии оставались на высоком уровне.

Было установлено, что лекарственное средство «Депрот-эрин» обладает высокой противопаразитарной эффективностью как на ооцисты эймерий, так и в отношении кишечных нематод *Ascaridia galli*.

#### **Ветеринарно-санитарная оценка мяса индеек после введения лекарственного средства «Депрот-эрин» с кормом**

В опыте использовали 25 индеек в возрасте 90 суток, которые были разделены на две опытные и одну контрольную группы. Лекарственное средство «Депрот-эрин» задавали алиментарно с кормом. Индейки 1 группы получали соединение в дозе 30 мг/кг, во второй - 60 мг/кг, третья группа являлась контрольной. Через трое суток после последнего применения

лекарственного средства индеек убивали и мясо исследовали. Результаты проведенных опытов показали, что мясо индеек опытных групп соответствует ГОСТам 53747-2009 и 7702.1-74. Лекарственное средство «Депрот-эрин» при алиментарном введении не оказывает отрицательного влияния на качество мяса птиц.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Лекарственное средство «Депрот-эрин» при пероральном введении, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76, по своим токсикологическим характеристикам относится к веществам 3 класса опасности со слабовыраженными кумулятивными свойствами. В терапевтической дозе 30 мг на 1 кг массы тела не обладает острой токсичностью, эмбриотоксичностью, аллергенными свойствами и местным раздражающим действием.

2. Из трех противопаразитарных препаратов («Эвей», ампролиум, «Депрот-эрин») наибольшей эффективностью обладает «Депрот-эрин». При однократном применении лекарственного средства «Депрот-эрин» в дозе 30 мг на 1 кг массы тела птицы экстенсивность при эймериозе составила 96%, а интенсивность – 90%, при аскаридозе - 87% и 94% соответственно.

3. У индюшат, инвазированных эймериозом, после введения лекарственного средства «Депрот-эрин» в дозе 30 мг на 1 кг птицы восстановление количества гемоглобина, СОЭ до физиологической нормы происходит на 14 сутки с начала лечения. При скормливании здоровым индюшатам лекарственное средство «Депрот-эрин» не происходит достоверных изменений уровня эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, выходящих за пределы физиологической нормы.

4. После применения лекарственного средства «Депрот-эрин» мясо от индеек по органолептическим, бактериоскопическим и биохимическим показателям не отличается от такового у контрольных аналогов и соответствует ГОСТам 53747-2009 и 7702.1-7.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Гиззатуллина, Р.Р. Изучение кокцидиостатической эффективности препарата «Депрот-эрин» при эймериозе индеек / Р.Р. Гиззатуллина, Н.А. Лутфуллина, М.Х. Лутфуллин, Н.В. Воробьева // Ученые записки КГАВМ. – 2014. - Т. 218. – С. 50-53.\*
2. Гиззатуллина, Р.Р. Сравнительная оценка эффективности различных копрологических методов диагностики эймериоза индеек / Р.Р. Гиззатуллина // Ученые записки КГАВМ. - 2015. – Т. 223. - С. 46-48.\*
3. Гиззатуллина, Р.Р. Распространение паразитозов в хозяйствах по выращиванию индеек / Р.Р. Гиззатуллина, Н.А. Лутфуллина, М.Х. Лутфуллин // Материалы научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». - 2014 . - Вып. - 15. - С. 69-71.\*
4. Гиззатуллина, Р.Р. Усовершенствование копрологической диагностики эймериоза индеек / Р.Р. Гиззатуллина // Сборник трудов Интернет конференции «Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных». - 2013 . - С. 20-22.
5. Гиззатуллина, Р.Р. Определение острой токсичности «Депрот – Эрин» / Р.Р. Гиззатуллина, Р.Р. Гиззатуллин, А.М. Идрисов // Сборник трудов Интернет конференции «Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных». - 2014. - С. 58-60.
6. Гиззатуллина, Р.Р. Ветеринарно-санитарная оценка мяса индеек после дачи препарата «Депрот-эрин» с кормом / Р.Р. Гиззатуллина, М.Х. Лутфуллин // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы морфологии и биотехнологии в животноводстве». - 2015. - С. 246-250.
7. Лутфуллин, М.Х. Результаты изучения эмбриотоксического действия препарата «Депрот-эрин» / М.Х. Лутфуллин, Н.А. Лутфуллина, Р.Р. Гиззатуллина, В.И. Софронов // Eastern European Scientific Journal. - Germany Auris Verlag - 2014. – С. 19-22.

\*- Список статей опубликованных в ВАК