

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ  
АКАДЕМИЯ ИМЕНИ В.Я. ГОРИНА»

На правах рукописи

ЗУЕВ Сергей Николаевич

**ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНИЗМА  
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИЛОЗИНА**

03.03.01. – физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель  
доктор биологических наук  
Кулаченко Владимир Петрович

Белгород 2014 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1. Обзор литературы.....	7
1.1. Общая неспецифическая резистентность животных и ее роль в возникновении патологии животных .....	7
1.2. Средства и методы регуляции общей неспецифической резистентности .....	10
1.3. Соединения тилозина в регуляции неспецифической резистентности .....	32
1.3.1. Получение, строение, состав и физико-химические свойства тилозинсодержащих соединений .....	32
1.3.2. Физиолого-биохимическое действие соединений тилозина ...	37
2. Материал и методы исследований.....	40
2.1. Объект исследований, схемы и условия проведения опытов.....	40
2.2. Используемые в научно-производственных опытах препараты...	44
3. Результаты собственных исследований.....	47
3.1. Физиолого-биохимические показатели организма поросят и овец при технологическом стрессе.....	47
3.2. Физиолого-биохимическое действие тилозина и фразидина.....	52
3.2.1. Влияние на систему крови и на биохимический состав органов и тканей основных физиологических систем животных ...	52
3.2.2. Влияние соединений тилозина на морфогистологические показатели органов и тканей основных физиологических систем животных .....	66
3.3. Физиолого-биохимическое действие химически модифицированных соединений тилозина.....	67
3.3.1. Влияние на систему крови животных.....	68
3.3.2. Влияние соединений тилозина на основные физиологические системы .....	71

3.3.3. Влияние соединений тилозина на морфогистологические структуры органов и тканей основных физиологических систем организма животных .....	83
4. Особенности поступления, распределения и элиминации соединений тилозина в органах и тканях основных физиологических систем животных.....	86
5. Безопасность использования соединений тилозина.....	92
5.1 Общее действие соединений тилозина и пищевая безопасность...	92
5.1. 1. Для организма свиней.....	96
5.1.2. Влияние на качество свиноводческой продукции.....	97
5.2 Влияние на элементы биогеоценотических структур.....	100
Обсуждение полученных результатов.....	102
Заключение.....	112
Список сокращений.....	114
Библиографический список.....	115
Список иллюстративного материала .....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### 1. Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Основой успешного развития животноводства является продуктивное здоровье животных. Вместе с тем, промышленные методы ведения хозяйства неизбежно сопровождаются стрессорными ситуациями различного происхождения. Кроме того, среда обитания животных на крупных фермах и комплексах характеризуется большой их концентрацией на малых площадях, круглогодичным стойловым содержанием, иногда с полной изоляцией от внешней среды, что не всегда соответствует биологическим потребностям организма.

В научной литературе имеются данные, указывающие на возможность повышения естественной резистентности и снижения стрессовой нагрузки на организм животных путем целенаправленного применения некоторых фармакологических препаратов - адаптогенов, особенно природного происхождения (В.Д. Соколов, 1986; А.Г. Шахов, 2012).

Вместе с тем, до сих пор теоретические основы механизма их действия на организм молодняка сельскохозяйственных животных при различных условиях использования недостаточно изучены, мало рекомендаций по применению других биологических и химических веществ в качестве адаптогенов.

Поэтому дальнейшее изучение различных соединений и степени их влияния на показатели общей неспецифической резистентности является актуальной проблемой.

Перспективными, исходя из строения, состава и конструкции, для дальнейших разработок в этом направлении являются соединения тилозина, к которым относятся различные его соли (тарtrat, фосфат, адипинат), высокоактивный фразизин-40(50) и пролонгированная форма политилозинкарбоксилат.

Поэтому, нами были запланированы и проведены исследования по изучению влияния различных соединений тилозина на основные физиолого-

биохимические показатели организма сельскохозяйственных животных, определяющие, в том числе, и его общую неспецифическую резистентность.

### **Цели и задачи исследований.**

Целью исследований было проведение мониторинга физиолого-биохимических изменений в организме сельскохозяйственных животных при использовании соединений тилозина, определение основных показателей общей неспецифической резистентности при применении пролонгированных и технических его форм, а также изучение его безопасности для животных на различных биологических уровнях: биохимическом, гистоморфологическом, физиологическом.

Для достижения цели поставлены задачи:

- 1) Изучить гематологические показатели животных при технологических стрессах и использовании соединений тилозина.
- 2) Исследовать основные функции физиологических систем при использовании соединений тилозина.
- 3) Дать физиолого-биохимическое обоснование безопасности использования соединений тилозина в животноводстве.

**Научная новизна работы.** Впервые изучены биохимические, морфологические, клеточные и физиологические показатели общей неспецифической резистентности организма животных, доказана физиолого-биохимическая и пищевая безопасность использования соединений тилозина.

Научная новизна подтверждена патентом на изобретение №2412702.

### **Отличие исследований от других авторов.**

Дано физиолого-биохимическое обоснование механизмов повышения показателей общей неспецифической резистентности и безопасности использования тилозина исходя из его структурной формулы, биохимического состава и действия.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты проведенных исследований дополняют и расширяют существующие представления о механизмах регуляции общей неспецифической резистентности животных на биохимическом, морфологическом, клеточном и физиологическом уровнях. Предложенные производству способы восстановления и повышения общей неспецифической резистентности при различных технологиях содержания животных позволяют повысить сохранность и продуктивность в животноводстве.

**Положения, выносимые на защиту;**

- тилозин и препараты на его основе (фрадизины) в предлагаемых дозах проявляют адаптогенные свойства;
- сохраняют и повышают естественную резистентность поросят и ягнят;
- положительно влияют на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта;
- не проявляют тератогенного и эмбриотоксического действия во внутриутробный и лактационный периоды онтогенеза;
- накапливаются в разных органах в разных концентрациях и выводятся с разной скоростью;
- положительно изменяют химический состав мышц цыплят и яиц кур-несушек;
- стимулируют дыхательную и защитную функции крови подопытных животных.

**Апробация работы.** Материалы работы были представлены на ежегодных международных научно-производственных конференциях Белгородской ГСХА «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения», 2010 - 2013 годы. Материалы работы были отмечены 1 местом в конкурсе «Умник».

## **1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Общая неспецифическая резистентность животных и ее роль в возникновении патологии животных**

Нарушение технологии кормления и содержания, неудовлетворительная экологическая ситуация, различные внутренние болезни (С.Р. Мелешкина, 1996г), воздействие других стрессоров на животных сопровождаются угнетением естественной резистентности и иммунной системы организма, эффективности специфической и неспецифической профилактики инфекционных болезней и ведут к развитию патологии.

В связи с этим наблюдается стабильно высокая заболеваемость у взрослых и молодняка сельскохозяйственных животных, наносящая большой экономический ущерб.

В настоящее время большое внимание уделяется оценке состояния иммунной системы и естественной резистентности, причинам возникновения врожденных и приобретенных иммунодефицитов, роли иммунной системы в профилактике ряда болезней животных (В.М. Земсков, 1984; А.К. Гулянский, 2000 г.), методам и средствам иммунокоррекции с целью эффективного проведения профилактических и лечебных мероприятий, способствующих интенсификации производства и улучшению качества продукции.

Большое внимание отводится технологическим факторам, снижающим резистентность животных. По данным В.С. Бузламы с соавторами (1990 г.) наиболее восприимчивы молодые, племенные и высокопродуктивные животные, среди видов животных: птица, затем свиньи и крупный рогатый скот.

Широкое распространение имеет снижение резистентности, возникающее при отъеме, перегруппировках и перемещениях, транспортировке, вакцинациях, смене обслуживающего персонала и

технологических приемах, зооветманипуляциях, недостаточной физической активности и подвижности животных, комплексном воздействии перечисленных и других факторов.

Считается, что ряд заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных также сопровождается снижением основных показателей общей неспецифической резистентности (Б.М.Емельянов, 1972, А.В. Жаров, 1995г).

По данным В.С. Бузламы с соавторами (1990 г) снижение резистентности сельскохозяйственных животных наносит существенный ущерб экономике производства продуктов животноводства на промышленной основе. Он складывается из ухудшения здоровья, уменьшения продуктивности всех видов и возрастных групп сельскохозяйственных животных, снижения плодовитости и ухудшения качества продукции.

В связи с этим, по мнению В.С. Бузламы с соавторами (1990 г), большое значение имеет тестирование и прогнозирование резистентности, определение уровня и мобильности общей неспецифической резистентности организма сельскохозяйственных животных. Оценка стресс-чувствительности, особенно, необходима на селекционных станциях, в племенных хозяйствах, на конных заводах и других предприятиях у особо ценных животных. Ее выявляют различными методами функциональных нагрузок на организм: нагрузка адренкортикотропным гормоном-АКТГ (проба Торна), адреналином, галотаном, эмоциональная нагрузка.

По данным Морозовой В.П. (1983,1986г), Зуева Н.П. с соавторами (1991, 1998 г.), Шахова А.Г. с соавторами (2012 г.), Петрова Р.В. (1987 г.) и Земскова А. (2001 г.) важное значение при оценке состояния иммунитета животных имеют иммунологические и биохимические методы исследования различных биологических жидкостей и сред на такие показатели, как общий белок, содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и молозиве, определение активности гаммаглутамилтрансферазы, количества лейкоцитов и их опсоно-фагоцитарной реакции, содержание интерферона и интенсивности абсорбции иммуноглобулинов молозива из пищеварительного тракта молодняка в кровь.



Важную роль в возникновении гастроэнтеритов и пневмоний молодняка играют нарушения состава нормальной микрофлоры в желудочно-кишечном и респираторном трактах, и как следствие этого, общей резистентности и иммунологической реактивности организма.

Таким образом, уровень общей неспецифической резистентности, особенно молодняка сельскохозяйственных животных, играет решающую роль в сохранности животных и повышения ее продуктивности. В связи с этим, возникает необходимость осуществления контроля ее формирования и коррекции (А.Г. Шахов с соавторами, 2012 г.).

## **1.2. Средства и методы регуляции неспецифической резистентности**

К методам и средствам повышения общей неспецифической резистентности сельскохозяйственных животных по данным Черного Н.В. (1983 г.) и Шахова А.Г. с соавторами (2012 г.) относятся хозяйственно-зоотехнические мероприятия, которые включают: соблюдение технологии содержания и кормления животных, прием и транспортировка новорожденного молодняка, соблюдение технологии выпойки молозива, гигиена содержания телят, а также специальные ветеринарные мероприятия, состоящие из диагностики, профилактики и лечения при заболеваниях молочной железы маточного поголовья животных, повышение уровня специфических антител в молозиве и молоке, соблюдение современных технологических и ветеринарно-санитарных мероприятий при проведении опоросов и отелов. Комплексный характер необходимых мероприятий подтвержден и другими исследователями (Н.П.Зуев с соавторами, 1998г.).

К средствам и методам регуляции неспецифической резистентности относится неспецифическая стимулирующая терапия.

По данным Селисского А.Б. (1955 г) к неспецифической стимулирующей терапии относят все методы лечения, в механизме действия которых ведущим является стимуляция защитной, трофической и пластической функций организма.

В группу стимулирующей терапии, по его мнению, включают: тканевую терапию, аутогемотерапию, лечение антиретрикулярной цитотоксической сывороткой (АЦС) Богомольца, лизатами Тушнова, антисептиком-стимулятором Дорохова (АСД), переливание гетерогенной крови, серотерапию, поли- и гамма-глобулинотерапию и др.

Большой удельный вес среди методов повышения общей неспецифической резистентности, по его мнению, отводится введению протеина — парентеральное введение в организм с лечебной целью

различных белковых веществ: сыворотки крови или крови самого больного либо других животных. В зависимости от употребляемого белкового препарата различают серотерапию, аутогемотерапию, изо – или гетерогемотерапию. Принцип протеинотерапии лежит в основе более сложных по механизму действия методов лечения, а именно гистоллизатотерапии, цитотоксинотерапии, тканевой терапии.

В организме одновременно с постоянным синтезом новых белковых молекулярных комплексов и белковых мицелл непрерывно происходят процессы паранекроза — денатурации белка, который частью распадается, частью восстанавливается в виде новых молекулярных комплексов, приобретающих иное функциональное значение(А.Б. Селицкий,1955). В одних случаях эти комплексы являются катализаторами, в других - служат передатчиками нервного возбуждения, в третьих - участвуют в процессах проницаемости, набухаемости тканей и т. д. Продукты обмена частью выделяются из организма без изменений, частью вновь взаимодействуют с белками и другими соединениями с образованием новых биохимических комплексов, обладающих большой активностью. Установлено, что все известные ферменты являются белками, причем не весь белок в целом, а определенные комбинации аминокислот выполняют каталитические функции, чрезвычайно ускоряющие обменные реакции. Участие продуктов распада белка в синтезе ферментов — одна из существенных сторон механизма стимулирующего действия.

Особую роль в стимуляции жизненных функций организма играют комплексы аминокислот - пептиды. Многие из них сами по себе представляют биологически активные вещества - серотонин, ангиотензин, брадикинин, энкефалин и пр., другие в виде готовых блоков включаются в состав ферментов, гормонов и прочих биокатализаторов. В настоящее время выделено около 2 тыс. биологически активных веществ.

Кроме высокомолекулярных веществ белкового происхождения, стимулирующими свойствами обладают и другие продукты обмена:

углекислота (на дыхательный центр), мочевины (на почки).

Направление и активность обмена веществ находятся под контролем центральной нервной системы и зависят от влияния раздражителей на экстеро – или интерорецепторы при непосредственном участии эндокринного аппарата. При этом приводятся в действие сложные рефлекторные механизмы, отвечающие видовым и индивидуальным особенностям организма. Не вызывает сомнения, что молодой организм иначе реагирует на одинаковую дозу продуктов диссимиляции, чем старый. Меняющиеся условия существования отражаются на обмене веществ: он усиливается или ослабевает, преобладает либо ассимиляция, либо диссимиляция и, следовательно, изменяется соответственно стимулирующая роль продуктов расщепления белка ( А. Б. Селицкий, 1955).

При парентеральном введении белки, расщепляясь, образуют биологически активные вещества, которые влияют на физико-химические процессы в клетках и тканях и вызывают изменения реактивной способности нервной системы организма. Они могут оказаться благоприятными или неблагоприятными в зависимости от свойств примененного препарата, его дозы, способа введения, от состояния организма больного, характера его реактивности.

В действии любого белкового препарата, введенного парентерально в лечебной дозе, наблюдают две фазы: первичную - реактивную и последующую - восстановительную, или терапевтическую. Первая характеризуется местной, общей и очаговой реакциями, временным ухудшением состояния больного, повышением температуры его тела, обострением процесса в очаге воспаления, воспалительной реакцией на месте введения препарата под кожу или внутримышечно. Температурная реакция достигает максимума через 6–10 ч и обычно продолжается не более суток. Под влиянием продуктов распада белка на нервную систему повышается кровяное давление, усиливается выведение почками азотистых веществ, прекращаются спастические сокращения желудочно-кишечного тракта. Во

второй фазе исчезает реакция на месте введения препарата, нормализуется температура, ускоряется рассасывание воспалительных продуктов в очаге воспаления и он ликвидируется. В случае введения слишком большой дозы белкового препарата и резкого понижения реактивности организма может наступить нарастающее угнетение центральной нервной системы, сильное расстройство дыхания и кровообращения. Поэтому, назначая протеинотерапию, нужно строго учитывать состояние больного организма; его особенность, характер патологического процесса и в соответствии с этим решать вопрос о целесообразности протеинотерапии и дозировке препарата.

Протеинотерапия наиболее эффективна в случаях локализованного проявления инфекции, например при фурункулезе, флегмоне, абсцессе: плевритах, метритах, артритах подострых и хронических заболеваниях кожи (экземе и др.). До некоторой степени протеинотерапия может оказаться успешной при подострых формах крупозной и катаральной пневмонии. Ввиду того, что белковые препараты при внутривенной инъекции способны вызвать бурную реакцию организма, их обычно вводят, за исключением переливаемой крови, подкожно (А. Б. Селицкий, 1955).

Неспецифическая протеинотерапия противопоказана при обостренных хронических инфекциях, например при активном туберкулезе легких, расстройствах сердечной компенсации, воспалении почек, болезни печени, полном истощении организма (кахексии). С большой осторожностью ее следует применять при артериосклерозе, гипертонии, пороках сердца, явлениях аллергии. Для целей неспецифической протеинотерапии (серотерапии) можно использовать сыворотку крови здоровых животных, в том числе и иммунные: противорожистую, противочумную, противосибирязвенную и др. Истечение срока годности иммунных сывороток не снижает их ценности в качестве средств неспецифической протеинотерапии, но они должны быть доброкачественными. Ориентировочно дозы сыворотки крови для подкожного введения лошадям и крупному рогатому скоту составляют 25—50 мл. Курс лечения – 2-3

инъекции с промежутком в 2-3 сут. В начале назначают минимальные дозы, которые при каждом последующем впрыскивании увеличивают на 10—15 мл. Вводят их подкожно в средней трети шеи.

Установлена лечебная и профилактическая эффективность при иммунодефицитах молодняка неспецифического гаммаглобулина. Препарат рекомендуется вводить в форме 10 %-ного водного раствора внутримышечно (телятам в дозе 10-15 мл) однократно или повторно через 4—5 дней. К средствам стимуляции основных показателей общей неспецифической резистентности следует отнести также гемотрансфузии, введение гомологичных протеинов и других белковых препаратов, некоторых гормональных средств и препаратов, повышающих температуру тела.

Важное место среди методов повышения резистентности животных следует отнести переливанию крови, которое наряду с общестимулирующим, гемостатическим, дезинтоксикационным свойствами обладает и выраженным иммунобиологическим действием. Иммунобиологическая стимуляция проявляется в усиленном образовании антител и возрастании фагоцитарной активности лейкоцитов, регистрируемых в ближайшие сроки после переливания. Гемотрансфузии особенно показаны при лечении гнойно-септических осложнений ран и заболеваний, а также в комплексной терапии тяжело протекающих местных гнойных процессов (флегмона, остеомиелит, злокачественный карбункул), в частности при сопутствующих заболеваниях сосудов, а также сахарном диабете, эндокринопатиях (Н.П.Зуев с соавторами, 2012г).

Выраженный положительный эффект дают повторные переливания свежей донорской крови в дозе 250 мл и с интервалом в 4-6 дней, всего на курс лечения назначают 4-5 переливаний. При анемии, возникающей в результате гнойных заболеваний, параллельно с введением стимуляторов кроветворения (гемостимулин, ферковен) целесообразно переливать кровь или эритроцитарную взвесь по следующей схеме: при концентрации

гемоглобина 45 г/л и ниже - по 500 мл в первые 3 дня, а затем через день до улучшения показателей крови; при содержании гемоглобина 60 г/л - по 250 мл через 1 день 3-5 раз; при анемии более легкой степени (75 г/л гемоглобина и выше) можно ограничиться применением стимуляторов кроветворения в течение 10-15 дней. При тяжелом состоянии больных, а также в случаях малой эффективности от введения консервированной крови при лечении гнойносептических процессов, не поддающихся другим терапевтическим методам, показаны прямые переливания крови в дозе 350- 500 мл. Переливают обычно одногруппную кровь или кровь первой группы. Вводится крови от 100 до 400 мл. Промежутки между сеансами переливаний 5-10 дней. Дозы вводимой крови постепенно увеличивают. На курс лечения 3-7 переливаний. Для учета белковой совместимости следует начинать с введения малых количеств крови, небольшими порциями (по 25 мл) с промежутками в несколько минут. Показателями белковой несовместимости являются учащение пульса, учащенное поверхностное дыхание, спазмы сосудов (резкое побледнение), тошнота, иногда рвота. При подозрении на белковую несовместимость следует немедленно прекратить переливание. Во время переливаний все время контролировать состояние больного. Вместо крови можно вводить эритроцитарную массу, плазму или сыворотку (М.В. Плахотин, 1977).

Противопоказания к переливанию крови, плазмы и сыворотки (инструкция Министерства здравоохранения СССР от 12. IX 1947 г.): являются органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы с выраженными признаками декомпенсации; эндокардит, генерализованный тромбофлебит; острый нефрит, гипертоническая форма хронического нефрита, амилоид почек и нефросклероз; острые гепатиты (паренхиматозная желтуха) и гемолитическая желтуха (переливания сыворотки при острых гепатитах допустимы); бронхиальная астма, отек Квинке.

Не следует переливать кровь очень тяжело больным, длительно болеющим с наличием клинически выраженных изменений со стороны

жизненно важных органов: сердечно-сосудистой системы, печени, почек (особенно больным, находящимся в состоянии агонии); при кровоизлияниях в мозг; при тяжелых сотрясениях мозга.

Кроме того, для стимулирования функции кроветворных органов и иммунитета, физиологической системы соединительной ткани, активации регенеративных процессов рекомендуется и показана аутогемотрансфузия.

Рекомендуется проводить не менее двух аутогемотрансфузий с перерывом 7 дней.

Переливание гетерогенной крови применяют для стимуляции иммунобиологических и регенеративных процессов, улучшения эритропоэза и остановки кровотечения.

Вместе с тем, при гетерогемотрансфузии существует опасность развития сильного коллоидноклазического шока. Поэтому гетерогенную кровь переливают небольшими дозами, лучше капельным способом или после предварительного (за 30 минут) введения в кровь 0,5%-ного раствора новокаина из расчета 0,25 мл на 1 кг массы тела (М.В. Плахотин, 1977).

При снижении уровня циркулирующего белка и альбуминов показано переливание препаратов плазмы, альбумина, а затем аминокислот. Эффективное влияние на восстановление белковых фракций и онкотическое давление крови оказывает переливание сухой плазмы. При этом дезинтоксикационный эффект усиливается при включении в состав инфузионной терапии от 200 до 800 мл реополиглокина либо гемодеза (неокомпенсана).

Гемотерапия – метод терапии, предусматривающий внутримышечное или подкожное введение крови с целью повышения основных показателей общей неспецифической резистентности сельскохозяйственных животных. Выделяют три вида гемотерапии: аутогемотерапию – введение животному собственной крови, изогемотерапию – введение крови животным того же вида и гетерогемотерапию – введение крови животных другого вида (Н.П. Зуев с соавторами, 2012).



Аутогемотерапия и гетерогемотерапия являются особым видом тканевой терапии. Доказано, что подкожное введение крови стимулирует через нервную систему РЭС, защитно-приспособительные реакции, иммуногенез, кроветворение и другие функции организма.

Показаниями к применению аутогемо- и гетеротерапии служат кожные болезни (фурункулез, дерматиты, экземы), длительно не заживающие язвы, раны, хронические воспалительные процессы в лёгких, пролифераты, заболевания роговицы, сосудистого тракта, внутренних сред глаза и др.

Аутогемотерапия противопоказана при острых генерализованных заболеваниях, органических поражениях сердца, печени, почек с клиническими нарушениями их функции. Для аутогемотерапии кровь берут у коров, мелкого рогатого скота из яремной вены, у свиней – из венозного синуса, хвоста, ушных вен, у собак – из подкожной вены предплечья.

Аутогемотерапию применяют при подостро- и хронически протекающих и локализованных процессах (фурункулезах, дерматитах, мышечном и суставном ревматизме, задержании последа, эндометрите, актиномикозе, гнойно-некротических процессах в области холки, флегмонах, пневмониях, плевритах, гастроэнтеритах, мыте, чуме собак) (Н.П.Зуев с соавторами, 2012г).

Полученную такими методами кровь инъецируют под кожу в области шеи, внутренней поверхности бедра (мелкие животные) в заушной области (свиньи) или внутримышечно в области подгрудка и внутренней поверхности бедра. При введении больших доз кровь вводится в разных точках, в маленьких – в одной. Место инъекции предварительно обрабатывается этиловым спиртом, йодом (5%), 10% спиртовым раствором формалина.

Крупным животным вводят 50 мл. Терапию начинают с небольших доз в пределах 25 мл, увеличивая их с каждой новой инъекцией на 15 – 20 мл (телятам 0,1 – 0,2 мл/кг массы тела). Курс лечения 4 – 5 инъекций через 2 – 3 суток. Инъекции аутокрови рекомендуется проводить в смеси с равным количеством 4% р-ра новокаина, сохраняя рекомендуемые выше дозы, что

позволяет снимать реактивные явления первого периода после введения крови.

При применении изогемотерапии и гетерогемотерапии с целью предупреждения анафилаксии (при повторных введениях крови) кровь обрабатывают 1% раствором хлорамина (1 часть раствора и 3 части крови).

В практической ветеринарии существуют различные варианты применения выдержанной крови, эффект применения которой, вследствие явлений аутолиза, происходящих в ней, значительно выше. Существуют различные способы консервирования крови, некоторые рецепты которой будут указаны ниже, но сущность которых сводится к ее консервированию антикоагулянтами и хранении ее в различных температурных режимах различное количество времени.

Из крови животных возможно получение и применение с профилактической и лечебной целями сыворотки, поли- и гамма-глобулинов.

Серотерапия – введение подкожно или внутримышечно с профилактической и лечебной целью сыворотки крови, взятой у здоровых животных или реконвалесцентов.

Стимулирующее неспецифическое действие на организм животного в данном случае оказывают многочисленные биологически активные вещества, содержащиеся в сыворотке: альбумины, альфа-, бета-, гамма-глобулины, аминокислоты, витамины, минеральные вещества, ферменты, гормоны, а также образующиеся в результате расщепления в организме многочисленные биологически активные биохимические комплексы.

При введении сыворотки, также как и при введении в организм крови, выделяют два периода ответной реакции организма. В первый период на месте инъекции обнаруживается воспалительная реакция, обостряется процесс в имеющемся очаге воспаления, в крови животного отмечается умеренный лейкоцитоз, повышается общая реактивность организма, обостряются рефлексы, возможно повышение температуры тела, наступает возбуждение.

Вслед за этим, вышеуказанные процессы сглаживаются, наступает выздоровление животного.

Однако, неспецифическое действие гемотерапии более широкое, чем серотерапии (М.И. Немченко,1989г); кроме действия (расщепления) высокомолекулярных продуктов расщепления белка сыворотки крови, при гемотерапии стабилизирующее действие на организм оказывают продукты аутолиза фибрина, эритроцитов и лейкоцитов и как следствие этого более значительная активизация гемопоэза, фагоцитарной активности нейтрофилов, общей неспецифической резистентности организма к различным желудочно-кишечным и респираторным болезням особенно молодняка сельскохозяйственных животных (М.В.Плахотин,1977).

Чтобы избежать развития отрицательной фазы М. Заяц предлагает добавлять к вводимой крови равное количество 0,25% раствора новокаина и применять аутокровь, начиная с малых доз и постепенно увеличивать их. Минимальная доза крови крупному рогатому скоту и лошадям – 25 – 30 мл, конечная 150 – 200, телятам, жеребятam до года, крупным свиньям – начальная доза 10 – 15 мл, конечная – 40 – 60 мл. Гетерогенную кровь применяют в меньших дозах.

Вводят кровь с интервалом в 3 – 5 дней. Каждую последующую дозу крови увеличивают в 1,5 – 2 раза, подряд делают 3- 4 инъекции, затем через 5 дней повторяют, но в убывающей дозировке. Считается, что, после внутримышечных инъекций среднесуточный прирост живой массы у поросят, которым внутримышечно вводили консервированную кровь увеличивался на 12 – 15%.

Этот простой, доступный метод может быть рекомендован в условиях свиноводческих хозяйств.

Местное применение крови в форме гемоповязки применяют при длительно незаживающих ранах, гранулирующих ожогах и язвах, после тщательно проведенного антисептического туалета кожи вокруг упомянутых тканевых дефектов и удаления из них гнойно-некротических масс. Для

антисептизации раневых и язвенных поверхностей используют раствор фурацилина 1:5000, лучше 2%-ный раствор хлорацита, либо хлорамина. Тампонами, пропитанными этими растворами, тщательно протирают раневые или язвенные поверхности, затем накладывают гемоповязку. С этой целью берут кровь от данного или любого другого здорового животного, обильно смачивают ею стерильные салфетки, сложенные в 4 – 5 слоев и накладывают их на рану. Повязки меняют через день. По В.В. Ворникову, целесообразно сочетать гемоповязки с коротким новокаиновым блоком, что ускоряет заживление ран (Н.П.Зуев с соавторами, 2012г).

В качестве гемотрансфузионных средств при профилактике и лечении желудочно-кишечных болезней новорожденных телят используют глюкозо-цитратную кровь и аллогенную сыворотку крови коров.

Кровь от коров-доноров берут при помощи системы «игла-резиновый шланг - стеклянная трубка» в следующем порядке: кровопускательной иглой производят пункцию яремной вены донора, стеклянной трубкой прорывают второй слой пергаментной бумаги стеклянного сосуда (первый слой перед этим отворачивается), и заполняется сосуд кровью. Перед этим стенки сосуда увлажняют жидкостью с гемостатиком (гепарин, цитрат натрия). Вслед за этим кровь центрифугируют для отделения морфологической части, из полученной плазмы удаляют фибрин при помощи кальция хлорида (М.В.Плахотин, 1977г).

После этого в сыворотку добавляют тилозина тартрат или фармазин в конечной концентрации 10 – 20 мг/мл и расфасовывают с соблюдением стерильности во флаконы емкостью 0,25 – 0,5 л. Перед этим сыворотка контролируется на стерильность, активность и безвредность. Флаконы закрывают стерильными пробками, закатывают алюминиевой фольгой или заливают мастикой.

Для стимуляции общей неспецифической резистентности существуют рекомендации по использованию других препаратов крови, в том числе альбуминов (Н.П.Зуев с соавторами 2012г).

Альбумины – низкомолекулярные белки, которые на 80% обеспечивают коллоидно-осмотическое давление плазмы крови.

Взаимодействие сывороточного альбумина со свободными жирными кислотами предохраняет организм от токсического влияния последних.

Кроме того, альбумины способны комплексоваться с различными медикаментозными средствами и тем самым транспортировать их к различным тканям и органам. Это свойство альбумина использовано при создании нового комплексного препарата феральбин, состоящего из сывороточного альбумина и железа (Л.И. Косинов, 1990г).

Препарат представляет собой жидкость бурого цвета со специфическим запахом, расфасованный во флаконах, вместимостью 100 и 200 мл.

Лекарство способно повышать неспецифическую резистентность организма, стимулирует гемопоэз и иммуногенез, стабилизирует уровень железа в организме, профилактирует желудочно-кишечные болезни, не обладает аллергическими, местнораздражающими, тератогенными свойствами, не оказывает отрицательного влияния на кровь, функции почек и пищеварения.

Для стимуляции общей неспецифической резистентности существуют рекомендации по использованию других препаратов крови, в том числе порошка из крови и гемохлора по Симбирцеву (Н.П.Зуев с соавторами 2012г).

Таким образом, препараты крови, благодаря своему широкому и общеукрепляющему воздействию на организм животных, относительной простотой в технологии получения, возможностью приготовления их непосредственно в хозяйстве заслуживают более углублённого изучения их студентами и практиками.

Большое значение в профилактике иммунодефицитов и стимуляции основных показателей общей неспецифической резистентности имеет фармакотерапия и фармакопрофилактика. Так по данным Бузламы В.С. с соавторами (1983,1989) иммуномодулирующими свойствами обладают препараты элеутерококка, золотого корня, лимонника, заманихи, витаминов с

адаптогенным действием, таких как, аскорбиновая кислота, пангамат кальция, нуклеиновые кислоты, оротат натрия.

Определенной эффективностью обладают такие препараты, как фенибут, кватерин, синтетические средства дибазол и димедазол.

Для профилактики и коррекции последствий стресса Соколов В.Д. с соавторами (1989) рекомендуют к использованию в животноводстве ряд таких фармакологических препаратов, как: сибазон (седуксен), феназепам, нозепам, тазепам, оксазепам, мепазам, аминазин, галоперидол; производные бензодиазепа: хлзенид (элениум), производное дифенилметан, амизил, натрия бромид, агарово-тканевый препарат, крезацин, фенилгидразин, этимизол, эндогенные опиаты, а также антистрессовые средства, представляющие собой смеси нейрорептиков, транквилизаторов, препаратов, активизирующих обмен веществ и антибиотиков, фразизин (Н.И.Леонов, 1962; К.Т. Мамедов, Н.П. Зуев, 1997), другие биологически активные вещества (Т.А. Казначеева (1990; Н.И. Кузнецов, 1981; В.Д. Кабанов, 1983), микроэлементы (Д.П. Иванов, 1983).

Существуют различные рекомендации по стимуляции общей неспецифической резистентности (А.Г. Шахов, 1976;1980;1981; А.М. Смирнов 1980; 1985;), в том числе нуклеином натрия (Н.Г. Жмуров, 1986), различными составляющими бактерий (М.А. Антюков, 1984г; К.И.А.Курбанов,1984;), дано исчерпывающее обоснование и технология использования фумаровой кислоты (Б.Т.Артемов, 1986 г; В.С. Бузлама, 1980, 1983, 1986, 1987, 1989), а также различных веществ растительного и животного происхождения (В.П. Добрица, 2001г.), микроэлементов, ферментов, биостимуляторов и витаминов (С.И.Плященко, 1965г.; П.Д. Евдокимов, 1974г.; Ю.Н. Кондратьев, 1981г.; В.С.Бузлама,1983г.), технических форм антибактериальных препаратов (Н.П.Зуев с соавторами, 2003г), различных соединений липоевой кислоты (Н.И. Кузнецов,1990;1992;1996; А.Г. Нежданов, 1991г.), иммуноглобулинов и сыворотки крови (А.П.Простяков, 1983г., М.И. Немченко, 1989г., И.М. Магомедов.,1999г;), а также интерферонов (О.Я. Карась,1989г), биологически активных веществ эмбриональной ткани птиц семейства

куриных (В.И. Масичева, 1997г.), поверхностно-активных веществ (С.А. Староверов, 2003г.), специально подготовленных для этой цели премиксов и лечебных комбикормов(М.К. Ступак, 1987г.).

С целью повышения основных показателей общей неспецифической резистентности рекомендованы также методы «раздражения». Лечение «раздражением» основано на процессе торможения коры полушарий мозга. К методам лечения «раздражением» относятся тканевая терапия, гемотерапия, лечение лимфой, кислородом и др.

Тканевая терапия, предложенная академиком Филатовым В.П. (1933 г), основана на образовании в животных и растительных тканях, отделенных от организма, биогенных стимуляторов, способных активизировать жизненные процессы при введении их под кожу человека (подсадка). Вводятся животные ткани (роговица, стекловидное тело и др.) или растительные (экстракт алоэ, подорожника и т. д.). Рекомендуются также сочетать введение тканей с органотерапией и производить подсадку половых желез, селезенки или других органов. Сюда же относится предложение вводить подкожно экстракт плаценты. Жидкости, приготовленные из бычьих глаз, экстракт плаценты, экстракт из консервированных листьев алоэ выпускаются в ампулах для подкожных инъекций. Результаты лечения заболеваний кожи по методу тканевой терапии самые разноречивые; стандартные препараты и четкие показания пока отсутствуют.

Из животных тканей для приготовления тканевых препаратов чаще используют: кожу, селезенку, печень, плаценту, семенники, стекловидное тело, кровь и др.; из растительных тканей – листья алоэ, подорожника, морковную и свекольную ботву. Ткани берут сразу же после убоя животного.

В основе метода тканевой терапии лежит учение о биогенных стимуляторах. Последние образуются как в тканях, отделенных от организма, так и в целостном организме при воздействии на них неблагоприятных

внешних или внутренних факторов. К неблагоприятным факторам, способствующим образованию биогенных стимуляторов в тканях, отделенных от организма, относится сохранение животных тканей на холоде (2 – 4°С), а растительных – в темноте (М.В. Плахотин,1977)..

Лимфотерапия. Лимфа для лечебных целей получается из грудного лимфатического протока собак и соответствующим образом обрабатывается (пастеризуется). Вводится подкожно по 0,1-1 мл в концентрации 1-10 проц. в физиологическом растворе один раз в 5-7 дней. Курс лечения лимфой 12—25 инъекций (М.В. Плахотин ,1977)..

Лимфа стимулирует центральную нервную систему, мобилизует лимфогистиоцитарные элементы. Применяется при туберкулезе кожи (см. волчанку туберкулезную).

Оксигенотерапия. Лечение кислородом путем вдвухания его под кожу относится к методам лечения «раздражением». Показаниями для такого лечения являются хронические рецидивирующие фурункулы, гидрадениты, красный плоский лишай, трофические язвы и келоиды. Метод заключается во вдвуханиях под кожу кислорода, преимущественно в область спины или под очаг поражения. Для вдвухания кислорода под кожу предложено много приборов. Кислород может вводиться с помощью аппарата Боброва, аппарата для наложения пневмоторакса или простого прибора со шприцем Жане. Этот прибор составляется из шприца Жане, соединенного с помощью резиновой трубки со стеклянным тройником, один отросток которого соединен с кислородной подушкой, другой-с полый иглой (третий отросток — со шприцем). Перед иглой помещается стерильный ватный фильтр в стеклянной трубке (М.В.Плахотин,1977)..

Лактотерапия. Лечение внутримышечными инъекциями молока относится к неспецифическим методам лечения «раздражением». Свежепрокипяченное нежирное молоко вводится внутримышечно от 3 до 8 мл с интервалами между инъекциями и постепенном увеличении разовой дозы молока, в зависимости от реакции больного на инъекции, примерно два



раза в неделю. Лактотерапия применяется в последнее время относительно редко; показаниями для этого метода терапии являются хроническая пиодермия, рецидивирующая рожа и др.; является вспомогательным методом там, где другие методы самостоятельно не достигают цели (М.В. Плахотин, 1977г).

Прибегать к лактотерапии следует крайне осторожно, так как инъекции молока вызывают нередко бурную общую реакцию и имеется опасность анафилактического шока. Противопоказаниями для лактотерапии являются: туберкулез, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Иммунная система организма так же, как нервная, эндокринная и другие системы, имеет важное значение в поддержании здоровья и продуктивности животных. Расстройство функции иммунокомпетентных органов (селезенки, тимуса, костного мозга, лимфоидных образований) приводит к нарушениям гомеостаза и специфическим болезням (плазмоцитарные миеломы, лимфосаркомы, лейкозы, дисплазии тимуса и других органов), снижает общую сопротивляемость организма к самым различным патогенам и сопровождается рядом неспецифических проявлений, таких, как задержка роста и развития молодняка, снижение воспроизводительной способности и продуктивности взрослых животных, ослабление физиологической регенерации и репаративных процессов в поврежденных тканях. В последние годы описан целый ряд болезней, в патогенезе которых решающая роль отводится иммунологическим реакциям (М.В. Плахотин, 1977)..

В практике ветеринарной медицины очень часто встречаются заболевания, связанные с недостаточностью иммунитета (иммунодефициты) и в меньшей мере – с повышением функции иммунной системы (аутоиммунные болезни эндокринных желез, крови, мышц либо системные иммунологические болезни – системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полиартриты, дерматомиозиты и др.). И в том и другом случаях приходится проводить фармакокоррекцию организма животного. Для этой

цели разработано множество препаратов, которые могут оказывать общее (неспецифическое) воздействие на организм, на его естественную резистентность, либо вмешиваться в определенные звенья иммунитета – синтез гуморальных (интерферон, гамма-глобулины и пр.), пролиферацию и дифференциацию клеточных (лимфоциты, микро- и макрофаги) его факторов, в механизмы их взаимодействия между собою и другими системами организма (Н.П.Зуев с соавторами, 2012 г).

Вещества, изменяющие естественную резистентность и иммунологическую реактивность организма (независимо от направленности этих изменений), называются иммунокорректорами, или иммуномодуляторами. Те из них, которые повышают резистентность и иммунореактивность организма, составляют группу иммуностимуляторов; средства, подавляющие эти свойства организма, относятся к группе иммунодепрессантов (иммунодепрессоров).

Имуностимуляторы используют для восстановления сниженного иммунитета, создания невосприимчивости у еще здоровых животных в очагах вспышки заболеваний, для повышения результативности вакцинации, как средства, увеличивающие адаптивные возможности организма при многих экстремальных состояниях (адаптогены), повышающие воспроизводительные способности и продуктивность взрослых животных, интенсивность роста и сохранность молодняка.

Имуностимуляторы бывают эндо- и экзогенного происхождения. Первые выделяют из иммунокомпетентных органов или крови в виде самостоятельных естественных иммунореагентов или их комплексов (иммуноглобулины, цитокины, пептиды тимуса и пр.); они по своей природе не чужды организму, хотя некоторые из них видоспецифичны в своем действии. Вторые по своей природе чужды организму животного, но, будучи введены в него, оказывают иммуностимулирующее действие. В последние годы некоторые препараты эндогенной природы получают методом генной инженерии.

Иммунная система является единой, действие любого ее стимулятора не может ограничиваться только определенным каким-то звеном иммунного ответа. Поэтому в ответную реакцию включается вся система, хотя для обезвреживания некоторых патогенов достаточно мобилизации только части этой системы. При фармакологической характеристике препарата обращается внимание на его преимущественное действие или заместительную роль в определенном звене иммунного ответа. Например, препарат может влиять на костный мозг или тимус, активировать моноциты, дифференцировку и созревание В- или Т-лимфоцитов и т.д. Однако не для всех препаратов (особенно натуральной природы) установлены конкретные мишени действия, хотя хорошо известен конечный результат их применения – повышение общей резистентности и иммунологической реактивности организма (кофеин, биогенные стимуляторы, препараты женьшеня и элеутерококка, пробиотики, АСД и др.).

Во всех случаях фармакотерапии животных необходимо иметь в виду, что добиться больших успехов с помощью одних иммуностимуляторов невозможно. Лучшие результаты получаются при их сочетании со специфическими средствами (вакцины, сыворотки), биологически активными добавками (витаминами, микроэлементами, аминокислотами) при рациональном кормлении животных (А.Г. Шахова с соавторами, 2009 г.) .

В реализационной сети на сегодняшний день находятся следующие иммуномодуляторы: РБС-Кин–представляет собой комплекс органических веществ животной ткани негормональной природы; иммуноглобулин неспецифический- выпускают в виде водного светло-коричневого стерильного раствора  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови крупного рогатого скота (для телят) или свиней (для поросят); тиоглобулин- является водным раствором  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови крупного рогатого скота или свиней с натрия тиосульфатом (11%), консервированный фенолом (0,5%); Т-активин – получают из тимуса крупного рогатого скота. Он обладает способностью восстанавливать иммунореактивность организма при

различных видах иммунодефицитов посредством активизации синтеза лимфокинов, в т.ч. интерферона, Т-фактора клеточной защиты; тималин – Thimalinum (порошок по 0,01 г во флаконах для инъекций); тимоптин – Thimoptinum (лиофилизированный порошок по 0,1 мг во флаконах для инъекций);миелопид – представляет собой сумму пептидов, выделенных из культуры клеток костного мозга свиней и телят. Выпускается в виде белого или слабо желтоватого гигроскопичного порошка, растворимого в воде. Он способен нормализовывать показатели Т- и В-систем иммунитета и активизировать антителогенез. Применяется преимущественно при ослаблении либо угрозе ослабления гуморального звена иммунной защиты; миксоферон – Mixoferonum, смесь белков лейкоцитарного интерферона; достим – Dostimum. 0,5%-ная водная суспензия очищенного полисахаридного комплекса дрожжевых клеток, стабилизированная в геле. Препарат влияет на клеточные звенья иммунитета: активирует фагоциты, Т-киллеры, печеночные и альвеолярные макрофаги и их антитоксические свойства, В-лимфоциты, запускающие антителогенез; лидиум-бесцветный раствор для инъекций, в 10 мл которого содержится 2 или 5 мг димера лизоцима. Стимулирует активность гранулоцитов при снижении выработки макрофагами цитокина – фактора некроза опухолей ( $\alpha$ ,  $\beta$ -ФНО), усиливает синтез интерферона; гликопин – Glykopinum-таблетки, содержащие по 1 мг глюкозаминилмурамилдипептида, выделенного из стенки бактерий. Активирует Т- и В-лимфоциты, синтез ими цитокинов, антителогенез; риботан – Ribotanium-сухая серо-белая пористая масса, содержащая комплекс низкомолекулярных пептидов и фрагментов РНК, или жидкость, готовая к применению. Имеет широкий спектр иммуностимуляции: повышает активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов; после его применения увеличивается выработка интерферонов и интерлейкинов, чем компенсируется возможный их дефицит при заболеваниях и нормализуется баланс между клеточными и гуморальными факторами иммунной защиты; полирибонат – Polyribonatum-стимулирует функции костного мозга (гемо- и

лейкопоз), увеличивает число Т-лимфоцитов и антителообразующих клеток, стимулирует макрофаги и нейтрофилы; неотим – Neotimum. Содержит в своем составе рекомбинантный белок, созданный на основе цитотоксина макрофагов ( $\alpha$ -фактора некроза опухолей), пептид тимуса – тимозин-1 $\alpha$  и стабилизаторы; ронколейкин – Roncoleukinum-продукт жизнедеятельности рекомбинантного штамма пекарских дрожжей, в генетический аппарат которого введена структура, кодирующая синтез человеческого интерлейкина-2. В естественных условиях ИЛ-2 продуцируют активированные иммуногеном Т-лимфоциты-хелперы. В составе ронколейкина, кроме полипептида, есть натрия додецилсульфат (солюбилизатор), D-маннит (стабилизатор) и дитиотрентол (восстановитель). Усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, активирует иммунные и естественные клетки-киллеры, секрецию  $\gamma$ -интерферона, который в свою очередь способствует продукции других интерлейкинов и блокирует репликацию вирусов. При введении препарата усиливается пролиферация и дифференцировка моноцитов, олигодендроцитов, эпидермальных клеток Лангерганса, повышается активность опухолинфильтрирующих клеток, и это в конечном счете тормозит рост опухолей.

Среди синтетических иммуномодуляторов наиболее часто используются: иммунофан – Immunofanum-гексапептид (аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Он стимулирует продукцию пептидных гормонов тимуса (тимулина), интерлейкина-2, фактора некроза опухолей и иммуноглобулинов, а также положительно влияет на воспроизводительную функцию животных и повышает качество потомства. В дополнение к этому он ослабляет свободнорадикальное окисление за счет снижения распада фосфолипидов, церулоплазмينا и повышения активности каталазы. Препарат также оказывает гепатопротекторное действие и тем самым активирует антитоксическую функцию печени при различных отравлениях. Противовоспалительное действие его не связано с простагландином-E2. Вместе с тем, в первые 3-4 сут после инъекции, снижая синтез арахидоновой

кислоты и медиаторов воспаления, он проявляет синергизм при совместном применении со стероидными и нестероидными флогостатиками. В качестве побочного действия указывается на то, что в последующие 7-10 сут. после введения в связи с гибелью бактерий и активацией фагоцитоза возможно некоторое обострение в очагах хронического воспаления. Иммуностимулирующее действие проявляется с 7-10 сут и длится до 4 мес; иммунофановая мазь – *Unguentum Immunofani*. Содержит в своем составе иммунофан, этакридина лактат, димексидин и вазелин как основа. При нанесении на очаг повреждения, оказывает антисептическое (в т.ч. антигрибковое), противовоспалительное, противопаразитарное, репаративное действие; иммунопаразитан – *Immunoparasitanum*-химически модифицированный макромолекулярный белковополисахаридный комплекс. Препарат стимулирует макрофаги и Т-лимфоциты, цитокины которых, по-видимому, активируют эозинофилы и другие клетки, вызывающие в месте нахождения паразитов долгосрочную иммунологическую реакцию, в результате которой они отторгаются и погибают; гала-вет – *Gala-vetum*-является производным фталгидразида. Препарат активирует фагоцитоз и антителогенез, регулирует биосинтез цитокинов и других факторов, обеспечивающих иммунореактивность организма. На основании его способности повышать общую резистентность препарат применяется и эффективен как профилактическое и лечебное средство при инфекционных (кишечные инфекции, вирусные гепатиты, чума плотоядных и др.) и незаразных (гастроэнтериты, бронхопневмонии, эндометриты, маститы, конъюнктивиты и др.) болезнях животных, а также оказывает противоопухолевое действие, которое опосредовано цитокинами (фактор некроза опухолей), положительно влияет на рост и развитие молодняка, репродуктивную функцию; фоспренил - *Phosprenilum*-оказывает иммуномодулирующее, противовирусное, противовоспалительное, антитоксическое и гепатопротекторное действие. Основа препарата, фосфаты полипrenoлов, могут включаться в метаболизм и восполнять дефицит

эндогенных фосфатов, которые необходимы для биосинтеза N-гликановых цепей гликопротеинов, входящих в состав иммуноглобулинов А, G и М,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов и практически всех поверхностных рецепторов иммунокомпетентных клеток. Кроме того, фоспренил повышает активность индукторов выработки эндогенных интерферонов, активизирует моноциты и макрофаги, ускоряет пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, продуцирующих антитела.

На основании вышеизложенных свойств препарат применяют как иммуностимулятор для профилактики парвовирусного энтерита собак, панлейкемии кошек, аденовирусного гепатита и ларинготрахеита собак, лечения и профилактики герпесвирусного ринотрахеита и вирусной диареи молодняка крупного рогатого скота, корона-, рота- и парвовирусных энтеритов поросят.

Таким образом, состояние общей неспецифической резистентности является одним из определяющих факторов при возникновении различных заболеваний животных.

Поэтому мониторинг основных ее показателей при действии различного рода соединений и разработка рекомендаций и технологий ее повышения является актуальным.

### **1.3. Соединения тилозина в регуляции неспецифической резистентности**

#### **1.3.1. Получение, строение, состав и физико-химические свойства тилозинсодержащих соединений**

В современном животноводстве большинства стран мира при различных показаниях широкое применение нашли соединения тилозина (В.И. Бобровский, 1977; В. Glawischiget.al., 1972; 1973; В. Easterdau, 1975; Т. Matsuoka, 1980; G. Martineau, 1980; Р. Hannan et.al., 1982, Р. Гахинян, 1983; G.A. Mulcahu, 1986; L Mason, 1990; В.А. Антипов, 2012).

Они выпускаются в виде адипиновых, виннокислых и фосфорнокислых солей – это: тилозина адипинат, тартрат (фармазин-200) и тилозина фосфат, которые имеют сходные физические и химические свойства (В.А. Антипов и др. 1983, 1987).

Химическое строение тилозина характеризуется наличием тилонолидного кольца, соединенного с сахарами микаминозой, микарозой и мицинозой (K.L. Hamill, 1961г). Данные сахара являются одним из энергетических источников основных метаболических процессов организма сельскохозяйственных животных и, кроме того, могут превращаться в другие биологически активные соединения, в том числе и те, которые определяют уровень общей неспецифической резистентности. Точка плавления тилозина - 128-132°C. Соединения тилозина получены из микроорганизма, по таксономическим характеристикам относящегося к актиномицетам и который классифицируется как *Стрептомицес фрадие*, который был выделен в 1955 году из почвенного образца в Таиланде (Hannan et.al., 1962; 1982).

При ферментации с участием данного продуцента помимо тилозина, обладающего в большей степени антимикробной активностью и в меньшей иммуногенными свойствами (ввиду наличия вышеуказанных сахаров) образуются другие родственные ему (тилозину) соединения и постоянно присутствующие в готовом соединении, такие как дезмикозин, макроцин и



реломицин – у которых на первом месте уже иммуногенная активность, а на втором антибактериальные свойства.

Поэтому дальнейшие исследования соединений тилозина, с точки зрения влияния его на основные физиолого-биохимические показатели организма сельскохозяйственных животных, в том числе и определяющие его общую неспецифическую резистентность, является актуальной проблемой.

Соединения тилозина проявляют низкую антимикробную активность в отношении основных представителей семейства *Enterobacteriace*, таких как эшерихий, сальмонеллы из-за их клеточной непроницаемости (I. Burckhardt, 1981).

Исследователями было определено, что чем старше культура микроорганизмов, тем она менее чувствительна к антибиотику (Malnor, 1987).

Оптимальной величиной кислотности для проявления максимальной антибактериальной активности тилозина считается pH 8,0 (R.A. Grandel, Pseudorabies, 1982).

Механизм противобактериального действия соединений тилозина состоит в ингибировании синтеза белка микроорганизмов путем нейтрализации аминоацил-т-РНК и пептидил-т-РНК, контактирующих с рибосомами (С.Н.Мао, 1968, 1971).

Тилозин является малотоксичным антибиотиком и считается в высокой степени безопасным для человека (S.Bergey, 1974).

Риск токсикоза при его использовании для животных незначителен (H.Behreus, 1971).

Токсикологическая характеристика тилозинсодержащих соединений по данным Зуева Н.П. (2003г) с соавторами характеризуется тем, что при энтеральном введении соединений тилозина белым крысам и мышам переносимая доза равняется 5000 мг/кг. При других способах его введения в организм животных ЛД50 составляет: внутривенном - 475-550, подкожном - 1000-2500 и внутрибрюшинном - 600-2000 мг/кг. После внутрисосудистого

(внутривенного) введения клиническая картина лабораторных животных характеризуется угнетением общего состояния и судорогами, нормализация состояния происходит в течение 48 часов. Введение соединений тилозина собакам в дозе 800 мг/кг индуцирует у них рвоту, однако гибели их не зарегистрировано.

Другими авторами (Д. Друмев, 1975) установлено, что ЛД<sub>50</sub> 10%-ного раствора тилозина тартрата для 28-32-дневных цыплят при подкожном применении равняется 620, для 42-45 дневных - 740 мг/кг. При введении внутрь эти величины составляют соответственно - 5100 и 5400 мг/кг. Смерть после применения летальных доз наступает через длительное время.

Химиотерапевтический индекс соединений тилозина, представляющего собой отношение дозы токсической к дозе терапевтической и определяющей безопасность его использования животным, при подкожном введении определяется больше 20, а при назначении внутрь – свыше 100, что предполагает высокую безопасность при его применении.

Подострая токсичность соединений тилозина, как показали исследования на цыплятах равняется 90-150 мг/кг массы, при этом он подавляет аппетит и рост птицы, вызывает уменьшение содержания гемоглобина и гематокритного числа, определяет структурные изменения и нарастание удельной массы некоторых внутренних органов и тканей. Применение его в дозе 25-30 мг/кг в течение 3-5 дней не вызывает ухудшения их состояния и здоровья (Д. Друмев, 1975).

При изучении хронической токсичности соединений тилозина путем ежедневного назначения их крысам и собакам в течение 2 лет не отмечено отклонений от нормы в картине крови, физических свойствах мочи и патоморфологии внутренних органов. В дозе 100 мг/кг он был безвреден для собак при 30-дневном введении (Н. Behreus, 1971).

Кроме того, отмечена полная безвредность тилозина тартрата для бройлеров при назначении с 1-го по 98 дни жизни внутрь в дозах,

превышающих в 2-4 раза терапевтические (Д.Друмев, 1975).

При внутреннем, энтеральном назначении водного раствора виннокислого тилозина поросятам в концентрации 1000 мг/кг массы в течение 21 дня наблюдается диарея и выпадение прямой кишки. При парентеральном (внутрисосудистом, внутримышечном, подкожном) применении соединений тилозина поросятам в дозе 400 мг/ кг массы неблагоприятных явлений не зарегистрировано.

При использовании соединений тилозина в течении 10 дней крупному рогатому скоту в дозе 20, а телятам – 30, мелкому рогатому скоту – 60 мг/ кг неблагоприятных клинически выраженных изменений у них не зарегистрировано (Н. Behreus, 1971, Д. Друмев, 1975).

Соединения тилозина обладают слабым аллергенным действием, что во многом зависит от возраста и физиологического состояния. У свиней оно характеризуется воспалительной реакцией кожи живота и наружных половых органов, а также отеком слизистой толстой кишки, диареей, эритемой и зудом, которые после специфического лечения исчезают (В.Ф. Ковалев, 1978, 1983; 1986; 1987, Farm Store, 1977, В.М. Гулин, 1979).

Исследованиями на других видах животных: крысах и собаках определено, что соединения тилозина всасываются из пищеварительного тракта главным образом из кишечника (Н. Behreus, 1971г). При внутримышечном введении он быстро реабсорбируется и достигает наивысшего значения в сыворотке крови коров, овец, свиней через 1 час, у птиц к 15-й и 30-й минуте с момента инъекции (Д. Друмев, 1975, В.Д. Соколов, 1989). При внутримышечном введении максимальная степень содержания соединений тилозина в крови свиней устанавливается через 1 час (Д. Друмев, 1975). Для создания эффективных бактериостатических концентраций его в крови достаточна доза 5000 ед./кг (Б. Донеv, 1985).

По данным Зуева Н.П. (2006 г.) максимально продолжительное время тилозин задерживается в таких органах, как почки и легкие. Ткани мышц, миокарда и селезенки освобождаются от соединений тилозина к 48 часам,

почки - 24 часам после применения (Д. Друмев, 1975). Из молока при применении его в дозе 5-10 мг/кг он элиминируется в течение 60-72 часов, а при введении в каждую долю вымени по 300-600 мг соединения тилозина не идентифицируются в секрете вымени через 5 дней. Молоко можно употреблять в пищу через 3 дня после его использования. Из организма сельскохозяйственной птицы соединения тилозина быстро выделяются, в том числе с желтком и белком яиц. Например, спустя 24 ч после введения тилозина тартрата в мышцах кур не обнаруживали остатков даже при дозе - 0,5 г/л питьевой воды (Н. Behreus, 1971). С увеличением числа обработок нарастает его концентрация в белке, достигая максимума к 8 дню. После прекращения применения тилозина его остатки в белке яиц исчезли через 72 часа. Период полураспада антибиотика в организме цыплят составляет в среднем 0,6 дня (В. Mariotta, Katz Stanley, 1988), причем на скорость выведения тилозина из организма влияет способ его введения (В.Д. Соколов, 1989).

Животных, которым применяли соединения тилозина, разрешается убивать через 5 дней после использования внутрь. Продукты животноводства, полученные в более ранние сроки, использовать для пищевых целей нельзя. Мышцы и органы обработанного скота и птицы можно считать не содержащими соединения тилозина через 4 дня после прекращения его использования. Это положение и правило относится к молоку, полученному от таких животных. Не рекомендуется использовать тилозин для сельскохозяйственной птицы, производящих товарные яйца, так как с яйцами антибиотик выделяется от 3 до 15 дней после окончания его использования (Д. Друмев, 1975).

В последние годы в практике животноводства и ветеринарии возросло использование нативных форм соединений микробиологического синтеза, что объясняется простотой и дешевизной, по сравнению с очищенными формами их наработки, разносторонней фармакологической активностью и большой питательной ценностью, обусловленных их многокомпонентным

составом, возможностью их крупногруппового скармливания, высокой лечебно-профилактической эффективностью (Н.И. Леонов, 1963).

### **1.3.2. Физиолого-биохимическое действие соединений тилозина**

Исходя из вышеизложенного обоснования по необходимости создания новых соединений, оказывающих антимикробное действие и стимулирующе влияющих на основные физиолого-биохимические показатели, характеризующие общую неспецифическую резистентность животных в нашей стране, во ВНИИ биотехнологии Министерства медицинской и микробиологической промышленности совместно с ВНИИ незаразных болезней животных и ВГНКИ ветеринарных препаратов разработаны новые соединения тилозина — различные по активности модификации фрадизинов. Фрадизин является особой технической формой тилозина, содержит различные его соединения, и помимо действующего вещества, содержит ряд биологически активных веществ: аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы, липиды, белки, углеводы и т. д. (В.Ф. Ковалев, 1983; Н.П. Зуев с соавторами, 2003 г.), которые способны оказывать стимулирующее влияние на основные физиолого-биохимические показатели организма сельскохозяйственных животных, в том числе и определяющие общую неспецифическую резистентность, и требующие детальных разработок в данном направлении.

В зависимости от процентного содержания соединений тилозина фрадизины классифицируют на фрадизин-10; фрадизин-20; фрадизин-30; фрадизин-40 и фрадизин-50.

Последние две модификации недостаточно изучены в плане влияния их на основные физиолого-биохимические показатели организма сельскохозяйственных животных, определяющие их общую неспецифическую резистентность.

Эти соединения тилозина получают методами биотехнологии и они

представляют собой технические формы, имея многокомпонентный состав, включающий в себя целый ряд биологически активных веществ, которые были названы выше. Следует особенно акцентировать внимание на содержание в данных соединениях фосфолипидных фракций, усиливающих действие основных действующих веществ (ДВ) и повышающих антимикробную активность в отношении широкого круга микроорганизмов. Благодаря им расширяется спектр биологического действия и повышается экономическая эффективность, промышленное производство становится более технологичным, а крупногрупповое применение их животным и птице удобным при использовании. Стимулирующее действие соединений тилозина на макроорганизм обусловлено активизацией основных видов обмена веществ и повышением общей неспецифической резистентности животных. В результате улучшения процессов пищеварения он стимулирует обмен белков, что выражается увеличением содержания в сыворотке крови общего белка, а также бета- и гамма-глобулиновых его фракций, активизирует энергетический обмен за счет углеводного и жирового, положительно влияет на витаминный, особенно группы В и минеральный обмены (В.А. Антипов, 1985, 1986). Считается, что при применении больших доз липидный обмен протекает более интенсивно вначале, а в дальнейшем сменяется слабым угнетением и восстанавливается в основном в течение 1,5-2 месяцев (В.А. Антипов, 1986). Кроме того, определено, что под влиянием дозы до 5000 ед/кг в крови и печени свиней происходит увеличение содержания ретинола, цианкобаламина и аскорбиновой кислоты, с увеличением дозы этот процесс приобретает противоположную направленность (В.М. Субботин с соавт., 1984).

Соединения тилозина получили широкое применение в современном животноводстве (Мисайлов В.Д., 1988г.; Мозгов И.Е., 1971г.).

Существует мнение что, при использовании соединений тилозина целесообразно проводить также патогенетическую и симптоматическую терапию (В.М. Данилевский, 1965, 1968; 1981; В.М. Подкопаев, 1974), так

как следствием стресса, инфекции, а в ряде случаев и интенсивной химиотерапии являются отклонения от норм физиологических, биохимических, иммунологических показателей гомеостаза (Г.В. Батрак с соавт., 1967 К.Т. Мамедова и соавт., 1975; В.П. Сильвестрови соавт., 1987), которые необходимо нормализовать.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Объект исследований, схемы и условия проведения опытов

Исследования выполнены в 2010-2014 годы в ФГОУ ВПО Белгородская ГСХА имени В.Я. Горина при выполнении плана научных исследований в аспирантуре и по плану договорных и грантовых работ.

Для изучения физиолого-биохимических изменений в организме сельскохозяйственных животных и птицы под влиянием изучаемых соединений и технологических стресс-факторов (транспортировки и перегруппировки) до стрессового воздействия и спустя 1, 15 и 30 дней из кровеносных сосудов животных брали кровь, в которой исследовали содержание эритроцитов и лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, СОЭ, лейкограмму с вычислением процентного содержания каждого вида, бактерицидную, комплементарную и лизоцимную активность сыворотки крови, фагоцитарную активность лейкоцитов, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, содержание общего белка, белковых фракций сыворотки крови, количественное определение классов иммуноглобулинов, а также содержание суммарных иммуноглобулинов. От заболевших гастроэнтеритами и пневмониями животных из каловых масс и фекалий, а от павших из паренхиматозных органов выделяли и идентифицировали бактерии с определением патогенности на белых мышах (весом 20-25г) общепринятыми методами при внутрибрюшинном введении суточной культуры.

Оценку безвредности соединений тилозина проводили в соответствии с ГФХ на беспородных белых крысах со средней массой тела 160-250 г. Испытуемые препараты вводили в дозах и сроки, в три раза превышающих терапевтические. Комплекс физиолого-биохимических и фармако-токсикологических исследований включал определение острой, хронической токсичности, влияния на моторную(метод Магнуса) и секреторную(определение свободной, связанной и общей кислотности функции желудочного сока (с диметиламиноазобензолом, ализариновым красным и фенолфталеином), электрокардиографического исследования сердца, тератогенного, эмбриотоксического, аллергенного и раздражающего



действия, а также проведение гистологических исследований тканей печени, сердца, почек, отделов пищеварительной системы с окрашиванием срезов, полученных по общепринятой методике, гематоксилин-эозином.

В начале, середине и конце экспериментов в крови и сыворотке определяли вышеуказанные морфологические и иммунобиохимические показатели, а у телят, поросят, ягнят и цыплят, кроме того, основные показатели углеводного, липидного, минерального и белкового обменов: глюкозу, общие липиды, мочевины бета-липопротеиды, холестерол, аминокислоты и другие биологически активные соединения: гидроксипролин, серин, треонин, бета-аминоизобутиловую кислоту, аргинин, триптофан, 3-метилгистидин, гистидин, 1-метилгистидин, лизин, орнитин, аланин, фенилаланин. Кроме того, исследовалась активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы.

Содержание эритроцитов и лейкоцитов определяли на счетчике частиц Культер Каунтер (Франция), гемоглобина - гемометром Сали и гемоглобинцианидным методом, гематокрита на спиральной центрифуге MPV-310 (Польша), СОЭ - по Панченкову, лейкограмму - методом подсчета 200 клеток, окрашенных по Романовскому-Гимза, с вычислением процентного содержания каждого вида, бактерицидную активность сыворотки крови по методу О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой (1966), комплементарную активность - по О.В. Бухарину и Н.В. Васильеву (1974), лизоцимную активность по К.А. Каграмановой и З.В. Ермольевой (1966), фагоцитарную активность лейкоцитов, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число - по В.С. Гостеву (С.И. Плященко, В.Г. Сидоров, 1979), содержание общего белка - рефрактометрически, белковых фракций сыворотки крови - методом Олла и Маккорда в модификации Карпюка (1962), количественное определение классов иммуноглобулинов - радиальной реакцией преципитации по Манчини (1983), содержание суммарных иммуноглобулинов - по А.Д. Мак Юан с соавторами (1970). Ветеринарно-санитарная оценка качества мяса включала органолептическую оценку вкусовых качеств мяса и бульона, определение концентрации водородных ионов с помощью рН-метра через 1 час после убоя, бактериальной

Общая схема исследований представлена на рис. 1.



Рис. 1 -Алгоритм исследований

обсемененности туши методом мазков отпечатков с поверхностных и глубоких слоев мышц, реакций на пероксидазу, формольной и с сернокислой медью. Общая схема исследований представлена на рис. 1.

Содержание глюкозы определяли ферментативным методом, общих липидов - сульфифосфованилиновым реактивом, мочевины - по реакции с диацетилмонооксимом, бета-липопротеиды - турбодиметрическим методом, холестерол - по Ильку, аминокислоты и другие биологически активные соединения: гидроксипролин, серин, треонин, бета-аминоизобутиловую кислоту, аргинин, триптофан, 3-метилгистидин, гистидин, 1-метилгистидин, лизин, орнитин, аланин, фенилаланин – на автоматическом аминокислотном анализаторе ААА-339 (Франция). Активность щелочной фосфатазы определяли по гидролизу бета-глицерофосфата (по Боданскому), а аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы по Райтману и Френкелю (1957) с использованием наборов фирмы «Лаксма», йода по методике описанной Аброськиной Л.С. с соавторами (1985 г.). В моче качественными методами исследовали белок, сахара и пигменты.

Фармакокинетику тилозинсодержащих соединений определяли спектрофотометрическим методом по методике Антипова В.А.(1982 г).

## 2.2. Используемые в научно-производственных опытах препараты

При проведении исследований использовали зарубежные и отечественные тилозинсодержащие соединения: фармазин, тилозина тартрат и фосфат, политилозинакарбоксилат, фразизин-50.

Тилозин – представляет собой соединение, которое существует в форме тилозина тартрата, фосфата, адипината или однокислотного основания в форме бесцветно кристаллических пластинок, слабо растворимых в воде и хорошо – в большинстве органических растворителей (спирт, бензол, эфир). Его растворимость в воде обратно пропорциональна температуре (при 25°С – 5 мг/л). Он включает в свой состав сахара мицинозу, микарозу и микаминозу, обладающими способностью повышать резистентность. Помимо непосредственно тилозина в этом соединении имеются родственные ему биологически активные соединения, обладающие иммуногенными свойствами: дезмикозин, макроцин и реломицин. Они реагируют с органическими кислотами, образуя кристаллические соли, хорошо растворимые в воде ( тилозина-тартрат - 600 мг/мл). В слабокислой среде (рН 4,5) тилозин гидролизует до десмикозина-антибиотика, обладающего сходными с ним микробиологическими и токсикологическими свойствами нейтральных сахаров-микарозы и микаминозы.

Фразизин-40(50). Получают методами биотехнологии. Он представляет собой техническую форму и имеет многокомпонентный состав, состоящий из целого ряда биологически активных веществ, в т.ч. аминокислот, витаминов, ферментов, макро- и микроэлементов, других фракций усиливающих действие основных действующих веществ (ДВ). Благодаря им расширяется спектр фармакологического действия и повышается эффективность, упрощается и удешевляется промышленное производство, становится технологичным крупногрупповое назначение животным и птице. Благодаря наличию в своем составе тилозина и фосфолипидных фракций, фразизин обладает высокой антимикробной активностью в отношении широкого круга микроорганизмов. Положительное действие препарата на макроорганизм обусловлено стимуляцией различных

видов обмена и повышением общей неспецифической резистентности животных. В результате улучшения процессов пищеварения он стимулирует обмен белков, что выражается увеличением содержания в сыворотке крови бета- и гамма-глобулиновых фракций, активизирует энергетический обмен за счет углеводного и жирового, положительно влияет на витаминный, особенно группы В и минеральный обмены (В.А. Антипов, 1985, 1986). Причем при применении больших доз липидный обмен протекает более интенсивно в начале, а в дальнейшем сменяется слабым угнетением и восстанавливается в основном в течение 1,5-2 месяцев (В.А. Антипов, 1982). Под влиянием дозы до 5000 ед/кг в крови и печени свиней происходит увеличение содержания ретинола, цианкобаламина и аскорбиновой кислоты, с увеличением дозы этот процесс приобретает противоположную направленность (В.М. Субботин с соавт., 1984).

Политилозинкарбоксилат. В связи с недостаточной антимикробной активностью тилозинсодержащих соединений в отношении грамотрицательной микрофлоры и необходимостью разработки пролонгированных их форм был создан политилозинкарбоксилат, который является продуктом взаимодействия тилозина с карбоксиметилцеллюлозой. Соединение имеет молекулярную массу 20-50 тыс., хорошо растворимо в воде. Политилозинкарбоксилат связан с полимерной матрицей ионной связью и получается путем деполимеризации карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), высаливания и смешивания ее с тилозином, благодаря чему происходит взаимодействие тилозина с карбоксиметилцеллюлозой с образованием между ними ионной связи. Полученный таким способом политилозинкарбоксилат по антимикробной активности в отношении эшерихий, бордетелл, пастерелл и стафилококков не уступает тилозина тартрату, фармазину и фразизину-40(50).

Фармазин – тилозинсодержащий препарат болгарского производства, используемый в наших опытах в качестве контроля и содержащий 50% действующего вещества – тилозина.

В течение 5 лет были проведены научно-хозяйственные опыты по

изучению влияния технологических стресс-факторов и различных соединений тилозина на физиолого-биохимические и иммунобиохимические показатели организма сельскохозяйственных животных .

При этом были проведены лабораторные исследования и анализы органов и тканей животных, характеризующие состояние организма:

- морфологический состав крови сельскохозяйственных животных: лейкоцитов-235; эритроцитов-195; лейкоцитарная формула-255 проб;

- биохимический состав органов и тканей животных: гемоглобина-225 проб; общий белок-155; общие липиды-90; глюкоза-90; АлАт-30; АсАт-30; гематокрит-30.

- состояние общей неспецифической резистентности: комплементарной активности сыворотки крови-155; бактерицидной активности сыворотки крови-155; лизоцимной активности сыворотки крови-155; опсонофагоцитарной активности сыворотки крови-155.

- состояние основных физиологических систем организма животных: электрокардиографические исследования-12; исследование тонов сердца- 15; исследование мочи и кала-30.

- биохимические исследования продукции животноводства: формольная проба-21; пероксидазная проба-21; проба с сернокислой медью-21; микробиологические исследования мышц и органов-21; кислотность молока-9; термоустойчивость молока-9;

Исследования проведены на лабораторных и домашних животных.

Полученный цифровой материал подвергали математической обработке с использованием методов математической статистики, принятыми в биологии и медицине (Е.К.Меркурьев, 1964; Г.Ф.Лакин, 1973; Е.В. Гульбер, 1978 и пакета прикладных программ Microsoft Excel 97).

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Физиолого-биохимические показатели организма поросят и овец при технологическом стрессе**

Большое значение в возникновении неспецифических гастроэнтеритов и пневмоний поросят и ягнят имеет снижение общей неспецифической резистентности организма.

Поэтому целью наших исследований в первых двух опытах было: определение влияния перегруппировок на показатели общей неспецифической резистентности ягнят и поросят.

Для определения степени влияния различных стресс-факторов на возникновение и распространение заболеваний молодняка свиней и овец с диаррейным и респираторным синдромами были проведены опыты, в которых изучали влияние транспортировки и связанных с ними смены условий содержания и кормления на естественную резистентность организма животных.

У молодняка опытной и контрольной групп (по 45 голов в каждой ягнят и по 15 поросят) до воздействия стрессоров и через 15 и 30 дней после него проводили морфологические, биохимические и иммунологические исследования крови (от 5 животных в каждой группе) (таблицы 1 и 2).

Результатами исследований установлено, что, под действием транспортировки происходило снижение фагоцитарного индекса и содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, фагоцитарного числа, комплементарной, лизоцимной и бактерицидной активности через 2 часа исследований на 33% через 4 часа - 6 и 6 часов - 4%, уменьшение содержания

моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов при дальнейшем возрастании последних, содержание эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.

В данных опытах гастроэнтеритами и пневмониями через 15-20 дней заболело 18 (40%) ягнят и 10(70%) поросят, из них пало 8 ягнят (44,0%) и 5 поросят(50%), а в контрольной группе, не перенесших транспортировку всего 8 ягнят и 5 поросят, а пало 3 и 2 соответственно.

Таблица 1. - Влияние транспортировки на показатели крови ягнят(n-5)

Показатели	Фон	После транспортировки через 30 дней:	
		контроль	опыт
Гемоглобин (г/л)	108,7 $\pm$ 4,80	108,6 $\pm$ 2,53	93,30 $\pm$ 6,65*
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	11,50 $\pm$ 1,67	11,22 $\pm$ 1,3	10,71 $\pm$ 0,36
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	8,56 $\pm$ 0,38	8,08 $\pm$ 0,21	8,20 $\pm$ 0,21
Комплемент-я активность (%)	77,10 $\pm$ 5,01	85,20 $\pm$ 4,13	72,30 $\pm$ 11,58*
Лизоцимная активность (мкг/мл)	12,30 $\pm$ 1,61	12,10 $\pm$ 2,43	10,10 $\pm$ 2,19*
Бактерицидная активность (%)			
через 2 ч	87,70 $\pm$ 0,69	93,70 $\pm$ 4,03	95,20 $\pm$ 3,33
через 4 ч	98,30 $\pm$ 0,69	97,90 $\pm$ 1,92	97,90 $\pm$ 1,97
через 6 ч	72,80 $\pm$ 8,05	97,60 $\pm$ 1,92	97,40 $\pm$ 1,68
ОФР: ФАЛ(%)	94,90 $\pm$ 1,15	94,40 $\pm$ 1,53	90,80 $\pm$ 3,45
ФЧ	11,80 $\pm$ 0,78	12,84 $\pm$ 0,71	9,80 $\pm$ 0,46*
ФИ	12,40 $\pm$ 0,83	12,71 $\pm$ 0,83	9,80 $\pm$ 0,46*
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	7,00 $\pm$ 1,67	7,01 $\pm$ 1,53	6,60 $\pm$ 1,69
Сегментоядерные (%)	42,20 $\pm$ 4,39	40,74 $\pm$ 4,15	34,20 $\pm$ 1,80
Эозинофилы(%)	4,20 $\pm$ 1,65	4,43 $\pm$ 3,21	5,50 $\pm$ 1,19
Моноциты(%)	1,60 $\pm$ 0,24	-	3,01 $\pm$ 0,84
Лимфоциты(%)	51,00 $\pm$ 3,19	53,22 $\pm$ 5,53	58,00 $\pm$ 1,91
Глюкоза(ммоль/л)	2,22 $\pm$ 0,45	2,83 $\pm$ 0,25	0,78 $\pm$ 0,03
Общий белок(г/л)	74,36 $\pm$ 2,78	74,92 $\pm$ 2,25	67,84 $\pm$ 2,90
Общие липиды(г/л)	1,47 $\pm$ 0,05	1,71 $\pm$ 0,53	2,50 $\pm$ 0,26

\* достоверно

От заболевших животных из носовых выделений, а от павших из печени, почек, селезенки и сердца были выделены патогенные эшерихии, сальмонеллы и стафилококки. Среднесуточные приросты массы тела составили у ягнят в опытной группе - 205,0; контрольной - 225,0 г и 235 и 250 у поросят.



Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что транспортировки и связанные с ней технологические стресс-факторы, снижают естественную резистентность поросят и ягнят: происходит уменьшение содержания эритроцитов; (и в них гемоглобина); комплементарной; лизоцимной; бактерицидной сыворотки крови и опсонофагоцитарной активности лейкоцитов, следствием чего является увеличение количества заболевших животных.

Таблица 2. – Показатели резистентности поросят при транспортировке и перегруппировке(n-5)

Показатели	Фон	После перегруппировки Через 15 дней:	
		опыт	контроль
Гемоглобин (г/л)	87,7±9,58	63,7±9,57*	97,5±4,25
Гематокрит (%)	31,3±0,87	28,3±1,71	32,5±0,75
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	21,0±2,17	20,5±1,12	21,4±1,43
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	6,5±0,121	5,3±0,34*	6,8±0,15
Комплемент-я активность (%)	78,1±5,03	64,2±4,12*	77,4±1,45
Лизоцимная активность (мкг/мл)	12,4±1,53	10,4±2,21*	12,7±1,22
Общий белок (г/л)	7,5±0,14	7,1±0,73	7,7±0,53
Бактерицидная активность (%)			
через 2 ч	89,8±0,78	60,2±3,03*	88,3±2,34
через 4 ч	98,4±0,69	87,8±1,93*	97,3±1,87
через 6 ч	90,9±1,15	97,5±1,83	97,4±1,53
ОФР: ФАЛ(%)	94,8±1,12	94,4±2,53	84,4±1,23
ФЧ	11,7±0,77	10,5±0,87	9,8±0,53
ФИ	12,5±0,84	10,0±0,74	10,2±0,52
Нейтрофилы(%): юные	0,8±0,12	0,7±0,08	1,5±0,05
палочкоядерные	12,5±0,43	15,5±0,53	14,5±0,53
сегментоядерные	27,3±3,43	28,0±2,75	22,2±0,84

	1	2	3	4
Эозинофилы		5,1±1,11	5,0±2,57	5,2±2,44
Моноциты		3,5±0,15	4,3±0,48	3,45±0,22
Базофилы		0,5±0	0,5±0	0,5±0
Лимфоциты		52,8±3,43	47,3±2,34	54,4±2,87

\*достоверно

Графическое интерпретация физиолого-биохимических изменений организма поросят и ягнят, представлены на рисунках 2 и 3.

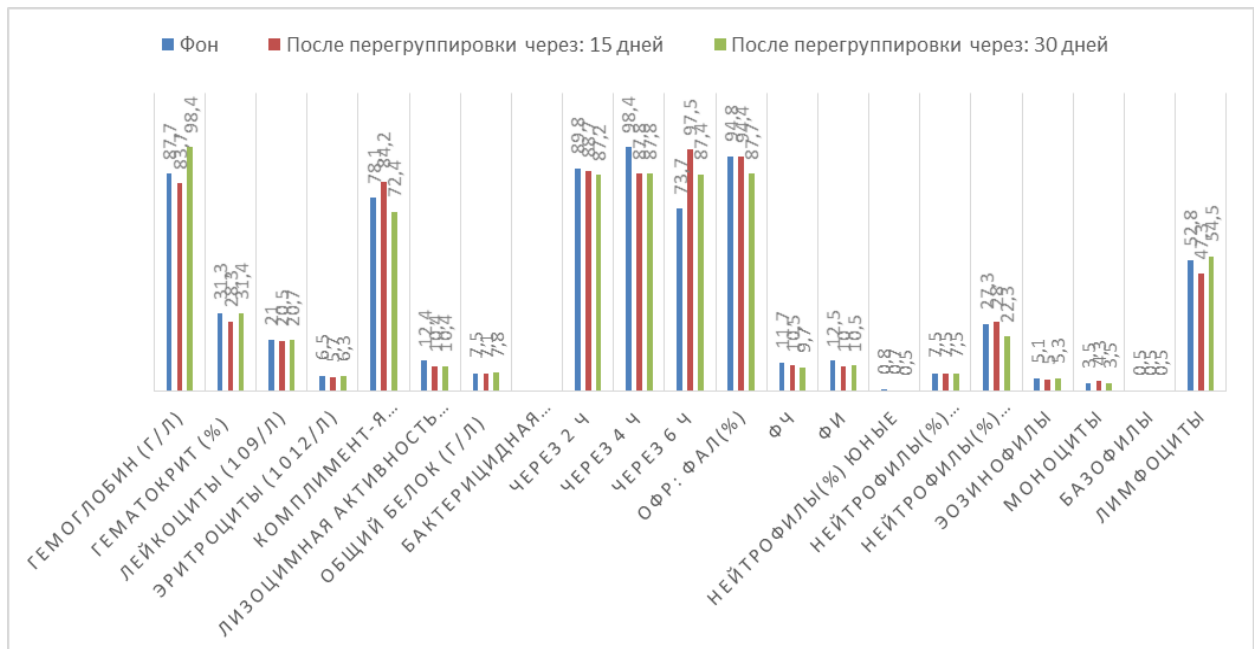


Рис. 2. Влияние транспортировки на гематологические показатели поросят



Рис.3 –Влияние транспортировки на гематологические  
показатели ягнят

## **3.2. Физиолого-биохимическое действие тилозина и фрадизина**

### **3.2.1. Влияние на систему крови и биохимический состав органов и тканей основных физиологических систем животных**

Целью запланированных опытов было изучение влияния нового высокоактивного фрадизина-50 на некоторые иммунобиохимические показатели крови клинически здоровых поросят и ягнят. Методика исследований была изложена в соответствующем разделе.

Проведенными исследованиями установлено (табл.3;4 и рис. 3), что под действием тилозинсодержащего соединения - фрадизина-50 появляется тенденция к увеличению содержания основных составляющих общую неспецифическую резистентность организма поросят и ягнят: гемоглобина, гамма-глобулинов сыворотки крови, а также морфологических элементов крови.

Результатами исследований показано, что под влиянием фрадизина-50 происходит активизация основных метаболических процессов организма животных, а именно углеводного обмена веществ, что подтверждается появляющейся ускорением утилизации углеводов (глюкозы) и анаболических процессов в липидном обмене.

Взвешиванием подопытных животных установлено стимулирующее влияние соединений тилозина на скорость роста поросят и ягнят, которое определено в пределах 5-10%.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о стимулирующем влиянии тилозинсодержащего соединения - фрадизина-50 на основные метаболические процессы организма поросят и ягнят и их общую неспецифическую резистентность.

Таблица 3.- Показатели резистентности поросят при использовании  
фрадизина-50(n-5)

	До применения	После применения через 15 дней		После применения через 30 дней	
		Фрадизин-50	Контроль	Фрадизин-50	Контроль
Гемоглобин (г/л)	11,43±3,02	14,40±0,31	11,40±3,08	14,5±3,02*	11,40±3,02
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	21,25±3,42	21,48±5,12	21,52±2,14	20,87±0,38	21,78±1,23
Комплементарная активность (%)	20,78±0,38	22,78±0,15	21,88±0,15	25,43±0,42*	19,78±0,23
Лизоцимная активность (мкг/мл.)	8,21±0,68	9,51±1,81	8,15±1,12	10,42±0,55*	8,10±1,17
Лейкоформула(%)					
Юные	1,87±0,38	1,50±0,53	1,77±0,15	0,62±0,09	1,77±0,15
палочкоядерные	8,87±0,43	9,20±0,28	8,21±0,27	8,20±0,36	8,22±0,28
сегментоядерные	37,8±30,87	37,40±0,79	31,43±0,77	32,0±1,34	31,87±0,43
Эозинофилы(%)	2,35±0,31	2,50±1,05	2,45±1,75	2,53±1,10	3,78±0,87
Моноциты(%)	5,45±0,71	5,53±1,30	5,44±1,34	5,78±0,24	5,35±0,31
Базофилы(%)	3,03 ±0	0,5±0	0,5±0	0,4±0,75	0,35±0,71
Лимфоциты(%)	43,14±1,10	46,0 ±0,77	44,0 ±0,77	45,70±0,78	45,5 ±0,48
ФАЛ(%)	51,4±2,7	75±5,51	74±5,52	87,80±2,48*	43,1±4,10
ФЧ	8,07±0,45	10,34±1,43	9,5±1,45	10,44±0,52*	7,88±2,7
ФИ	10,17±0,57	11,77±2,43	10,70±1,44	12,34±0,39*	8,07±0,45
СОЭ(мм)					
через 15 мин.	0,7±0,103	1,4±0,10	1,7±0,31	2, 1±0,18	1,9±0,32
через 30 мин.	1,2±0,31	2,2±0,28	1,9±0,32	2,2±0,17	2,3±0,17
через 45 мин.	1,7±0,31	2,2±0,37	2,3±0,171	2,2±0,58	2,2±0,31
через 60 мин.	2,5±0,513	2,4±0,48	2,1±0,17	2,3±1,15	2,3±0,34
Альбумины(%)	33,71±1,50	38,42±1,99	35,40±1,89	39,78±1,80*	30,15±1,78
α-глобулины(%)	22,75±1,82	22,77±1,21	23,17±1,21	20,15±1,44	27,00±1,43
β-глобулины(%)	21,89±1,87	15,40±1,35	19,40±1,35	20,81±1,74	22,75±1,82
γ-глобулины(%)	24,7±11,56	25,43±2,77	22,44±2,77	21,15±1,07	21,89±1,87
СИГ(мг/мл)	9,25±1,57	17,77±3,44	10,78±1,43	17,52±1,45*	9,25±1,57
Общий белок(г/л)	5,04±0,15	5,15±0,34	5,15±0,34	5,78±0,43	5,04±0,15

\* достоверно

Таблица 4. - Влияние фразидин-50 на показатели крови ягнят(п-5)

Показатели	Фон	15 дней		30 дней	
		Фразидин-50	контроль	Фразидин-50	контроль
Гемоглобин (г/л)	87,7±9,5 8	117,2±4,07 *	86,8±5,57	100,4±3,83 *	86,5±4,34
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	11,3±0,8 7	11,50±0,54	12,4±0,77	11,620±0,7 1	12,7±0,54
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	8,0±2,17	9,6±0,11*	7,0±1,15	9,2±0,68*	7,0±1,14
Комплемент-я активность (%)	65,0±0,1 2	86,2±4,12	64,3±0,14	75,3±10,57	63,1±0,15
Лизоцимная активность (мкг/мл)	78,1±5,0 3	103,0±2,17	77,15±3,0 4	104,3±1,15	78,4±2,04
Бактерицидная активность (%)					
через 2 ч	79,5±0,1 4	95,7±4,23	68,5±0,15	97,2±3,31*	69,5±0,17
через 4 ч	89,8±0,7 8	98,8±1,91	79,7±0,75	98,9±1,78	78,7±0,77
через 6 ч	89,8±0,7 8	99,5±1,82	79,8±0,77	98,4±1,65	79,5±0,34
ОФР: ФАЛ(%)	98,4±0,6 9	95,4±1,52	88,5±0,59	92,8±3,35	54,27±0,5 9
ФЧ	7,37±4,1 5	12,4±0,59*	6,34±3,15	10,8±0,56	6,25±2,17
ФИ	9,48±1,1 2	11,5±0,69	8,43±1,11	10,7±0,56	8,34±1,10
Нейтрофилы палочкоядерные(%)	11,7±0,7 7	6,70±0,69	10,5±0,52	6,00±1,41	10,8±1,70
сегментоядерные(%)	62,5±0,8 4	50,40±2,97	61,7±0,85	23,00±4,12	63,8±0,75
Эозинофилы(%)	0,8±0,12	4,60±1,28	3,8±0,15	4,00±1,22	4,8±0,15
Моноциты(%)	7,5±0,43	3,20±0,66	3,5±0,44	3,00±0,44	3,4±0,44

Лимфоциты(%)	27,3 $\pm$ 3,4 3	38,40 $\pm$ 2,24	28,3 $\pm$ 2,34	64,80 $\pm$ 3,32	38,4 $\pm$ 3,31
Глюкоза(ммоль/л)	5,1 $\pm$ 1,11	2,08 $\pm$ 0,35	4,3 $\pm$ 1,12	0,33 $\pm$ 0,07*	3,1 $\pm$ 1,15
Общий белок(г/л)	63,5 $\pm$ 0,1 5	69,70 $\pm$ 2,49	62,6 $\pm$ 0,12	73,32 $\pm$ 4,46	64,5 $\pm$ 0,17
Общие липиды(г/л)	0,5 $\pm$ 0	1,718 $\pm$ 0,08	0,5 $\pm$ 0	2,09 $\pm$ 0,17*	0,5 $\pm$ 0

\* достоверно

### **Влияние на биохимический состав органов и тканей основных физиологических систем организма животных и птицы.**

Методика исследований по влиянию соединений тилозина (фрадизина-50) на биохимический состав мышц лабораторных животных была изложена в соответствующем разделе, а результаты представлены в таблице 5.

Из данных таблицы 6 видно, что использование тилозинсодержащего соединения-фрадизина-50 не вызывало достоверных изменений в биохимическом составе мышц лабораторных животных – крыс.

Таблица 5. - Влияние соединений тилозина на биохимический состав мышц белых крыс

Наименование показателей	Мышцы опытных крыс, получавших:	
	фрадизин-50(n=3)	контроль (n=3)
Первоначальная влага, %	74,34 $\pm$ 1,68	74,24 $\pm$ 0,59
Гигровлага, %	6,34 $\pm$ 1,74	5,94 $\pm$ 0,53
Сырой протеин, %	75,39 $\pm$ 0,45	55,44 $\pm$ 0,53
Сырой жир, %	8,9 $\pm$ 0,43	8,7 $\pm$ 0,74
Сырая зола, %	5,18 $\pm$ 0,34	6,1 $\pm$ 0,53
Фосфор, %	1,97 $\pm$ 0,43	2,05 $\pm$ 0,52
Кальций, %	1,6 $\pm$ 0,44	1,7 $\pm$ 0,52
Гидролизные аминокислоты, %		
Аспарагиновая к-та	4,59 $\pm$ 0,44	5,69 $\pm$ 0,25
Треонин	4,48 $\pm$ 0,73	2,53 $\pm$ 0,22
Серин	4,00 $\pm$ 0,43	4,25 $\pm$ 0,34
Глицин	3,37 $\pm$ 0,25	4,53 $\pm$ 0,43
Пролин	3,75 $\pm$ 0,84	3,44 $\pm$ 0,43
Глютаминовая к-та	9,87 $\pm$ 0,15	10,88 $\pm$ 0,25
Аланин	3,35 $\pm$ 0,34	3,34 $\pm$ 0,43
Цистин	1,35 $\pm$ 0,52	1,37 $\pm$ 0,53
Валин	3,78 $\pm$ 0,62	3,73 $\pm$ 0,71

Метионин	3,00 $\pm$ 0,80	3,12 $\pm$ 0,14
Изолейцин	2,54 $\pm$ 0,15	2,58 $\pm$ 0,80
Лейцин	4,25 $\pm$ 0,71	4,43 $\pm$ 0,61
Тирозин	3,25 $\pm$ 0,25	3,22 $\pm$ 0,34
Фенилаланин	3,15 $\pm$ 0,43	3,43 $\pm$ 0,53
Гистидин	3,17 $\pm$ 0,52	3,15 $\pm$ 0,43
Лизин	5,34 $\pm$ 0,61	5,43 $\pm$ 0,21
Аммиак	4,43 $\pm$ 0,43	4,34 $\pm$ 0,44
Аргинин	3,53 $\pm$ 0,52	3,44 $\pm$ 0,61
Сумма аминокислот, %	73,27 $\pm$ 0,43	70,6 $\pm$ 0,44

### **Влияние соединений тилозина на биохимические и технологические свойства молока**

Целью исследований было изучить влияние тилозинсодержащих соединений на качество молока коров. Животные опытной группы (3 головы) в течение 10 дней получали тилозин в дозе 10 мг/кг. Во время всего эксперимента за животными вели наблюдения, а на 1-й, 15-й и 30-й день от них получали молоко, которое исследовали на пороки цвета, запаха, консистенции, общую кислотность, морфологию молочных шариков, общую обсемененность, биологические (наличие гноя и эритроцитов) и технологические (термоустойчивость-кислотно-кипятильной пробой) свойства. Полученные результаты сравнивали с таковыми молока, полученного от коров (3 головы), не получавших соединения тилозина (2-я группа, табл. 6).

Исследования показали, что под действием тилозина в молоке животных не происходило каких-либо существенных изменений. Молоко было белого цвета без наличия признаков присутствия крови, пороков консистенции, патологических изменений вкуса, цвета и запаха. При микроскопическом исследовании молока бактерии, лейкоциты и эритроциты не обнаружены. Свежесть молока в опытных группах не имела значительных различий. Жировые шарики были средних размеров, овальной или круглой формы, что свидетельствует об отсутствии патологических процессов в молочной железе. Методом определения общей микробной обсемененности (проба с трифенилтетразолийхлоридом) установлено, что использование



тилозина не увеличивало общую обсемененность молока и не снижало его качество.

Кислотно-кипятельная проба не выявила различий в термоустойчивости молока в опытной и контрольной группах коров.

Таблица 6. - Действие тилозина на качественные показатели молока коров

Показатели	Группа					
	Опытная			Контрольная		
	Дни исследования					
	1	15	30	1	15	30
Свежесть молока по кислотности	17	16	17	17	17	16
Оценка кач-ва молока по общей микробной обсемененности(пробаГТХ)	Хорошее	Хорошее	Хорошее	Хорошее	Хорошее	Хорошее
Определение технологических свойств (термоустойчивость по кислотно-кипятельной пробе)	Молоко несвернувшееся					
Определение биологических свойств по содержанию: эритроцитов	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2
Гноя	нет	нет	нет	нет	нет	Нет
Морфология жировых шариков	Величина средняя, форма округлая или овальная					

Комиссионная дегустация молока показала, что его запах был приятным и специфическим. Посторонних запахов и неприятного вкуса не обнаружено. Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что использование тилозинсодержащих соединений не вызывает ухудшения биологических и технологических свойств молока коров.

**Влияние тилозинсодержащих соединений на гематологические и биохимические показатели сельскохозяйственной птицы и кроликов**  
**Гематологические и биохимические показатели сельскохозяйственной птицы**

Действие соединений тилозина изучено на 200 цыплятах Россошанской птицефабрики Воронежской области. В течение 5 дней цыплятам в возрасте 3-5, 28-30 и 44-47 дней давали фразизин -50 с кормом из расчета - в первом случае 2,5 г по ДВ на 1000 голов и в последующих соответственно 40 и 70 г. Кроме того, птицу в 28-30 и 40-44-дневном возрасте в течение 5 дней обрабатывали аэрозолем хлористого алюминия. Цыплят контрольной группы (100 гол.) обрабатывали препаратами по принятой в хозяйстве схеме. За молодняком вели клиническое наблюдение в течение 60 дней.

Результаты исследований показали, что цыплята, получавшие фразизин-50, росли и развивались лучше, чем контрольные. В течение опыта у них не наблюдалось клинических признаков диареи. Сохранность цыплят в опытной группе была на 2%, среднесуточный прирост массы тела на 0,5 г выше, чем в контрольной. Исследования крови кур представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, применение фразизина-50 оказало положительное воздействие на белковый и кальциевый обмены, динамику содержания гемоглобина и эритроцитов в крови. Эти показатели в начале опыта в контрольной и опытной группах почти одинаковые и статистически недостоверны. К концу опыта содержание гемоглобина в контрольной группе увеличилось на 33%, в опытной группе - 43%, различия статистически достоверны, содержание эритроцитов соответственно на 10 и 33%, содержание фосфора в контроле не изменялось, в опытной группе зарегистрировано достоверное увеличение на 13,6%.

Таблица 7. - Гематологические показатели кур, получавших фразизин-50(n-5)

Группа	Анализ крови: в начале опыта / в конце опыта				
	Гемоглобин г/л	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Общий белок, г/л	Кальций, мг%	Фосфор, мг%
Контроль	81,0 ±1,5	2,8±0,35	43,3±2,3	15,5± 0,5	4,5±0,1
	108,0 ±251	3,1± 0,25	53,5±1,5	21,5±0,5	4,5±0,15
Опыт	84,9± 4,5	2,5 ±0,17	49,5±2,1	17,3± 0,5	4,5±0,1
(фразизин-50)	121,0±1,3*	3,5±0,21*	58,5 ±1,5	24,0 ±0,9	5,1±0,15

\*достоверно

Изучение в сравнительном аспекте химического состава мышечной ткани и яиц (таблица 8) показало, что больших сдвигов по содержанию влаги, протеина, жира, зольного остатка не установлено. Вместе с тем, по этим показателям в опытной группе по сравнению с контролем имеется незначительное преимущество.

Таблица 8.-Химический состав яиц и мышечной ткани кур, получавших с кормом фразизин-50, %

Группа	Состав яиц				Мышечной ткани			
	Влага	Протеин	Жир	Зола	Влага	Протеин	Жир	Зола
Контроль	67,71±0,34	12,94±0,25	14,31±0,87	1,04±0,15	70,53±0,25	21,15±0,23	5,95±	1,23±0,21
Опыт	67,04±0,15	14,43±0,43	16,34±0,25	1,23±0,10	68,31±0,71	22,14±0,17	6,57±	1,75±0,22

Исследование крови цыплят в конце опыта (таблица 9) показало, что фразизин-50 не вызывает серьезных изменений в морфологических и биохимических показателях крови и они находятся в пределах физиологической границы. Вместе с тем, отмечена положительная тенденция увеличения общего белка и гемоглобина в опытной группе и, особенно при применении фразизина-50 в дозе 5 мг/кг живой массы по действующему веществу – тилозину.

Таблица 9. - Результаты исследования крови цыплят(n-5)

Показатели	Контроль	Опыт
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,54±1,5	2,83±0,84
Лейкоциты, $10^9/л$	20,15±0,75	21,14±1,7
Гемоглобин, г/л	80,3±2,5	90,5±4,5*
Общий белок, г/л	61,7±3,4	62,7±2,5
Кальций общ., мм/л	2,5±3,42	2,53±0,15
Фосфор неорг., мм/л	2,5±0,15	2,5±0,14

\*достоверно

Исследованиями установлены лучшие качественные показатели химического состав мяса птицы (таблица 10 и 11).

Таблица 10.- Средняя живая масса, сохранность и качество тушек цыплят в конце опыта

Показатели	Контроль	Опыт
Живая масса, начало, г	62±1,5	57±0,75
Живая масса, конец, г	1174±1,7	1252,0±2,5
Среднесут. прирост, г	21,5±0,4	24,0± 0,3
Сохранность, %	84,4±0,75	94,0±1,4*
Категории тушек, %		
Первая	61,4 ±1,4	72,4±1,7
Вторая	38,7±1,5	27,3±0,74
Нестандартные	0,8±0,87	0,7±0,1
Выход съед. части,%	47,2±0,87	48,5±1,5

\*достоверно

Таблица 11.-Химический состав мяса цыплят, получавших фразизин-50 (%) (n-5)

Показатели	Контроль	Опыт
Влага	73,0±0,15	72,0±0,21
Протеин	21,5±0,25	22,5±0,17
Жир	5,7±0,22	5,5±0,43

Графическое изображение действия соединений тилозина на химический и морфологический состав различных тканей птицы представлено на рисунках 4; 5 и 6).



Рис. 4 - Химический состав мяса цыплят контрольной группы

Сравнивая показатели содержания белка и жира в мышцах цыплят-бройлеров, можно отметить незначительную разницу между контролем и опытом по протеину на 4,2%, жиру – 3,2 и минеральными веществами на 14,9%.

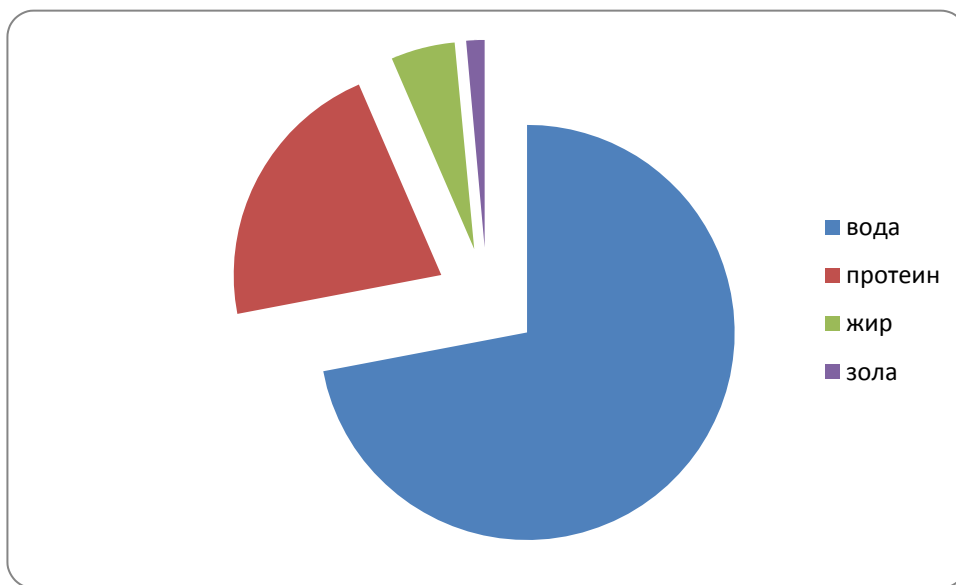


Рис. 5- Химический состав мяса цыплят, получавших фразизин-50

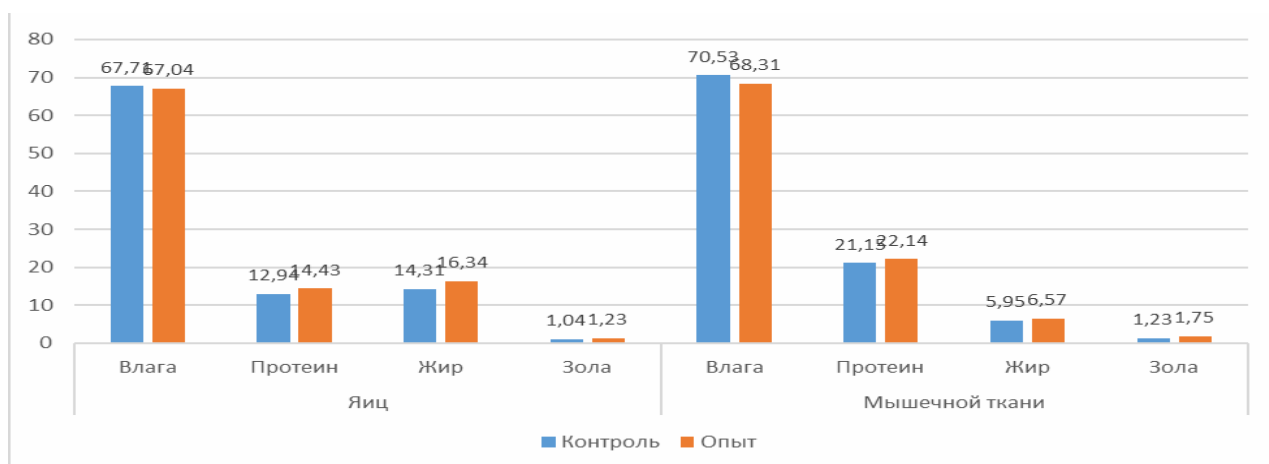


Рис. 6 - Химический состав яиц и мышечной ткани кур, получавших с кормом фразизин-50

Исследуемый препарат обеспечивал более высокую скорость роста бройлеров: масса тела птицы первой и второй групп составила к концу опыта соответственно 1,25 и 1,17 кг, увеличилось по сравнению с первоначальной в 18,9 раз в контроле, в 21,5 в опыте.

### **Биохимические показатели мышц кроликов при применении соединений тилозина.**

В последнее время в медицинской и ветеринарной фармакологии заметно возросло производство различного рода активаторов роста, профилактических и лекарственных средств, кормовых добавок, стимуляторов резистентности и т.д. А назойливая реклама этих средств в условиях амбициозного рынка просто пугает. По крайней мере, это заставляет задуматься о необходимости более жесткого контроля применяемых препаратов и продуктов питания. Ответственные органы должны периодически публиковать списки разрешенных лекарственных препаратов и добавок в корма. Для безопасности животных и человека во многих странах соблюдается принцип: «Что не разрешено, то запрещено». Считается, что надо больше внимания уделять качеству ветеринарно-санитарной экспертизы препаратов и продуктов питания. Во всех отраслях современного животноводства, в том числе и в кролиководстве, широкое распространение получили соединения тилозина: тилозина тартрат, тилозина фосфат и фразизин-50, которые оказались эффективными при желудочно-кишечных и респираторных болезнях этих животных.

Вместе с тем, актуальным остается выяснение вопроса об экологической безопасности при применении этих средств, т.е. о влиянии вышеупомянутых соединений на качество мясной продукции кролиководства. Нами изучено влияние указанных соединений на биохимический состав мышц кроликов. Животным в течение одного месяца с кормом давали тилозина тартрат и фразизин-50 в дозах по 10, 200 мг/кг соответственно. По истечении указанного срока кроликов убивали методом декапитации (обезглавливания), внутренние органы осматривали, взвешивали, подвергали микроморфологическому исследованию, а в мышцах исследовали вкус и запах. Определяли содержание макро- и микроэлементов, свободных аминокислот и других биологически активных соединений, а

также общего белка, липидов, сырой золы и влаги. Полученные результаты сравнивали с таковыми у контрольных животных, не получавших препараты. Было установлено, что под действием испытуемых соединений тилозина в мышцах кроликов достоверно увеличивалось содержание липидов и общего белка при уменьшении зольных элементов.

Изучено также влияние соединений тилозина на качество мяса кроликов. Животных сразу после окончания курса применения медикаментозных средств убили методом обескровливания. Органы и ткани подвергли гистологическим и биохимическим исследованиям. Масса тушки и выход мяса животных, получавших фразизин-50 и тилозин, были немного больше, чем в контроле. В лимфоузлах морфологических изменений не обнаружено, цвет мяса бледно-розовый, поверхность разреза слегка влажная, нелипкая, консистенция мышц упругая. Жир белый, местами бледно-розового цвета, мягкий, эластичный, без запаха. При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности мышц бактерии не обнаружены. Результаты гистологического и биохимического исследований не выявили нарушений микроморфологической структуры тканей и биохимического состава мышц. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тилозинсодержащие соединения не оказывают токсического влияния на организм животных.

В органах и тканях всех подопытных животных на вскрытии и при гистоисследовании не установлено различий в морфофункциональном состоянии всех компонентов слизистой и других оболочек желудочно-кишечного тракта, специфических и соединительно-тканых структур паренхиматозных органов: печени, почек, надпочечников, селезенки, брыжеечных лимфоузлов, легких.

Применение фразизина и тилозина тартрата в дозах и в сроки, превышающие оптимальные терапевтические в три раза, не вызывает у кроликов патоморфологических изменений в органах и тканях, что



свидетельствует о слабой токсичности соединений тилозина.

Взвешиванием внутренних органов опытных кроликов, получавших соединения тилозина, установлено, что под действием данных препаратов имело место увеличение массы печени и почек. В отношении массы других паренхиматозных органов отмечено некоторое уменьшение этого показателя.

Комиссионная дегустация мяса показала, что запах бульона всех проб мяса был ароматным, приятным, специфическим, а сам бульон — прозрачным и со скоплениями жира на поверхности. Вареное мясо было светлым, сочным, со специфическими вкусом и запахом.

### 3.2.2. Влияние соединений тилозина на морфогистологические показатели органов и тканей основных физиологических систем ЖИВОТНЫХ

Опыты проведены на беспородных белых крысах (со средней массой тела 120-245 г), поросятах 3-4 месячного возраста (17-24 кг).

Действие тилозина на структуру органов и тканей определяли в дозе, в три раза превышающих терапевтические и сравнивали с контролем, не получавшим препараты. На 1, 15-й и 30-й дни опытов от животных брали кровь для проведения морфологических исследований. В конце эксперимента крыс и поросят убивали для проведения гистологических исследований. Лабораторных животных и внутренние органы от них взвешивали (таблица 12).

Из таблицы 12 видно, что у белых крыс под влиянием тилозина фосфата появлялась тенденция к увеличению массы печени, почек и сердца.

Таблица 12. Влияние длительного применения тилозина фосфата на массу внутренних органов белых крыс(n-5)

№ групп	Препарат	№ животного	Доза мг/кг	Наименование органов				
				Сердце, мг	Легкие, мг	Печень, мг	Почки, мг	Селезенка, мг
1.	Контроль	1	-	2,12	3,44	7,57	1,66	2,57
		2	-	2,03	3,40	7,53	1,62	2,65
		3	-	1,73	3,14	7,47	1,77	2,14
		М		1,96±0,31	3,32±0,22	7,52±0,32	1,68±0,1	2,45±0,22
2.	Тилозина фосфат	4	100	2,02	2,22	7,58	1,88	1,88
		5	100	2,03	2,34	7,93	1,84	2,03
		6	100	1,94	2,32	8,17	1,54	2,03
		М		1,99±0,23	2,29±0,31	7,89±0,24	1,68±0,20	1,96±0,15

### **3.3. Физиолого-биохимическое действие химически модифицированных соединений тилозина**

В связи с недостаточной антимикробной активностью тилозинсодержащих соединений в отношении грамотрицательной микрофлоры и необходимостью разработки пролонгированных форм тилозина был создан политилозинкарбоксилат, который является продуктом взаимодействия тилозина с карбоксиметилцеллюлозой. Соединение имеет молекулярную массу 20-50 тыс., хорошо растворимо в воде. Политилозинкарбоксилат связан с полимерной матрицей ионной связью и получается путем деполимеризации карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), высаливания и смешивания ее с тилозином, благодаря чему происходит взаимодействие тилозин с карбоксиметилцеллюлозой с образованием между ними ионной связи. Полученный таким способом политилозинкарбоксилат по антимикробной активности в отношении эшерихий, бордетелл, пастерелл и стафилококков не уступает тилозина тартрату, фармазину и фразизину- 40(50).

### 3.3.1. Влияние на систему крови животных

В опыте было сформировано 3 группы по 20 телят. Животным первой группы назначали тилозин пролонгированный, второй(контроль) - фармазин в дозах 5и 10 мг на кг массы тела соответственно. За телятами вели клинические наблюдения, учитывали скорость роста и заболеваемость гастроэнтеритами и пневмониями. На 1, 15 и 30-й дни опыта брали кровь для проведения морфологических и биохимических исследований. В крови определяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, общего белка и белковых фракций, а также каталитическую активность АлАт и АсАт, выводили лейкограмму. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 13.

Исследованиями крови телят (табл. 13) установлена тенденция к увеличению содержания эритроцитов и в них гемоглобина, а также и уровня альбуминов. Содержание лейкоцитов изменяется незначительно. Отмечено увеличение содержания общего белка в плазме крови у телят опытных групп на 16,7%, при этом не отмечено подобного изменения для фракции гамма-глобулинов - 8,0%.

Не наблюдалось повышение активности АЛТ, которое может быть вызвано приемом некоторых лекарственных препаратов, антибиотиков, барбитуратов и др. При диагностике патологических состояний организма повышение активности АЛТ является специфическим признаком острого заболевания печени. Увеличение активности АЛТ при остром заболевании печени составляет 5-10 раз. Повышенная активность АЛТ в течение длительного времени или повышение ее в поздние сроки заболевания свидетельствует о начале массивного некроза печени. В наших исследованиях отмечено

повышение активности этого фермента за длительный период, 15-30 дней всего лишь в 1,8 раза, разница статистически не достоверна.

Таблица 13.- Показатели крови телят при использовании пролонгированного тилозина (n-5)

Показатели	До дачи препарата	На 15-30 дни после обработки политилозин карбоксилатом	Контроль (фармазин)
Гемоглобин (г/л)	124,6 $\pm$ 1,7	127,08 $\pm$ 0,91	124,5 $\pm$ 1,4
Эритроциты(10 <sup>12</sup> /л)	8,06 $\pm$ 1,06	8,37 $\pm$ 0,54	8,05 $\pm$ 1,7
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	7,74 $\pm$ 1,34	6,59 $\pm$ 0,94	7,44 $\pm$ 1,44
Гематокрит (%)	35,4 $\pm$ 4,82	39,1 $\pm$ 3,24	35,3 $\pm$ 3,22
Нейтрофилы:			
- палочкоядерные	3,2 $\pm$ 1,16	3,7 $\pm$ 1,37	3,4 $\pm$ 1,05
- сегментоядерные	23,6 $\pm$ 1,5	31,0 $\pm$ 6,42	25,7 $\pm$ 1,7
Эозинофилы	-	-	-
Базофилы	-	-	-
Моноциты	1,08 $\pm$ 4,11	3,2 $\pm$ 1,3	2,54 $\pm$ 2,01
Лимфоциты	62,4 $\pm$ 8,23	61,8 $\pm$ 6,91	61,5 $\pm$ 7,43
Общий белок (г/л)	53,8 $\pm$ 2,72	62,98 $\pm$ 3,9	53,7 $\pm$ 3,52
Белковые фракции (%)			
Альбумины	59,57 $\pm$ 5,42	60,35 $\pm$ 5,49	58,45 $\pm$ 4,35
глобулины- альфа	4,80 $\pm$ 0,52	4,51 $\pm$ 0,39	4,75 $\pm$ 0,45
- бета-1	10,75 $\pm$ 1,2	10,32 $\pm$ 1,14	10,55 $\pm$ 1,5
- бета-2	16,81 $\pm$ 1,42	16,89 $\pm$ 2,23	16,81 $\pm$ 1,42
- гамма	10,06 $\pm$ 3,21	10,92 $\pm$ 3,58	10,45 $\pm$ 2,24
АЩФ (моль/л. час)	4,79 $\pm$ 0,41	0,76 $\pm$ 0,2	0,88 $\pm$ 0,45
АлАт (моль/л. час)	0,40 $\pm$ 0,10	0,73 $\pm$ 0,23	0,72 $\pm$ 0,17
АсАт (моль/л. час)	0,94 $\pm$ 0,07	1,49 $\pm$ 0,3	0,95 $\pm$ 0,08

Активность АСТ в сыворотке крови повышается в 4-5 раз при инфаркте миокарда, возможны более высокие значения активности АСТ при приеме некоторых лекарств, например, эхинацеи, валерианы, больших доз витамина А, барбитуратов, антибиотиков и т.д.

Применяемый нами пролонгированный тилозин изменил активность АСТ не достоверно на 58,1%.

### **3.3.2. Влияние соединений тилозина на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта**

При проведении опытов по влиянию соединений тилозина на основные физиологические показатели изучены секреторная и моторная функции желудка, кишечника, а также печени и мочевыделительной системы.

**При изучении влияния на органы пищеварения** органолептически и микроскопически исследовали кал, мочу, физико-химические свойства и количество простейших рубцового содержимого телят.

Установлено, что фекалии животных до и после применения были одинакового цвета и оформлены так же как и контрольные образцы. Запах фекалий всех животных был естественным, реакция кала нейтральной, кровяные пигменты, определяемые при помощи пробы Адлера и Колла отсутствовали.

В фекалиях всех животных обнаруживали лишь единичные жировые капли, при окрашивании их препаратов спиртовым раствором судана и крахмальные зерна (окраска приготовленного мазка раствором Люголя). В кале у животных, получавших соединения тилозина, по сравнению с контролем, отмечено незначительное увеличение содержания белка (проба Вишнякова-Трибуле).

У полигастричных животных (телята и ягнята) регистрировали 5-7 сокращений преджелудков за 2 минуты, при аускультации книжки, сычуга, области тонкого и толстого кишечника выявляли характерные для данных частей пищеварительной системы звуки.

**Влияние тилозина тартрата на моторику** проведены на изолированных отрезках тонкого кишечника кроликов по методу Магнуса. В опыте использовали различные концентрации тилозина на растворе Тироде. Запись сокращений вели на электрокимографе с

чернильным писчиком со скоростью протяжки 1 мм/сек.

Опыты были проведены на 10 кроликах, разделенных на две равные группы.

Проведенными исследованиями установлено, что тилозин в концентрации 0,005 мкг/мл повышает функциональную деятельность кишок, что выражается в учащении ритма и удлинении амплитуды сокращений. Повышение концентрации до 50, 100, 400 и 800 мкг/мл незначительно тормозило работу изолированных кишок, и ее угнетение оставалось в пределах 10–20 %. Это действие в отдельных случаях чередовалось с временным повышением их активности, что выражалось увеличением амплитуды колебаний или учащением их ритма.

В концентрации 1000 мкг/мл двигательная активность кишечника также угнеталась, хотя полного ее подавления не наступало. Промывание кишок, как правило, восстанавливало их работу (Рис. 7; 8;).



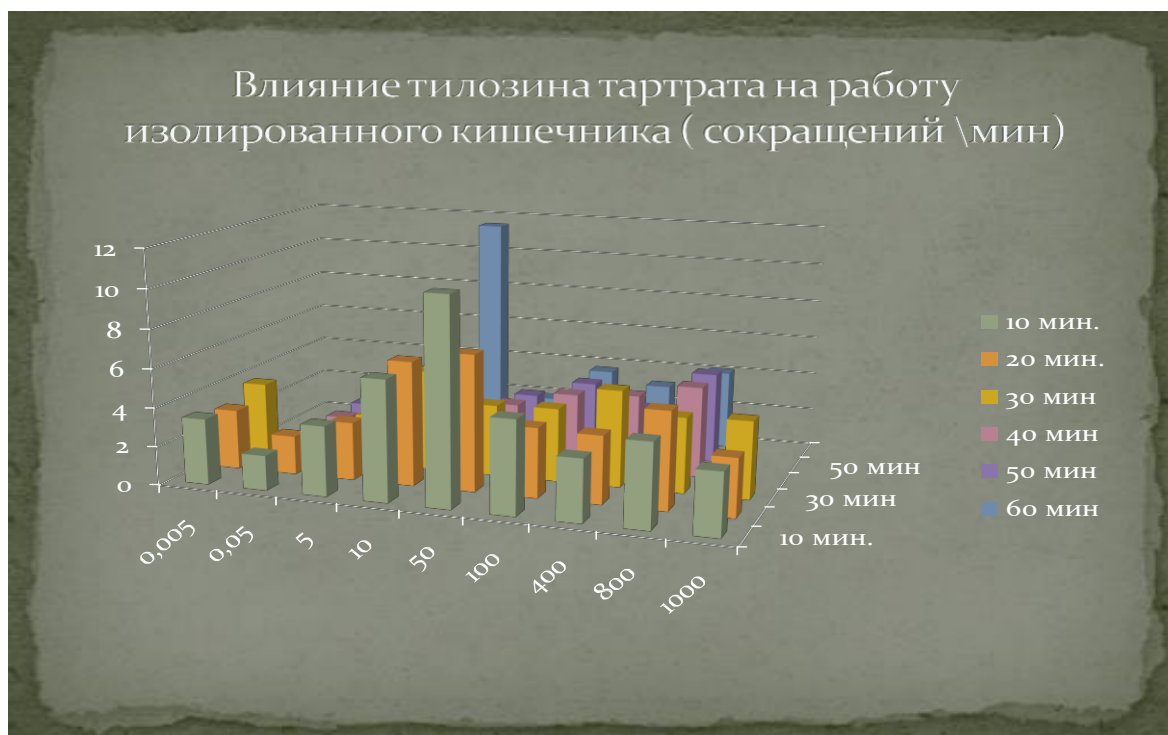


Рис. 7 - Влияние тилозина на работу изолированного кишечника  
(сокращений / мин)

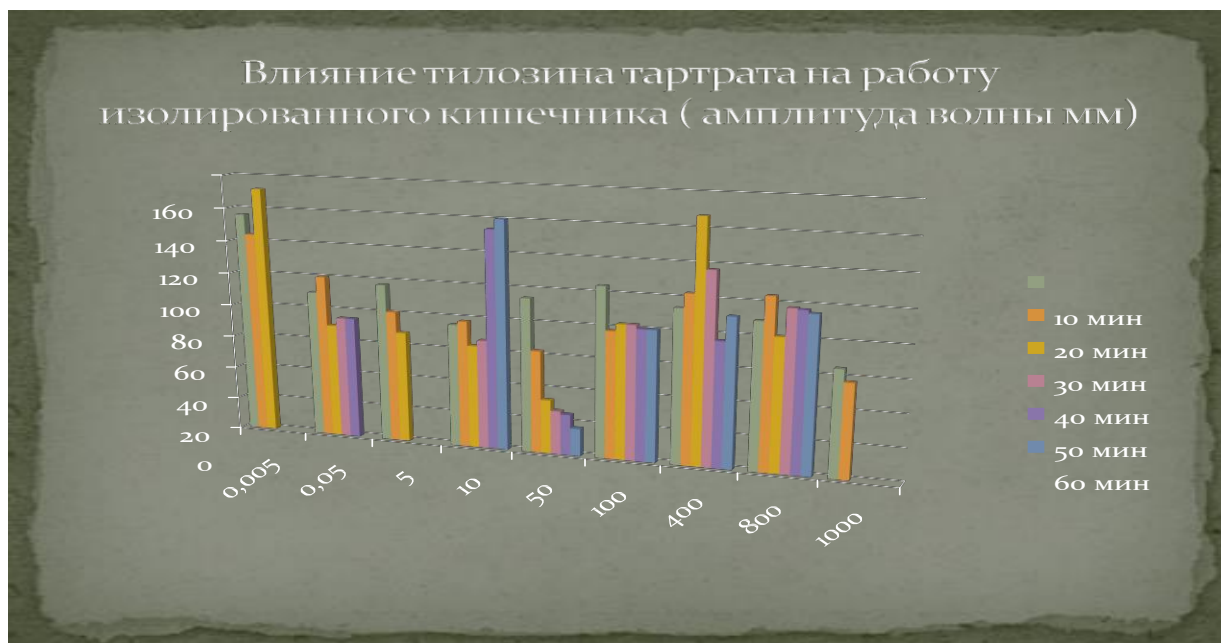


Рис.8 - Влияние тилозина на работу изолированного кишечника  
(амплитуда волны мм)

Таким образом, соединения тилозина слабо тормозят работу отрезков изолированных кишок животных, в основном, обратимо замедляют ритм их

сокращений, который восстанавливается после прекращения применения препарата. Указанное свойство тилозинсодержащих соединений имеет важное значение при терапии желудочно-кишечных заболеваний.

**Влияние тилозина тартрата и политилозинкарбоксилата на пищеварение свиней.** При изучении влияния соединений тилозина на секреторную функцию пищеварения свиней использовали животных с фистулами желудка и тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка). В опыте использовали 15 подсвинков трехмесячного возраста разделенных на три равные группы. Животные первой группы получали тилозина тартрат, второй – политилозинкарбоксилат и третьей-служили контролем.

Препараты испытывали в дозах 5; 10 и 20 мг (по ДВ - тилозину) на 1 кг массы – при однократном и многократном (пятикратном) назначении.

Желудочный и кишечный сок собирали через час после дачи пробного завтрака (ячменной каши), который в зависимости от эксперимента назначали с испытуемыми препаратами или без него. В собранном желудочном соке общепринятыми методами исследовали рН, переваривающую активность, содержание свободной, связанной и общей соляной кислоты, а в кишечном соке – рН, содержание трипсина и амилазы. Эти фоновые показатели всех животных до дачи препарата служили контролем. Кроме того, их исследовали и перед каждым назначением препарата (за 1 час).

Проведенными исследованиями установлено, что однократное назначение тилозина тартрата и политилозинкарбоксилата в дозе 20 мг/кг по ДВ – тилозину - через 1 час после их введения несколько замедляло желудочную секрецию и стимулировало кишечную. Через 24 часа секреция желудка усиливалась и продолжала нарастать в последующем. В секреции тонкого кишечника наблюдали обратную картину (таблица 14).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что тилозина тартрат и политилозинкарбоксилат в малых дозах повышают секрецию

соляной кислоты и снижают выделение пепсина. В больших дозах они угнетают функции желудка (рис.9;10 и 11).

В дозе 10 мг/кг регистрировалось аналогичное действие, которое характеризовалось вначале некоторым угнетением желудочной секреции и стимуляцией кишечной, а затем обратными явлениями с последующей нормализацией.

При многократном применении соединений в дозе 20 мг/кг угнетение секреторной активности и желудочного пищеварения отмечали в течении всего периода назначения препаратов. При этом рН желудочного сока смещалась в кислую сторону. Его восстановление наступало через 3 – 4 дня после последнего введения.

Изменения ферментативной активности тонкого кишечника характеризовались стимуляцией вначале опыта и слабым угнетением в конце. Пятикратное назначение соединений тилозина в дозе 5 и 10 мг/кг стабильно повышало секрецию соляной кислоты и общую кислотность, а также секрецию трипсина и амилазы кишечником, рН последнего сдвигался в щелочную сторону. Восстановление его происходило на 3 – 4 сутки.

Таблица 14. – Влияние соединений тилозина на секрецию пищеварительных желез(n-3)

Показатели	Желудочный сок						Кишечный сок		
	рН	Содержание соляной кислоты			Общая кислотность	Переваримость	рн	трипсин	амилаза
		свободная	связанная	всево					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Однократно в дозе 20 мг/кг									
Контроль	1,95	26	67	91	113	33	5,5	210	193,4
Фон	1,82	17	40	57	31	16	3,4	163	212,4
Через 1 час	2,3(126,3)	13(76,4)	26(65)	39(63)	61,1(75,3)	4(25)	8,2(97,6)	239(142,2)	250,2(117,7)
Через 24	2,76(151)	0	61(152,	61(107	112(138,2	9(56,2)	7,33(93	152(90,	257,4(12

часа	,6)	0	5)	)	)		,3)	4)	3,1)
Через 48 часов	1,66(91,2)	24(141,1)	66(165)	90(157,3)	125(154,3)	25(156,2)	33(93,8)	140(33,3)	210,6(99,1)
Однократно в дозе 10 мг/кг									
Контроль	1,65	32	60	90	107	55	4,9	135	193
Фон	2,27	0	44	44	60	16	6,2	93	174
Через 1 час	2,7(118,9)	10(0)	26(29)	36(31,5)	46(76,6)	4(25)	4(50,6)	93(100)	183,6(105,5)
Через 24 часа	2,05(90,3)	0(0)	57(129,5)	57(129,5)	95(158,3)	16(100)	5,4(87)	135(140,8)	255(46,8)
Через 48 часов	2,41(106,1)	0(0)	99(225)	99(225)	163(271,6)	16(100)	4,78(7,7)	154(158,1)	156,8(90)
многokrратно в дозе 10 мг/кг									
2-кратно	1,45(53,7)	32(0)	33(43,7)	39(53,4)	32(35,4)	16(100)	4,32(30)	56(66,6)	72(41,2)
3-кратно	2,27(100)	0(0)	56(71,7)	62(79,4)	92(95,5)	4(25)	3,73(69)	70(83,3)	23,7(73,4)
4-кратно	1,9(70,3)	20(0)	69(157)	39(114,1)	116(120,3)	9(56,2)	5,28(97,7)	42(50)	164(93,9)
Многokrратно в дозе 5 мг/кг									
Контроль	2,04	31	37	58	94	30	5,68	130	174
Фон	1,28	4	67	67	84	49	4,51	4,51	156,6
Через 1 час	1,28(100)	19(475)	63(94)	82(122,3)	112(133,3)	16(33,3)	6,45(143)	83(142)	189(120,6)
2-кратно	2,05(160,1)	9(225)	69(102,9)	78(116,4)	108(128,5)	36(73,4)	5,6(124,5)	93(175)	103(126,4)
3-кратно	1,3(101,5)	30(750)	61(91)	91(135,8)	110(130,9)	25(51)	5,9(130,8)	112(200)	175(112,3)
4-кратно	1,3(101,5)	35(87,5)	59(88)	94(140,2)	118(140,4)	36(73,8)	63(97,6)	140(250)	191(121,9)

Приложение – в скобках % к фоновым значениям

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что тилозина тартрат и политилозинкарбоксилат в малых дозах повышают секрецию соляной кислоты и снижают выделение пепсина. В больших дозах они угнетают функции желудка.

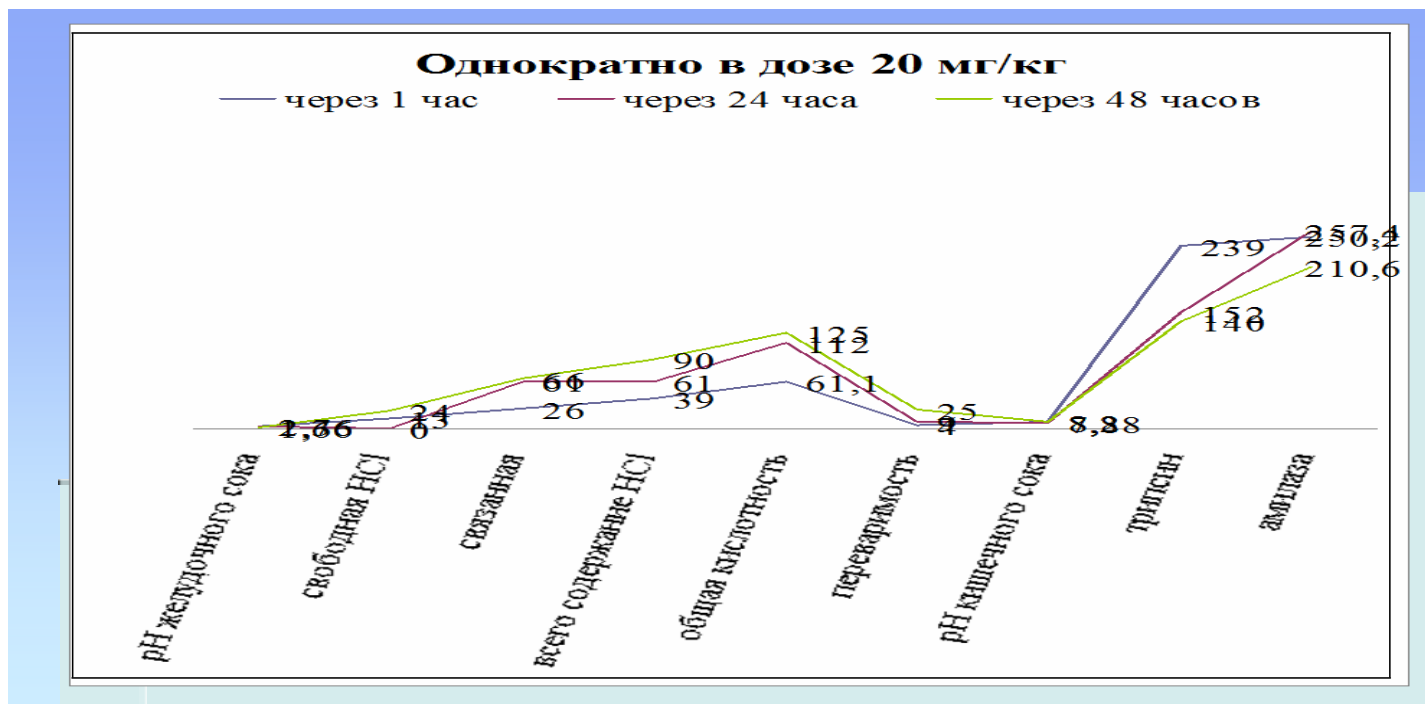


Рис 9. - Применение соединений тилозина однократно  
в дозе 20 мг/кг

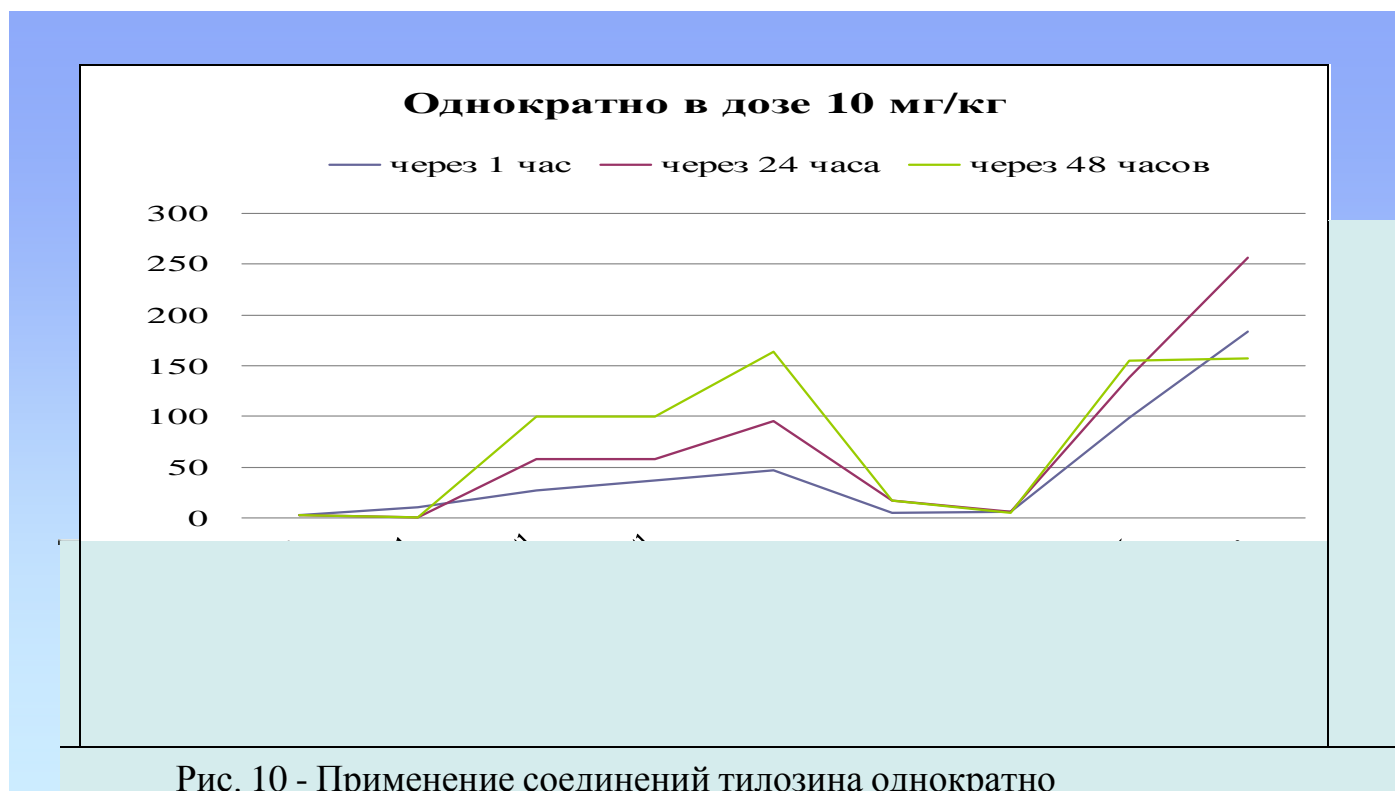


Рис. 10 - Применение соединений тилозина однократно  
в дозе 10 мг/кг

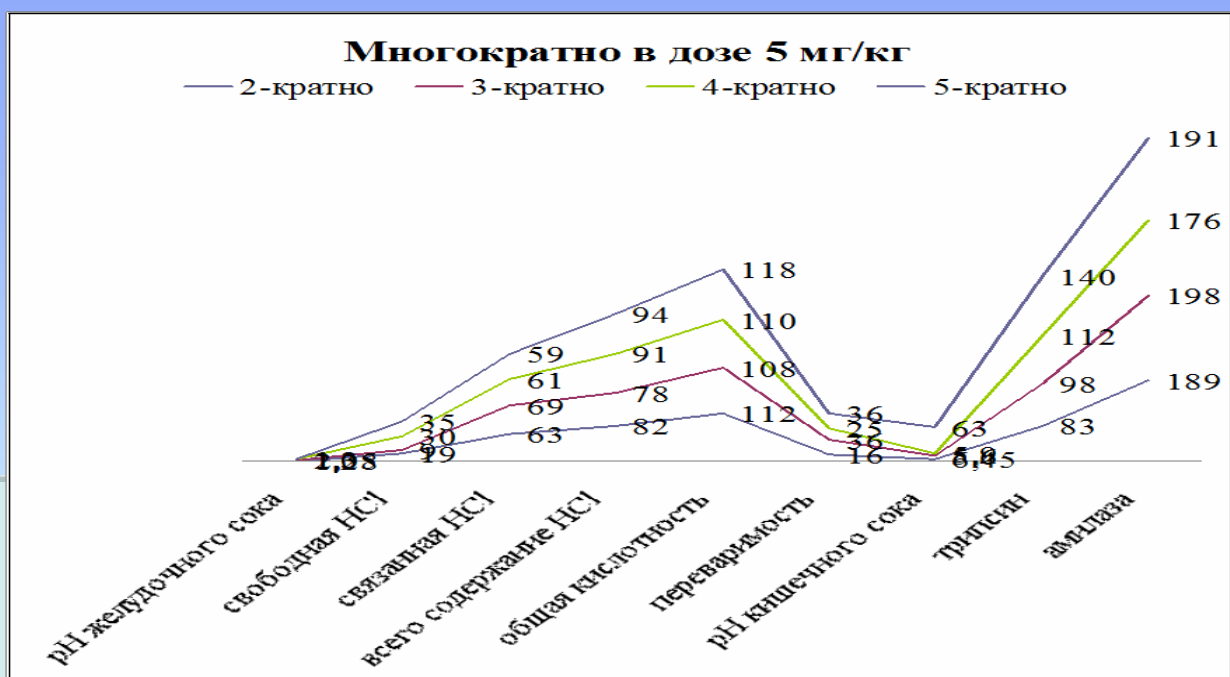


Рис.11 - Применение соединений тилозина многократно  
в дозе 5 мг/кг

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что тилозина тартрат и политилозинкарбоксилат не оказывают отрицательного воздействия на основные физиолого-биохимические функции пищеварения животных.

**Действие соединений тилозина на другие физиологические системы:** были проведены исследования по изучению влияния соединений тилозина на элементы основных физиологических систем организма сельскохозяйственных животных, и в частности, на электрофизиологическую активность сердечной мышцы собак.

Животным(собаки) с помощью медицинского желудочного зонда вводили в желудок суспензии изучаемых соединений тилозина (тилозина, фразидина-50, политилозинкарбоксилата). До их введения и после него с помощью электрокардиографа у собак регистрировали ЭКГ в 3-х основных отведениях от конечностей и сравнивали ее с фоновыми показателями.

Проведенными исследованиями установлено, что при применении токсических доз соединений тилозина существенных изменений в

электрокардиограмме сердца не зарегистрировано. Предсердные и желудочковые комплексы соответствовали физиологическим параметрам исследуемых животных. Признаков нарушения автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердечной мышцы не выявлено.

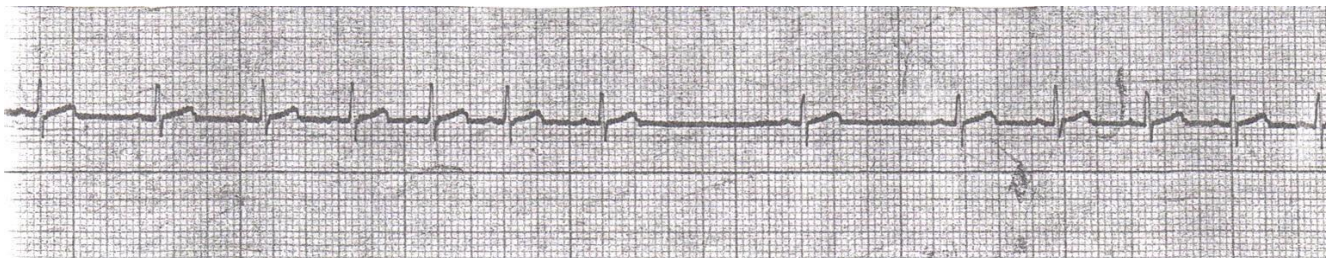
При анализе полученных электрокардиограмм признаков гипертрофии основных морфологических элементов сердца - правого и левого желудочков и предсердий, а также явлений коронарной недостаточности (регистрируемое по смещению относительно изопотенциальной линии интервала ST) не зарегистрировано.

**Рис. 12. Электрокардиограммы собак  
при использовании политилозинкарбоксилата**

**Рис.12.1 – 1 отведение до введения:**



**Рис. 12.2. - 1 отведение после введения:**



Таким образом, применение животным политилозинкарбоксилата в дозах трехкратно превышающих терапевтические, не оказывает негативного влияния на основные показатели электрокардиограммы сердца, в какой-то степени отражающие ее основные функции: автоматизм, сократимость,

возбудимость и проводимость.

**Влияние на систему органов размножения.** Опыты по изучению влияния тилозинсодержащих препаратов на эмбриональное развитие и генеративную функцию яичников животных проведены на 48 половозрелых белых крысах - самках, массой тела 215-245г (табл. 15). В опытных группах со дня подсадки к самкам самцов (в соотношении 1:1) ежедневно с кормом вводили соединения тилозина: тилозина тартрат, политилозинкарбоксилат и фрадизин-50 в дозах 0,03; 0,06 и 0,3г/кг массы тела по ДВ. В контрольных группах животных соединения не применяли. На 17-20 день беременности половину самок убивали и проводили морфологические исследование внутренних органов.

Проведенными исследованиями не выявлено токсического действия тилозинсодержащих соединений на течение и состояние беременности. Число желтых тел в яичниках также как и количество имплантируемых эмбрионов у крыс при назначении соединений тилозина: фрадизина, тилозина тартрата и фармазина было не меньше, а иногда и больше, чем в контроле.

Предимплантационная гибель животных в опытных группах не превышала подобный показатель в контроле. Гибели плодов на всем протяжении эксперимента не зарегистрировано, а число резорбированных эмбрионов в опытных группах мало отличалось от контроля.

Результаты исследования морфологии наружных и внутренних органов плодов крыс свидетельствуют об отсутствии вредного действия изучаемых соединений. Средняя масса эмбрионов и крысят в опытных группах была даже больше, чем в контроле.

Таким образом, назначение фрадизина-50, тилозина тартрата и политилозинкарбоксилата в трехкратной дозе не оказывает отрицательного влияния на эмбриональное и постнатальное развитие плодов. Препараты способствуют лучшему росту плодов, а также уменьшению их пред- и постимплантационной гибели.



Таблица 15.- Основные показатели при изучении тератогенного действия соединений тилозина

Показатели	Фрадизин	Политилозинк арбоксилат	Тилозин	Контроль
Внутриутробный период:				
Число желтых тел в яичнике	13,3±0,15	13,1±0,17	12,1±0,1 0	12,3±0,12
Число мест имплантации в матке	13,1±0,14	13,1±0,11	13,1±0,0 5	11,7±0,15
Процент предимплантационной гибели	2,23±0,17	3,0±0,22	3,0±0,11	4,9±0,12
Число резорбированных эмбрионов(на1 самку)	0,3±0,12	0,3±0,15	0,3±0,17	0,3±0,12
Число погибших плодов (на 1 самку)	-	-	-	-
Масса эмбрионов (г)	5,7±0,11	5,6±0,12	5,6±0,17	5,6±0,22
Аномалии развития внутренних органов и скелета	-	-	-	-
Лактационный период:				
Число живых крысят (на 1 самку)	12,3±0,10	12,3±0,22	12,3±0,1 2	12,3±0,11
Средняя масса тела 1 крысенка (г)	32,5±0,05	32,5±0,21	30,5±0,0 5	30,2±0,22
Уродства и аномалии внутренних органов.	-	-	-	-

#### **Аллергенные реакции животных на соединения тилозина.**

Изучение кожно-резорбтивного и раздражающего действия монопрепаратов соединений тилозина проведено на кроликах методами однократных и многократных аппликаций и крысах – методом погружения хвоста в раствор изучаемых препаратов. Проведенными исследованиями на крысах и кроликах не выявлено кожно-резорбтивного и раздражающего действия тилозина тартрата, фосфата, фрадизина-50 и политилозинкарбоксилата.

При внесении соединений тилозина в конъюнктивальный мешок кроликов отмечено слабораздражающее действие.

Изучение аллергенных свойств (тилозина тартрата, фосфата, фрадизина-50 и политилозинкарбоксилата) проводили на морских свинках массой тела 240-260г методом эпикутарных аппликаций и выявлением кожных реакций (покраснение, зуд, отек кожи) на фоне введения им гомологичной и гетерологичной сыворотки, раствора бихромата калия и сульфанола. Проведенными исследованиями не выявлено аллергенных свойств у тилозинсодержащих препаратов.

Таким образом, соединения тилозина: тилозина тартрат, фосфат, фрадизин-40(50) и политилозинкарбоксилат являются малотоксичными средствами, относятся к 4-му классу токсичности и не оказывают кожно-резорбтивного и аллергенного действия.

Аллергизирующее действие соединений тилозина изучали на морских свинках массой тела 240-260 г, методом накожных аппликаций различных разведений в нативном виде и методом оценки тяжести пищевой анафилаксии. До сенсibilизации перед введением разрешающей дозы и после него учитывали массу тела, ректальную температуру, количество лейкоцитов в крови.

Исследованиями не выявлены аллергенные свойства у изучаемых соединений.

При вскрытии животных признаков альтеративного воспаления: эрозий и язв на слизистых различных отделов желудочно-кишечного тракта не обнаружено.

Проведенные исследования признаков аллергической реакции, а также увеличение содержания эозинофилов в крови, гипертермии и уменьшения скорости роста не выявлено.

### 3.3.3. Влияние соединений тилозина на морфогистологические структуры органов и тканей

Влияние на структуру органов и тканей изучаемых соединений тилозина: тилозина тартрата, фосфата, фразидина-50, тилозина пролонгированного (политилозинкарбоксилата) - в повышенных, рекомендуемых производству дозах показали отсутствие различий в гистологическом строении слизистой и других оболочек пищеварительной системы, структуры печени, соединительной ткани печени, почек, надпочечников, селезенки, брыжеечных лимфоузлов, легких.

При макроскопическом исследовании не обнаружено изменений в морфологии и топографии внутренних органов всех животных.

Ниже приводятся данные гистологических исследований органов крыс, получавших соединения тилозина в максимально допустимой дозе (30 мг/кг массы тела).

Миокардиоциты характеризовались наличием мышечных волокон с хорошо выраженной поперечной исчерченностью. Клетки - миокардиоциты были с ярко выраженными контурами, их ядра содержали повышенное количество генетического материала - хроматина, регистрировалась кислотная окраска цитоплазмы. Интерстициальная ткань развита в соответствии с видом и возрастом животных.

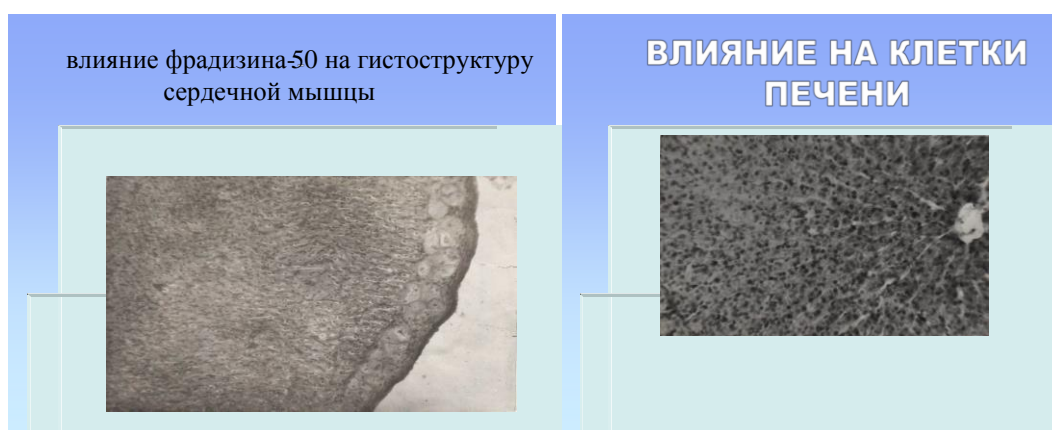


Рис. 13 – Влияние соединений тилозина на ткани сердца и печени

Основной орган мочевыделительной системы – почки характеризовались наличием клубочков с хорошо сохранным корковым слоем.

Ткани поджелудочной железы имели дольчатое строение, дольки обычных размеров, разделены тонкими прослойками соединительной ткани.

Клетки ее регистрировались с четкими контурами, конусовидной и кубической формы, с наличием окрашенной основными красителями цитоплазмой.

Эпителий пищевода сохранен и представлен многослойным плоским неороговевающим слоем. Расположенные под ним оболочки (подслизистая, мышечная, серозная) - обычного вида.

Ткани и органы печени характеризовалась ровной капсулой. Дольки печени при использовании соединений тилозина сохранялись. Гепатоциты, определяющие архитектуру печеночных балок регистрировались с четкими контурами, неправильной многоугольной формы, с ярко выраженной окраской эозином.

Селезенка характеризовалась правильным соотношением красной и белой пульпы. Фолликулы ее на всем протяжении были сохранены. Красная пульпа была гиперемирована.

Слизистая оболочка пищеварительного канала на всем протяжении сохранена. Покровный эпителий ее характеризовался четкими контурами и цилиндрической формой.

В лимфоузлах микроскопически регистрировалось более темное корковое вещество по периферии и более светлое мозговое вещество в центре.

Основной орган дыхательной системы - легкие характеризовались наличием легко регистрируемого просвета альвеол, межальвеолярные перегородки были сохранены. Стенки бронхов определялись, как чистые.

Результаты взвешивания внутренних органов белых крыс представлены в таблице 16.

Таблица 16. Влияние политилозинкарбоксилата на массу внутренних органов беспородных белых крыс (мг)

	Препарат	№ животного	Доза мг/кг	Наименование органов				
				Сердце, мг	Легкие, мг	Печень, мг	Почки, мг	Селезенка, мг
1.	Контроль	1	-	2,12	2,43	6,57	2,64	1,58
		2	-	2,02	2,39	6,53	2,60	1,69
		3	-	1,72	2,12	6,49	2,75	1,15
	М сред.			1,81±0,2 3	2,31±0,2 4	6,53±0,1 5	2,66±0,17	1,47±0,22
3.	Политилозин карбоксилат	7	200	2,06	1,45	7,94	2,13	1,98
		8	200	2,06	1,45	7,94	2,77	1,16
		9	200	2,06	1,63	7,16	2,84	0,86
	М сред.			2,06±0,2 2	1,51±0,2 1	7,66±0,4 4	2,87±0,31	1,3±0,22

Таким образом, гистоструктура внутренних органов животных при длительном воздействии соединений тилозина соответствовала норме.

#### **4. Особенности поступления, распределения и элиминации соединений тилозина в органах и тканях основных физиологических систем организма животных**

Согласно современным данным ряда исследователей по срокам выдержки животных до убоя и после использования соединений тилозина нет единых рекомендаций, что свидетельствует о недостаточной изученности данной проблемы. К тому же, в доступной литературе почти отсутствуют сведения по фармакокинетике соединений тилозина.

К таким соединениям относится политилозинкарбоксилат. В предыдущих экспериментах была установлена совместимость его составляющих ингредиентов и их физиологическое действие.

Нами была использована модифицированная методика при депротеинизации полученного водного экстракта. Вместо агрессивной ТХУ кислоты рекомендуется применять реактив под названием «Экос».

Установлено (таблица 17), что тилозин, являющийся основным действующим веществом соединений тилозина: тилозина тартрата и политилозинкарбоксилата, относительно плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта лабораторных и сельскохозяйственных животных. Высокая концентрация тилозина при внутреннем назначении соединений в дозах 5 и 10 мг/кг массы тела (по ДВ) сохраняется в желудочно-кишечном тракте в течение суток, а в органах и тканях она значительно ниже и неравномерна.

Следовательно, фармакокинетика политилозинкарбоксилата, спустя 3-6 часов после применения, характеризуется достижением максимального уровня в органах и тканях порослят действующего вещества — тилозина. Но спустя 24-48 часов отмечается явная выраженная его элиминация, которая более замедленная, чем у тилозина тартрата.

Высокое содержание тилозина при внутреннем назначении политилозинкарбоксилата в дозе 10 мг/кг массы тела (по ДВ) сохраняется в толстом отделе кишечника и кале в течение суток, а в органах и тканях она значительно ниже и неравномерна распределяется.

Достаточно высокая концентрация ДВ отмечается до суток в таких органах как, селезенка, сердце, легкие, мышцы и кожа.

В сыворотке крови показатель присутствия тилозинсодержащих соединений невысокий, максимальных значений он достигал в период от 3 до 6 часов.

Содержание тилозина в желудке и тонком кишечнике по сравнению с уровнем его в органах относительно высокое, но через 48 часов оно снижается до минимума.

В толстом отделе кишечника, по сравнению с другими органами и тканями, в течение 12-24 часов наблюдается некоторое увеличение количества тилозина, что свидетельствует о выведении данного соединения через пищеварительную систему.

Таким образом, фармакокинетика политилозинкарбоксилата после внутреннего введения характеризуется тем, что ДВ — тилозин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, распределяется в органах и тканях поросят, достигая максимального уровня к 3-6 часам. Наибольшие его количества в этот период регистрируются в печени, почках, содержимом ободочной кишки и фекалиях. Через 24-48 часов концентрация антибиотика в большинстве исследованных проб снижается. Наиболее продолжительное время он задерживается в содержимом ободочной кишки и фекалиях. Выделяется тилозин из организма свиньи в основном с мочой и фекалиями.

Таблица 17. Остаточные количества тилозина в тканях и органах поросят после применения тилозинсодержащих соединений (n=15)

Органы	Концентрация тилозина после применения препаратов через:				
	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
1	2	3	4	5	6
Концентрация тилозина после применения политилозинкарбоксилата					
Печень	10,7±0,09	10,8±0,13	7,8±0,21	7,8±0,08	4,7±0,03
Почка	10,9±0,36	9,5±1,34	9,0±0,15	7,8±3,83	4,7±0,03
Селезенка	5,3±0,17	10,4±1,34	8,5±0,24	7,8±0,58	5,3±0,23
Легкие	9,5±0,11	7,5±0,19	4,2±0,03	4,2±0,15	3,9±0,09
Сердце	6,5±0,20	10,1±0,28	7,3±0,29	7,4±0,24	4,5±0,15
Мышцы	7,3±0,09	7,1±0,12	5,9±0,01	5,5±0,28	3,2±0,03
Кожа	6,9±0,09	7,5±0,15	6,11±0,15	5,5±0,15	1,9±0,07
Кровь	7,3±0,210	7,3±0,075	5,8±0,037	2,5±0,037	1,7±0,03
Желудок	11,5±0,15	8,1±0,17	6,5±0,11	5,3±0,08	3, 1±0,03
Содержимое желудка	10,7±0,09	8,8±0,21	7,8±0,11	6,7±0,09	4,4±0,15
Тонкий кишечник	9,5±0,03	4,7±0,11	4,7±0,34	4,4±0,07	1,8±0,15
Толстый кишечник	7,7±0,25	8,7±0,05	6,4±0,15	6,7±0,28	3,8±0,03
Содержимое обод.кишки	12,6±0,09	12,3±0,05	10,8±0,19	12,9±0,24	11,8±0,03
Концентрация тилозина после применения фразидина-50					
Печень	10,5±0,09	9,6±0,15	654±0,21	6,4±0,17	2,7±0,03
Почка	11,9±0,36	9,5±0,03	9,1±0,15	6,5±3,84	3,7±0,03
Селезенка	5,5±0,17	10,4±1,35	7,4±0,24	6,6±0,57	4,3±0,13
Легкие	9,4±0,11	6,5±0,19	3,4±0,03	3,4±0,17	0,8±0,85
Сердце	6,0±0,21	10,5±0,25	6,3±0,21	6,4±0,08	3,54±0,15



1	2	3	4	5	6
Мышцы	7,3±0,09	6,1±0,12	4,8±0,01	4,4±0,28	2,2±0,03
Кожа	6,8±0,09	7,3±0,15	5,71±0,15	4,4±0,15	0,89±0,07
Кровь	6,1±0,21	7,3±0,07	4,8±0,03	2,5±0,03	0,89±0,03
Желудок	11,5±0,15	7,1±0,17	5,5±0,11	4,3±0,08	2,1±0,03
Содержимое желудка	11,7±0,09	7,8±0,21	6,7±0,11	5,3±0,09	3,4±0,15
Тонкий кишечник	9,8±0,03	3,4±0,11	345±0,34	3,4±0,07	0,8±0,15
Толстый кишечник	7,7±0,25	8,7±0,05	5,4±0,14	5,7±0,28	2,8±0,03
Содержимое ободочной кишки	13,8±0,08	13,4±0,05	10,8±0,18	12,7±0,24	10,8±0,04

В крови концентрация тилозина после введения всех его препаративных форм была невысокой, максимальной она регистрировалась в период от 3 до 6 часов. Исходя из того, что концентрация соединений тилозина в крови является интегральным показателем закономерности фармакокинетики его представлены на Рис. 14 .

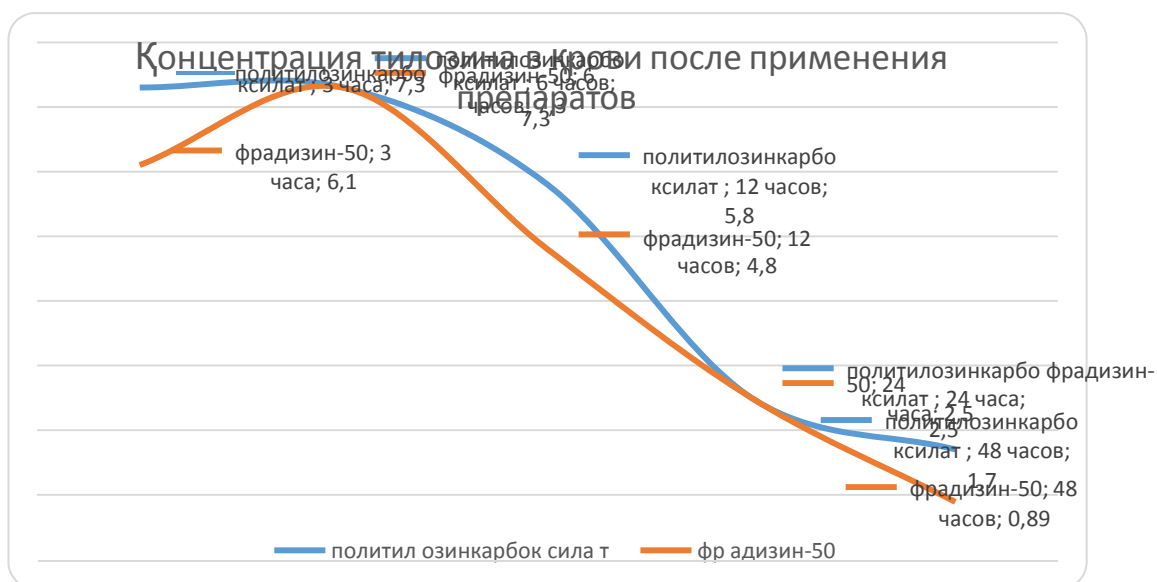


Рис. 14 - Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в крови при введении политилозинкарбоксилата и фрадизина

Содержание тилозина при применении тилозина тартрата, политилозинкарбоксилата и фразидина-50 в желудке и тонком кишечнике по сравнению с уровнем его в органах было выше, но через 48 часов оно снижалось до минимума. В различных участках толстого отдела кишечника через 24 часа отмечали некоторое увеличение концентрации тилозина по сравнению с таковым в других органах и тканях, что свидетельствует о выведении выше указанных соединений через пищеварительную систему.

Дальнейшими исследованиями закономерностей поступления, распространения и распределения, трансформации и элиминации соединений тилозина в организме свиней установлено, что небольшие концентрации тилозина фосфата в сыворотке крови животных регистрируются через 48 часов после его использования. По данным И.Е. Мозгова (1985) терапевтическая концентрация соединений тилозина в крови сохраняется в течение 1,8 часа. Исходя из этого, можно предположить, что содержание тилозина фосфата в сыворотке крови с первого по третий час в нашем эксперименте могло быть более высоким, чем уровень его после трех часов.

В таблице 18 наглядно отражена зависимость содержания тилозина в фецес поросят от применяемой дозы. Наличие тилозина в фекалиях регистрировали более 48 часов.

Во всех отделах пищеварительной системы (кишечнике, печени) наиболее высокое содержание соединений тилозина отмечается в течение 12-18 часов. В последующие 24 часа уровень соединений тилозина в стенках тонкого отдела кишечника снизился, а в остальных пробах увеличился, что свидетельствует о его инактивации в печени и выведении из организма с желчью.

Таким образом, тилозин достигает своей максимальной концентрации в органах и тканях поросят в первые 3-24 часа и выделяется с калом через 48 часов после его применения. В связи с этим убой свиней на мясо

рекомендуется осуществлять не ранее, чем через 6-7 суток после его 3-кратного внутримышечного введения в дозе 20 мг/кг массы тела.

Таблица 18. - Концентрация тилозина фосфата и политилозинкарбоксилата в сыворотке крови и кале поросят после 3-кратного внутримышечного введения

Исследуемый материал	Время (часы)	Подгруппа, доза препарата, мг/кг массы тела		
		I – 5	II - 10	III - 20
		количество соединений тилозина, мкг/мл (мкг/г)		
тилозина фосфат				
Сыворотка крови	3	7,25±0,53	9,43±2,15	14,45±3,82
	6	5,17±0,54	7,83±2,65	10,78±2,84
	12	3,25±0,11	5,43±0,39	6,45±0,12
	24	1,78±0,05	2,43±0,63	3,43±0,21
	48	-	0,53±0,14	0,87±0,35
Кал	3	34,47±8,02	43,45±5,36	123,16±14,20
	6	25,31±6,45	57,43±7,65	147,92±13,20
	12	15,05±1,53	44,17±9,74	83,45±14,37
	24	15,43±4,13	38,23±10,46	111,09±17,18*
	48	12,87±5,36	34,51±6,16	43,28±13,22
политилозинкарбоксилат				
Сыворотка крови	3	7,26±0,53	9,40±2,15	14,75±3,82*
	6	6,17±0,54	8,81±2,65	12,78±2,84
	12	4,25±0,11	7,43±0,39	7,37±0,12
	24	3,78±0,05	4,23±0,63	5,42±0,21
	48	-	3,52±0,14	3,97±0,35
Кал	3	33,48±8,02	41,47±5,36	122,16±14,20*
	6	38,31±6,45	58,43±7,65	145,92±13,20
	12	34,05±1,53	44,17±9,74	134,45±14,37
	24	27,40±4,13	40,23±10,46	125,09±17,18
	48	22,82±5,36	34,51±6,16	87,28±13,22

\* достоверно

## 5. Безопасность использования соединений тилозина

### 5.1. Общее действие соединений тилозина и пищевая безопасность

Проведенными исследованиями острой токсичности было установлено, что при введении внутрь белым крысам и мышам солей тилозина или основания животные переносят дозу до 5000 мг/кг. При его введении другими способами ЛД50 составляет: внутривенном - 475-550, подкожном - 1000-2500 и внутрибрюшинном - 600-2000 мг/кг.

После внутривенного введения наступают угнетение общего состояния и судороги, выздоровление происходит в течение 48 часов. Введение его собакам в дозе 800 мг/кг вызывает рвоту, но летальности животных не регистрируется.

Нами также были проведены исследования по общему действию перорального использования тилозинсодержащих соединений.

Результаты исследований представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. - Влияние длительного применения трехкратных доз соединений тилозина на массу тела беспородных белых крыс

Группы, (n=5)	Среднесуточный прирост массы тела, г			
	д н и			
	15-й		30-й	
	кол-во	%	кол-во	%
политилозинкарбоксилат				
Контроль	2,4±0,14	100	2,5±0,12	100
Опыт	3,4±0,15	142	4,0±0,10	160
Фрадизин-40(50)				
Контроль	2,3±0,17	100	2,4±0,15	100
Опыт	3,0±0,12	131	3,7±0,17	154
Тилозин				
Контроль	2,3±0,14	100	3,0±0,11	100
Опыт	3,1±0,11	135	3,4±0,14	114

Таблица 20. - Влияние длительного применения трехкратных  
лечебных доз политилозинкарбоксилата на массу тела поросят

Группы, (n=5)	Среднесуточный прирост массы тела, г			
	д н и			
	15-й		30-й	
	кол-во	%	кол-во	%
	тилозин			
Контроль	304±0,14	100	328±0,11	100
Опыт	373±0,12	120	380±0,07	119
	политилозинкарбоксилат			
Контроль	303±0,15	100	321±0,21	100
Опыт	343±0,05	113	368±0,14	115

### **Влияние на биохимический состав мышц и качество продукции животноводства.**

В запланированных опытах было изучено действие соединений тилозина на биохимический состав мышц беспородных белых крыс. Животным в течение одного месяца с кормом применяли тилозин и политилозинкарбоксилат в дозе 20 мг/кг массы тела. После чего их убивали методом декапитации, внутренние органы осматривали, взвешивали, подвергали гистологическому исследованию, а в мышцах определяли содержание макро- и микроэлементов, гидролизных аминокислот и других биологически активных соединений, белка, липидов, сырой золы, влаги и клетчатки. Полученные результаты сравнивали с таковыми у крыс, не получавших препараты. Проведенными исследованиями установлено (таблица 21), что под действием соединений тилозина в мышцах животных увеличивалось содержание липидов, белка при уменьшении количества зольных элементов. Изменения других показателей носили недостоверный характер.

Таким образом, назначение тилозинсодержащих соединений не вызывает изменения биохимического состава мышц животных и их качества.

Таблица 21. - Биохимический состав мышц беспородных белых крыс, длительное время получавших соединения тилозина (n=3)

Показатели	Препараты, применяемые крысам		
	тилозин	политилозинк арбоксилат	контроль
Первоначальная влага, %	74,3±0,17	74,5±0,15	74,3±0,14
Гигровлага, %	2,4±0,21	1,44±0,22	2,7±0,34
Сырой протеин, %	65,4±0,44	74,4±0,24	74,3±0,15
Сырой жир, %	9,15±0,17	11,5±0,54	9,8±0,64
Сырая зола, %	4,77±0,74	4,43±0,24	5,7±0,43
Фосфор, %	1,5±0,12	0,93±0,11	1,17±0,17
Кальций, %	1,5±0,14	0,77±0,15	0,78±0,12
Гидролизные аминокислоты, %			
- аспарагиновая кислота	5,7±0,12	6,15±0,11	6,77±0,17
- треонин	3,17±0,21	3,35±0,22	3,54±0,34
- серин	3,88±0,44	4,15±0,53	4,27±0,48
- глицин	0,35±0,15	3,87±0,17	3,78±0,83
- пролин	2,77±0,22	3,27±0,23	3,45±0,44
- глютаминовая кислота	9,88±0,14	10,34±0,14	10,87±0,14
- аланин	3,77±0,54	4,44±0,12	4,54±0,11
- цистин	0,27±0,15	0,77±0,12	0,44±0,45
- валин	2,87±0,54	2,87±0,22	2,77±0,42
- метионин	1,88±0,43	2,77±0,43	0,35±0,14
- изолейцин	2,45±0,25	2,77±0,35	0,44±0,44

Опыты по изучению влияния соединений тилозина на качество мяса телят и овец были проведены в хозяйствах Воронежской области (таблица 22). Животные опытных групп получали соединения, содержащие тилозин. После чего они были убиты методом обескровливания.

Определение свежести мяса сельскохозяйственных животных, получавших соединения тилозина проводили методом органолептической оценки вкусовых качеств мышц и их бульона, определение концентрации водородных ионов с помощью рН-метра через 1 час после убоя, бактериальной обсемененности туши методом микроскопии мазков отпечатков мышц, а также реакций на пероксидазу, с сернокислой медью и формольной.

Проведенными исследованиями установлено, что масса туши и выход мяса животных, получавших тилозин, фразизин и политилозинкарбоксилат были несколько выше, чем в контроле. Мышцы были хорошо обескровлены, без явлений гемморагического диатеза.

В лимфоузлах патологических изменений не обнаружено, цвет мяса бледно-розовый, поверхность разреза слегка влажная, не липкая, консистенция мышц упругая. Жир белый, местами бледно-розовый, мягкий, эластичный, без запаха. При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков с поверхностных слоев мышц бактерии не обнаружены, что свидетельствует о том, что животные во время убоя были здоровы, а изучаемые препараты не оказывают токсического действия на их организм.

Результаты гистологического и биохимического исследований тканей и органов лабораторных и сельскохозяйственных животных, получавших соединения тилозина, в том числе и политилозинкарбоксилат, свидетельствует об отсутствии нарушений морфологической структуры тканей и биохимического состава мышц.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что тилозинсодержащие соединения не оказывают токсического влияния на организм животных.

Вкусовой анализ мяса показал, что запах бульона всех проб мышц был ароматным, приятным, специфическим, цвет их был прозрачным со скоплениями жира на поверхности. Вареное мясо было светло-серого цвета, сочное, со специфическим вкусом и запахом. В мясе посторонних запахов и неприятного вкуса не обнаружено.

Таблица 22.- Результаты ВСЭ мяса животных, убитых после применения тилозина и политилозинкарбоксилата

№№ пп	РН	Реакция с сернокислой медью	Пероксидазная реакция	Формольная реакция
тилозина фосфат				
Т е л я т а				
1	6,4	мутнов.	+	- " -
2	6,1	слаб. помутнение	+	- " -
3	6,5	- " -	+	(слабая)
Мср.	6,3			
Я г н я т а				
4	6,4	мутноватая	+	(слабая)
5	6,3	слаб. помутнение	+	- " -
6	6,4	- " -	+	- " -
Мср.	6,36			
политилозинкарбоксилат				
Т е л я т а				
7	6,3	мутнов.	+	- " -
8	6,2	слаб. помутнение	+	- " -
9	6,4	- " -	+	(слабая)
Мср.	6,3			
Я г н я т а				
10	6,3	мутноватая	+	(слабая)
11	6,4	слаб. помутнение	+	- " -
12	6,5	- " -	+	- " -
Мср.	6,4			

Таким образом, назначение сельскохозяйственным животным соединений тилозина не оказывает негативного влияния на химический состав мышц и органов, не изменяет макро- и микроморфологической их структуры.

### 5.1. 1. Для организма свиней

Нами также были проведены токсикологические исследования при энтеральном применении соединений тилозина в свиноводстве. Было сформировано 2 группы животных по 3 головы в каждой. Поросётам 1 и 2-й



вместе с кормом применяли политилозинкарбоксилат и фразидзин-50, а третьей тилозина фосфат в дозах 30 мг на кг массы тела по ДВ – тилозину.

Результаты общего действия соединений тилозина представлены в таблице 23.

Таблица 23. - Влияние длительного применения трехкратных лечебных доз препаратов на массу тела животных

Группы, (п-3)	Среднесуточный прирост массы тела, г			
	Д Н И			
	15-й		30-й	
	кол-во	%	кол-во	%
Политилозинкарбоксилат				
Контроль	237±0,12	100	243±0,14	100
Опыт	257±0,14*	109	261±0,17	108
Фразидзин				
Контроль	247±0,15	100	252±0,11	100
Опыт	262±0,17	106	272±0,07	108
Тилозина фосфат				
Контроль	361±0,12	100	333±0,44	100
Опыт	381±0,22	105,3	374±0,22*	112

\*достоверно

### 5.1.2. Влияние на качество свиноводческой продукции

При проведении экспериментов по влиянию соединений тилозина на качество мяса поросят животные опытных групп (по 3 особи в группе) в течение 10 дней получали тилозинсодержащие соединения: тилозина фосфат и политилозинкарбоксилат в дозах, соответственно, 10 и 20 мг/кг массы тела. Поросята контрольной группы лекарств не получали. Сразу после окончания применения соединений тилозина поросята всех групп были убиты методом обескровливания, органы и ткани подвергнуты гистологическим и биохимическим исследованиям. Полученные результаты сравнивали с таковыми у поросят, не получавших препараты.

Результаты ветеринарно-санитарной оценки качества мяса поросят, получавших соединения тилозина представлены в таблице 24. Методика ее

оценки включала в себя органолептическую оценку вкусовых качеств мяса и бульона, определение кислотности с помощью рН-метра через 1 час после убоя, наличие бактериальной обсемененности туши методом микроскопии мазков отпечатков с поверхностных и глубоких слоев мышц, реакций на пероксидазу, формольную и с сернокислой медью.

Вкусовой анализ мяса показал, что запах бульона всех проб был ароматным, приятным, специфическим, а сам бульон — прозрачным и со скоплениями жировой массы на поверхности. Вареные мышцы были светлыми, сочными, со специфическим вкусом.

Таблица 24.- Результаты ВСЭ мяса свиней, убитых после применения тилозина фосфата и политилозинкарбоксилата

№№ пп	РН	Реакция с сернокислой медью	Пероксидазная реакция	Формольная реакция
тилозина фосфат				
1	6,3	мутнов.	+	- " -
2	6,2		+	- " -
3	6,4	- " -	+	(слабая)
Мср.	6,3			
политилозинкарбоксилат				
1	6,4	мутнов.	+	- " -
2	6,3	слаб. помутнение	+	- " -
3	6,2	- " -	+	(слабая)
Мср.	6,3			

Масса туши и выход мяса животных, получавших тилозина фосфат и политилозинкарбоксилат, были несколько выше, чем в контроле. Исследованиями установлено, что под действием соединений тилозина в мышцах животных увеличивалось содержание жировых соединений и белка при уменьшении зольных элементов. Изменения других показателей носили недостоверный характер.

Мышцы животных были хорошо обескровлены, без гемостазов и кровоизлияний. В лимфоузлах морфологических изменений не обнаружено, цвет мяса - бледно-розовый, поверхность разреза слегка влажная, не липкая,

консистенция мышц упругая. Жир был белым, местами бледно-розового цвета, мягким, эластичным, без запаха. При микроскопическом исследовании с помощью световой микроскопии мазков-отпечатков с поверхности мышц микроорганизмы не обнаружены.

Результаты гистологического и биохимического исследований не выявили нарушений микроморфологической структуры тканей и биохимического состава мышц.

Таким образом, назначение сельскохозяйственным животным препаратов тилозина не оказывает негативного влияния на химический состав мышц и органов и не ухудшает их потребительских качеств.

## 5.2. Влияние на элементы биогеоценологических структур

Так как, предполагается в дальнейшем использование тилозинсодержащих соединений при краснухе карпов, нами было запланировано и определено сравнительное изучение влияния вышеобозначенных средств на животных-гидробионтов, которые служат источником питания для рыб. Для этого были сформированы 4 группы беспозвоночных гидробионтов для каждого препарата: 5 с мотылем и 5 с трубочником, которые обрабатывались суспендированием в воде тилозина тартратом и политилозинкарбоксилатом – 5 мг/л; а в двух других группах фуразоналом - 5мг/л (контроль) и фразидином-50 (100 мг/л или 5 мг/л по ДВ).

За животными велись наблюдения, учитывалось их состояние и количество погибших. Результаты проведенных исследований отражены в таблице 25, из данных которой видно, что токсическим действием, выраженной в полной гибели, взятых в эксперименте животных через 20 часов опыта, обладали препараты фуразонал, служащий компонентом фразидура, что надо будет иметь ввиду при профилактических и лечебных обработках различных марикультур с различной технологией их кормления, что нельзя сказать о тилозине, политилозинкарбоксилате и фразидине-50, где гибели гидробионтов вообще не регистрировалось.

Таблица 25.- Влияние химиотерапевтических препаратов на продолжительность жизни гидробионтов, служащих кормом для рыбы

Применяемые препараты	Дни гибели обрабатываемых гидробионтов	
	мотыль	трубочник
1.Тилозин, 5 мг/л	полная гибель через 20 часов опыта	
2.Политилозинкарбоксилат, 5 мг/л	гибели не наблюдалось	
3.Фуразонал,5 мг/л	полная гибель через 20 часов опыта	
4.Фразидин-40, 100 мг/л	гибели не наблюдалось	

Таким образом, тилозинсодержащие соединения фразизин и биофраз не оказывают токсического действия на организм беспозвоночных гидробионтов, служащих кормом для рыб, что указывает на экологическую безопасность их использования в рыбоводстве.

## Обсуждение полученных результатов

Современные технологии производства животноводческой продукции позволили полнее реализовать современные достижения науки и практики в эффективном использовании капитальных вложений, средств механизации и автоматизации, возможности роста производительности труда и решения ряда социальных проблем на селе. Однако среда обитания животных на крупных фермах и комплексах характеризуется большой их концентрацией на малых площадях, круглогодичным стойловым содержанием, иногда с полной изоляцией от внешней среды, что не всегда соответствует биологическим потребностям организма.

Природные свойства сельскохозяйственных животных, сформировавшиеся в течение многих веков, не могут быстро меняться. В связи с этим часто возникают несоответствия между биологической природой организма, его физиологическими возможностями и окружающей средой в виде различных стрессов, которые могут значительно снижать их естественную резистентность и продуктивность, а иногда стать причиной отхода, прежде всего, молодняка.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов направлены на «решение проблемы взаимоотношений между организмом сельскохозяйственных животных и окружающей средой в условиях крупных комплексов по производству молока и мяса.

В связи с изменением социальных и экономических условий, с разукрупнением коллективных хозяйств происходит переориентация крупного сельскохозяйственного производства к более мелкотоварному, создание молочнотоварных ферм оптимальных размеров с учетом мирового опыта, свидетельствующего об эффективном функционировании молочного и мясного скотоводства в условиях интеграции мелких и крупных предприятий.

Считается, что слабым звеном даже для малых и средних ферм оказались недостаточная обоснованность существующих ветеринарно-гигиенических и технологических мероприятий и несовершенство системы получения и выращивания молодняка животных с учетом адаптации организма к условиям окружающей среды.

Принимая во внимание и учитывая тот факт, что от уровня общей неспецифической резистентности во многом зависит возникновение и развитие болезни, мы провели исследования по изучению влияния стресс-факторов на естественную резистентность организма поросят и ягнят. Было установлено, что транспортировка и связанные с ними смена условий содержания и кормления приводят к уменьшению в крови количества клеток красной и белой крови, также показателей, определяющих их функцию: гемоглобина и фагоцитарной активности лейкоцитов, а также связанных с ними комплементарной, лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови.

В научной литературе имеются данные, указывающие на возможность повышения естественной резистентности и снижения стрессовой нагрузки на организм животных путем целенаправленного применения некоторых фармакологических препаратов - адаптогенов, особенно природного происхождения. Вместе с тем до сих пор теоретические основы механизма их действия на организм молодняка сельскохозяйственных животных при низких и высоких температурах среды недостаточно изучены, мало рекомендаций по использованию других биологических и химических веществ в качестве адаптогенов.

Поэтому дальнейшее изучение различных соединений и степени их влияния на показатели общей неспецифической резистентности является актуальной проблемой.

Перспективными для дальнейших разработок в этом направлении являются соединения тилозина.

Тилозин, выпускается в виде трех солей: виннокаменной (тарtrat), фосфорной (фосфат) и адипиновой (адипинат). Структурная формула его представлена ниже, каждая из которых имеет в своем составе высокоэнергетические сахара мицинозу, микаминозу и микарозу.

Кроме того, существует пролонгированная модификация тилозина – политилозинкарбоксилат и техническая - различные разновидности по активности фрадизинов.

Фрадизин, является тилозинсодержащим соединением, и кроме действующего вещества - тилозина, содержит фосфолипидные фракции, незаменимые аминокислоты (кроме триптофана), а также аспарагиновую и глютаминовую кислоты, серин, глицин, аланин, тирозин, белок, сахар, фосфор, кальций, железо, цинк, медь, кобальт, витамин В<sub>2</sub>, никотиновую, фолиевую и жирные кислоты, воск, моно-, ди- и триглицериды, способные оказывать этиотропное, патогенетическое и заместительное действие(Рис.15).

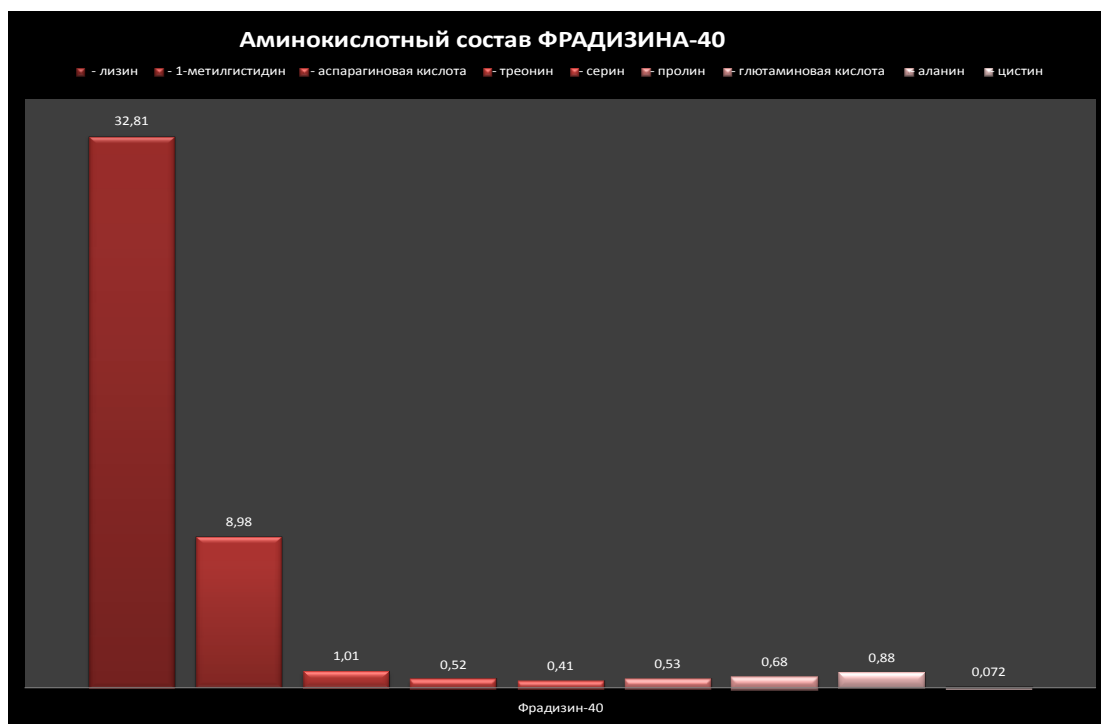


Рис.15 – Аминокислотный состав фрадизина-40(50)

Исходя из этого, нами были запланированы и проведены исследования по влиянию соединений тилозина на основные физиолого-биохимические показатели организма сельскохозяйственных животных, в том числе и



иммунобиохимические.

Проведенными нами исследованиями крови выявлены гемопозитический эффект тилозинсодержащих соединений и способность их повышать клеточную и гуморальную резистентность организма поросят, ягнят и птицы на уровне тенденции и достоверности) (таблицы 3, 4, 7 и 9).

При проведении гистологических исследований в микроморфологических структурах организма поросят, длительное время получавших 10-30 мг/кг массы тела по ДВ соединений тилозина не установлено по сравнению с контролем различий в морфофункциональном состоянии слизистой и других оболочек желудочно-кишечного тракта, специфических и соединительно-тканых структур паренхиматозных органов, что свидетельствует о нетоксичности исследуемых соединений.

При лабораторном исследовании диспротеинемии и других связанных с ней явлений (наличие грубодисперсных белков), а также достоверных изменений в реакционной активности АлАт и АсАт не обнаружено, что свидетельствует о том, что тилозинсодержащие соединения, в том числе и его пролонгированная форма политилозинкарбоксилат не оказывают отрицательного действия на основные функции печени. Физиологические акты пищеварительной и мочевой системы у поросят, телят, ягнят, длительное время получавших одно- и двукратные дозы фразидина, политилозинкарбоксилата и тилозина, не отличались от таковых интактных животных.

Проведенными исследованиями моторной функции желудочно-кишечного тракта установлено, что тилозин в концентрации 0,005 мкг/мл повышает функциональную деятельность кишок, что выражается в учащении ритма и удлинении амплитуды сокращений.

Повышение концентрации до 50, 100, 400 и 800 мкг/ мл незначительно тормозило работу изолированных кишок, и ее угнетение оставалось в пределах 10–20 %. Это действие в отдельных случаях чередовалось с временным повышением их активности, что выражалось увеличением

амплитуды колебаний или учащением их ритма. В концентрации 1000 мкг/мл двигательная активность кишечника также угнеталась, хотя полного ее подавления не наступало. Промывание кишок, как правило, восстанавливало их работу.

Таким образом, соединения тилозина слабо тормозят работу отрезков изолированных кишок животных, в основном, обратимо замедляют ритм их сокращений, который восстанавливается после прекращения применения тилозина. Указанное свойство тилозинсодержащих соединений имеет важное значение при терапии желудочно-кишечных заболеваний.

При изучении влияния соединений тилозина на секреторную функцию пищеварения свиней было установлено, что однократное назначение тилозина тартрата и политилозинкарбоксилата в дозе 20 мг/кг по ДВ-тилозину - через 1 час после их введения несколько замедляло желудочную секрецию и стимулировало кишечную. Через 24 часа секреция желудка усиливалась и продолжала нарастать в последующем. В секреции тонкого кишечника наблюдали обратную картину. Ее нормализация происходила на 3 сутки. Доза 10 мг/кг оказывала аналогичное действие, которое характеризовалось вначале некоторым угнетением желудочной секреции и возбуждением кишечной, а затем обратными явлениями. В дозе 5 мг/кг стимуляция желудочно-кишечной секреции наступала сразу после его назначения и продолжалась в течении 24-48 часов с последующей нормализацией.

При многократном применении соединений в дозе 20 мг/кг угнетение секреторной активности и желудочного пищеварения отмечали в течении всего периода назначения препаратов. При этом рН желудочного сока смещалась в кислую сторону. Его восстановление наступало через 3 – 4 дня после последнего введения. Изменения ферментативной активности тонкого кишечника характеризовались стимуляцией в начале опыта и слабым угнетением в конце. Пятикратное назначение соединений тилозина в дозе 10 мг/кг стабильно повышало секрецию соляной кислоты и общую кислотность,

а также секрецию трипсина и амилазы кишечником, рН последнего сдвигался в щелочную сторону. Восстановление его происходило на 3 – 4 сутки.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что тилозин и политилозинкарбоксилат в малых дозах повышают секрецию соляной кислоты и снижают выделение пепсина. В больших дозах они угнетают функции желудка.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что тилозина тартрат и политилозинкарбоксилат не оказывают отрицательного воздействия на основные физиолого-биохимические функции пищеварения животных.

При изучении влияния соединений тилозина на функции сердечной мышцы при помощи электрокардиограммы установлено, что на кардиограммах все зубцы и интервалы между ними, электрическая ось сердца не отличались от фоновых показателей и физиологических границ.

Следовательно, применение высоких доз тилозинсодержащих соединений не оказывает отрицательного влияния на электрофизиологические показатели в работе сердца.

Изучение фармакокинетики тилозинсодержащих соединений по действующему веществу (тилозину) показало, что ДВ сравнительно плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта лабораторных и сельскохозяйственных животных.

Высокая концентрация препарата при внутреннем его назначении в дозах 5 и 10 мг/кг массы тела по ДВ сохраняется в желудочно-кишечном тракте в течение суток. Содержание тилозина при применении его пролонгированной формы - политилозинкарбоксилата, фразидина-50 в желудке, тонком кишечнике по сравнению с таковым в органах было высоким, в течении 48 часов, после чего он регистрировался в небольшом количестве, причем пролонгированная его форма сохранялась там несколько продолжительнее время, чем обычные соединения тилозина.

В толстом отделе кишечника через 24 часа отмечается некоторое

увеличение содержания тилозина по сравнению с таковым в других органах и тканях, что свидетельствует о выведении вышеуказанных соединений через желудочно-кишечный тракт (Рис.16 и 17).

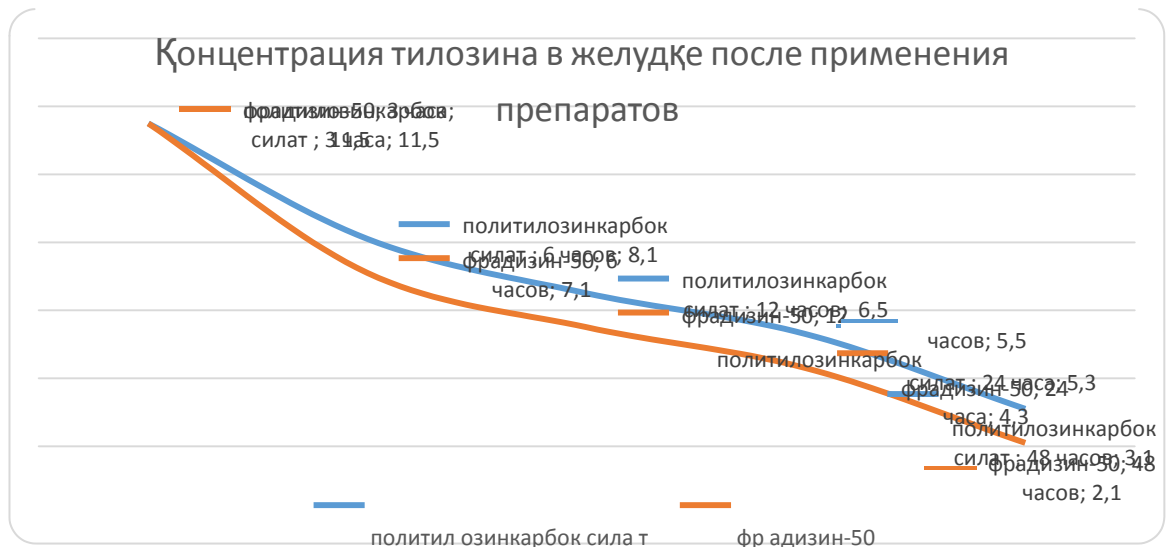


Рис. 16.- Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в желудке при введении политилозинкарбоксилата и фрадизина

В тоже время в органах и тканях животных концентрация тилозина была значительно ниже. Распределение соединений тилозина происходит неравномерно. В печени наблюдается высокая концентрация тилозина в первые 12 часов, которая более стабильна, чем в других органах в последующие 24 часа, что свидетельствует о разрушении соединений тилозина и выведении его из организма с желчью (Рис. 17).

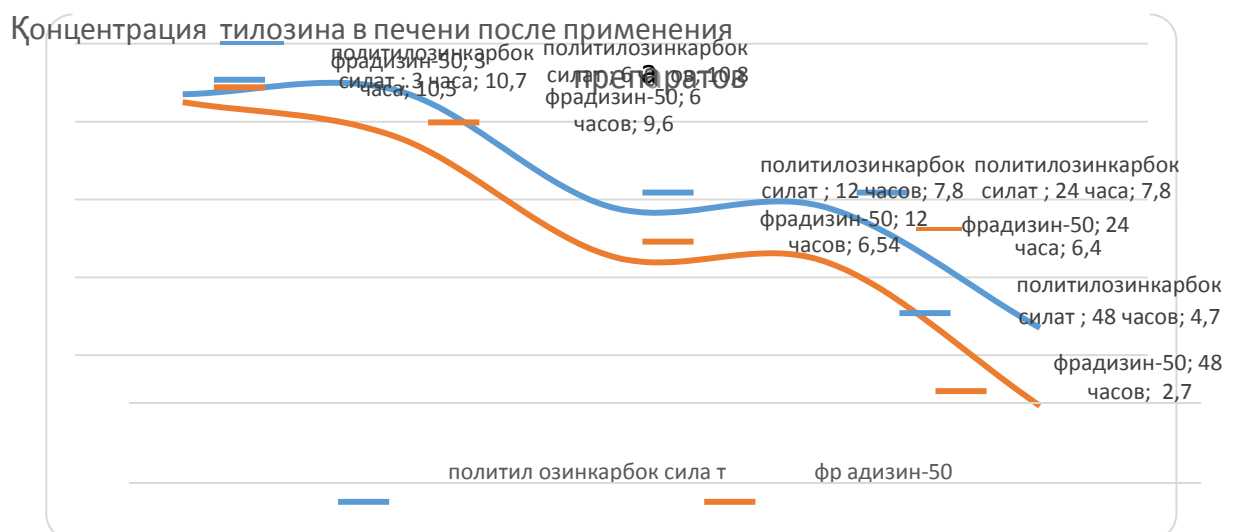


Рис. 17.- Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в печени при введении политилозинкарбоксилата и фрадизина

Повышенные концентрации действующего вещества - тилозина – отмечается также в почках, что, возможно, связано с выведением его из организма с мочой. До 6 часов большая концентрация соединений тилозина отмечается в селезенке и легких.

В сердечной мышце, видимо, благодаря повышенному обмену веществ на всем протяжении экспериментов, отмечается относительно повышенная концентрация соединений тилозина, политилозинкарбоксилата и фразидина-50. В крови концентрация тилозина всех препаративных форм невысокая, максимальной она была от 3 до 6 часов.

При изучении токсических свойств тилозинсодержащих соединений и их составляющих компонентов на организм животных, при различных способах введения установлено, что наименее токсичным является их энтеральное использование, а затем уже подкожное и внутрибрюшинное.

Проведенными исследованиями по изучению влияния соединений тилозина на животных-гидробионтов установлено, что токсическим действием, проявляющимся 100% гибелью мотыля и трубочника через 20 часов экспозиции, обладал, используемый в опыте в качестве положительного контроля - фуразонал. Применение тилозина, политилозинкарбоксилата и фразидина-50 не вызывали гибели гидробионтов.

Изучение влияния соединений тилозина на основные физиологические системы организма животных показало, что препараты активизируют основные метаболические процессы организма сельскохозяйственных животных и птицы.

На рисунках 18 и 19 видно, что применение фразидина, тилозина тартрата, фосфата и политилозинкарбоксилата сопровождалось повышением содержания на 15-30-й дни опыта в крови концентрации эритроцитов и в них гемоглобина, общего белка, процентного содержания альбуминов, бета- и

## гамма глобулиновых белковых фракций.

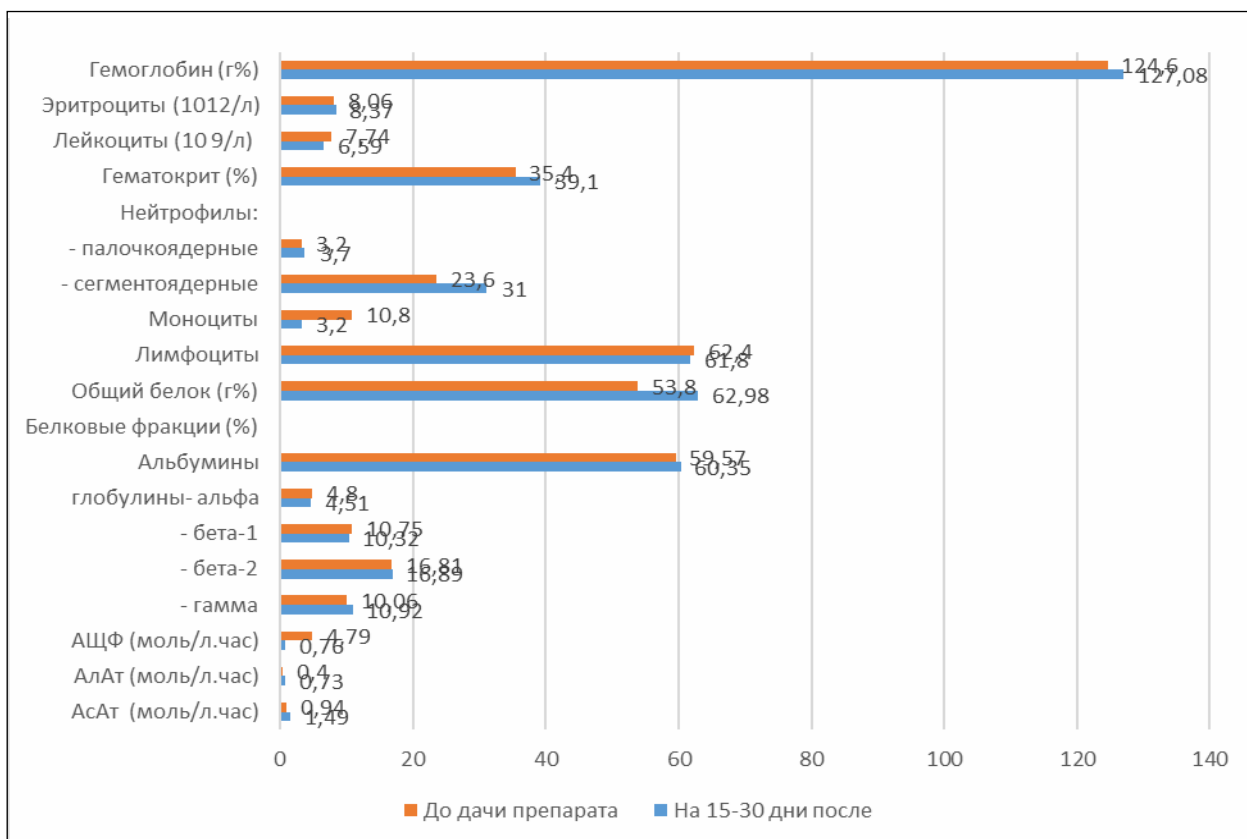


Рис 18.- Показатели крови телят при использовании пролонгированного тилозина (n=5)

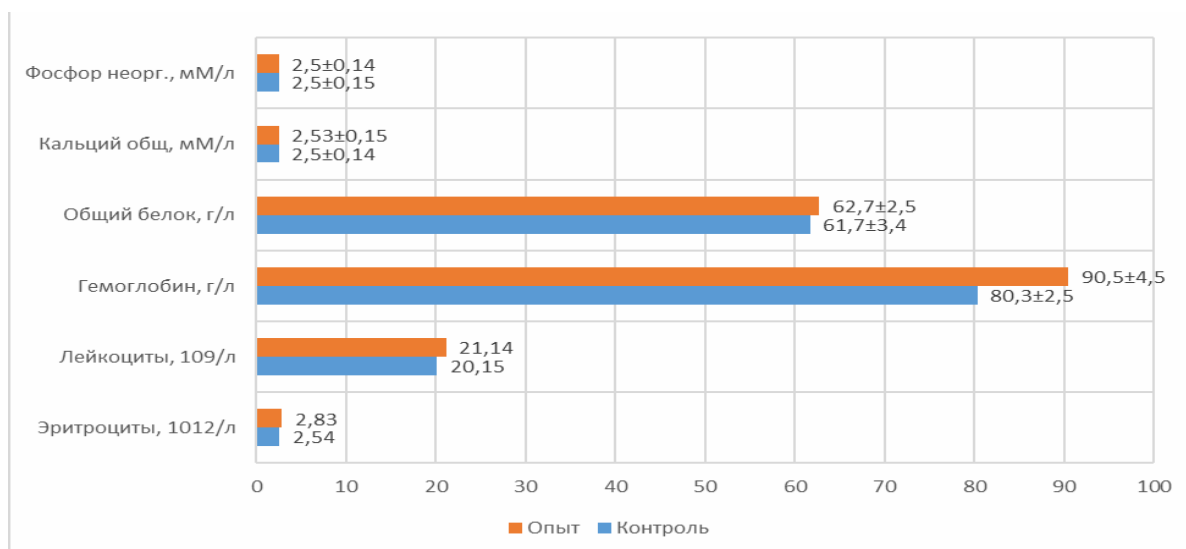


Рис 19. - Результаты исследования крови цыплят

При изучении тератогенного и эмбриотоксического действия тилозинсодержащих соединений было установлено, что они не обладали таковыми как во внутриутробный, так и в лактационный периоды онтогенеза

животных (беспородных белых крыс). Назначение фразидина, политилозинкарбоксилата, тилозина тартрата не оказывало отрицательного влияния на процесс и индекс оплодотворения белых крыс. Под их влиянием происходило даже некоторое увеличение массы тела плодов и уменьшение предимплантационной гибели при исследовании эмбрионов.

Формольной и пероксидазной пробами и реакцией с сернокислой медью, исследованием химического состава яиц и мышечной ткани кур и цыплят, а также определением остаточных количеств действующего вещества в тканях и органах сельскохозяйственных животных, в течение длительного времени получавших высокие дозы соединений тилозина, установлено, что мясо и органы таких животных полноценны в питательном отношении и пригодны к употреблению в пищу.

При этом показано, что под действием тилозинсодержащих соединений в мышцах животных увеличивалось содержание протеина за счет лизина, метионина и треонина.

Таким образом, назначение тилозинсодержащих соединений не вызывает изменений биохимического состава мышц животных и его качественного состава.

## Заключение

На основании результатов проведенных исследований можно резюмировать, что многочисленные стресс-факторы (транспортировки и т.д.) снижают основные показатели общей неспецифической резистентности сельскохозяйственных животных. Литературные данные свидетельствуют о том, что перспективными с точки зрения иммуномодуляции являются соединения тилозина. Поэтому проведение исследований, направленных на изучение характера изменений функции основных физиологических систем под влиянием его соединений являются актуальными.

Результаты анализа запланированных и проведенных исследований позволяют сделать заключение о том, что различные соединения тилозина (тилозина тартрат, его техническая форма – высокоактивный фразизин-50 и пролонгированная – политилозинкарбоксилат) обладают свойствами повышать основные показатели клеточной и гуморальной резистентности.

Подводя итог проделанной работы, можно сделать следующие выводы:



## Выводы

1. Транспортировка и перегруппировка ягнят, поросят приводит к снижению содержания гемоглобина, эритроцитов в крови в течение 15 дней, понижению показателей резистентности в течение 15-30 дней.

2. Использование производного тилозина – фразидина 50 сокращает сроки отрицательных проявлений стрессов, восстанавливает гематологические показатели через 15 дней, усиливает неспецифическую резистентность за счет увеличения лизоцимной, бактерицидной, содержания гамма-глобулинов сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов через 30 дней на 41,5%, иммуноглобулинов – в 1,9 раза.

3. Соединения тилозиина (тилозина тартрат, фосфат, высокоактивный фразидин-50 и полотилозинакрбоксилат) оказывают стимулирующее действие на основные физиологические функции пищеварения, в дозе 5 мг/кг массы тела животных они увеличивают в пределах физиологических границ секрецию желудочного сока, моторику кишечника.

4. Тилозинсодержащие соединения оказывают стимулирующее действие на биохимические процессы обмена белков за счет усиления синтеза и усвоения из корма, изменения метаболизма углеводов и и липидов.

5. Особенности фармакокинетики препаратов, характеризующейся относительно медленным всасыванием, равномерным распределением и выведением действующего вещества в течение 48 часов после введения обеспечивают безопасность их применения.

6. Использование соединений тилозина в дозах и скоках в три раза выше рекомендованных, не вызывало признаков их токсического действия на основные физиологические показатели подопытных животных: ЭКГ, ЧСС, мочевыделение (биохимические тесты в моче).

7. Химический состав мышц и внутренних органов животных, яиц кур по содержанию протеина, жира, минеральных веществ, незаменимых аминокислот не отличался достоверно от состава животных контрольных групп.

**Список сокращений**

- ДВ - действующее вещество;
- БАВ - биологически активное вещество;
- МПБ – мясо-пептонный бульон;
- ПТК - политилозинкарбоксилат;
- ТХУ - трихлоруксусная кислота;
- т-РНК - транспортнаярибонуклеиноваякислота;
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов;
- ФАЛ - фагоцитарная активность лейкоцитов;
- ФИ - фагоцитарный индекс;
- ФЧ - фагоцитарное число;
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭКГ - электрокардиограмма

**Библиографический список**

1. Аброськина Л.С. Определение йода в различных объектах / Л. С. Аброськина, Ю.Н Кондратьев // Ветеринария.-1985.-№ 6. - С.64.
2. Антипов В.А., Шахов А.Г., Сухов Н.М. Повышение резистентности поросят при стрессе фразидином //Сб.научн.трудов. - Воронеж, 1983. - С.18-23.
3. Антипов, В.А. Применение фразидина при гастроэнтерите свиней // Пути ликвидации инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных. - Новосибирск, 1985 - С.50-51.
4. Антипов, В.А. Фармакодинамика фразидина при желудочно-кишечных заболеваниях // Тезисы докладов респ. научно-производственной конференции «Ветеринарные проблемы животноводства». -17- 19 октября 1985г. - Белая Церковь. -1985. - С.10-11.
5. Антюков, М.А. Иммунореактивность поросят-сосунов при комплексной вакцинации против болезни Ауески, сальмонеллеза, пастереллеза // Вет.наука - производству. -1984. - 53 с.
6. Артемов, Б.Т. Фумаровая кислота - стимулятор общей (неспецифической) резистентности свиней / Б.Т.Артемов [и др.] // Диагностика и терапия незаразных болезней сельскохозяйственных животных. -Воронеж. -1986. - С. 83-87.
7. Антипов, В.А., Препарат для лечения и профилактики гастроэнтерита и бронхопневмонии свиней / В.А. Антипов, А.Г. Шахов // Удостоверение на рац. предложение ГУВ ГАПК СССР от 10.06.1986. -№ 439-11/2015.
8. Антипов, В.А. Фразидин – эффективный препарат для профилактики стресса у свиней / В.А Антипов., А.Г Шахов., В.С. Бузлама // Новое в профилактике, диагностике и лечении незаразных болезней животных. -1987. - С.21-25.

9. Антипов В.А. Фрадизин – эффективный препарат для профилактики стресса у свиней / В.А Антипов., А.Г Шахов., В.С. Бузлама // Новое в профилактике, диагностике и лечении незаразных болезней животных. -1987. - С.21-25.

10. Батрак, Г. Е. Принципы фармакологии инфекционных болезней / Г. Е. Батрак, А.К. Тихий //Здоровье. - 1967. -164 с.

11. Бузлама В.С. Стресс и его профилактика в промышленном животноводстве / В.С. Бузлама // Материалы в помощь сельскохозяйственному производству. - Воронеж, 1980.- Часть Ш. - Выпуск 6. - С. 38-39.

12. Бузлама В.С. Биохимические основы профилактики нарушений обмена и повышение резистентности животных в промышленных хозяйствах / В.С. Бузлама // Тезисы докладов Всесоюзной научной конференции. - Воронеж, 1986. - Часть 1. - С. 10.13. Бузлама В.С. Применение фумаровой кислоты для профилактики постстрессовых пневмоний сельскохозяйственных животных / В.С. Бузлама и др. // Информационный листок № 365-84. – Воронежский ЦНТИ. -1983.

13. Бузлама В.С. Фумаровая кислота для повышения резистентности свиней / В.С. Бузлама и др. // Ветеринария. - 1987. - № 5. - С. 64-68.

14. Бузлама В.С., Тауритис А.К., Рецкий М.И. Механизм развития и профилактики стресса у поросят при отъеме / В.С. Бузлама, А.К. Тауритис, М.И. Рецкий //Ветеринария. - № 7. - 1989.- С. 57-61.

15. Бузлама В.С. Комплексная система мероприятий по повышению резистентности крупного рогатого скота, свиней и птиц в промышленном животноводстве/ Долгополов В.Н., Рецкий М.И., Агеева Т.И., Шабунин С.В., Мещеряков Н.П.// Воронеж.-1990.-19 с.

16. Бобровский, В.И. Лечение свиней, больных инфекционными пневмониями / В.И. Бобровский // Сб.: Эпизоотология, профилактика и лечение заразных заболеваний сельскохозяйственных животных в Куйбышевской области / Куйбышевское книжное издательство. - 1977. - Выпуск УП. - С. 152-157.

17. Бухарин О.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О.В. Бухарин, Н.В. Васильев //Томск. -1974. - 209 с.

18. Влияние нуклеината натрия и фосфолипидов грибка Акт гризеус 15 на колостральный иммунитет у поросят / Сост. Н.Г. Жмуров [и др.] // Диагностика и профилактика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. Воронеж, 1986 - С. 15-21.

19. Жмуров Н.Г. Влияние адъювантов на содержание Т- и В-лимфоцитов в крови поросят при комплексной вакцинации / Н.Г. Жмуров // Диагностика и профилактика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. - Воронеж, 1986. - с. 27-32.

20. Жаров, А.В. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы у телят при острых желудочно-кишечных и респираторных болезнях // Ветеринария.-1995. - № 2.- С. 23-26.

22. Гулин В.М. Профилактика болезней свиней в откормочных хозяйствах Горьковской области // Сельское хозяйство России. - 1979. - № 5. - с. 49 .

23. Гулянский А.К. Иммуностимуляторы в профилактике гипофункции яичников у коров/ А.К. Гулянский, К.В.Леонов// Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии: Сб. научн. тр. по матер. 1 межд. конф. посвященной 70-летию Башкирского государственного аграрного университета, Уфа, (21-22 ноября, 2000). – Уфа, 2000. – С. 113-115.

24. Данилевский, В.М. Лечение поросят, больных бронхопневмонией // Ветеринария. -1965. - № 3. - С. 60-63.

25. Данилевский В.М. Профилактика и лечение неспецифических бронхопневмоний поросят // Профилактика и лечение молодняка сельскохозяйственных животных. - М., 1968. - С. 187-192.

26. Добрица В.П. Иммуномодуляторы животного происхождения/ В.П. Добрица, Н.М. Ботерашвили, Е.В. Добрица// Современные иммуномодуляторы для клинического применения. – СПб.: Изд-во Политехника, 2001. – С. 188-198.

27. Данилевский, В.М. Бронхопневмония молодняка: профилактика и лечение // Ветеринария. - 1981. - № 12. - С. 14-16.

28. Добрица В.П. Иммуномодуляторы растительного происхождения/ Современные иммуномодуляторы для клинического применения. – СПб.: Изд-во Политехника, 2001. – С. 213-215.

29. Донев Б. Тилозин. Фармакокинетические исследования на цыплятах бройлерах / Б. Донев // София. - МБИ.- 1985.-№ 6.-С.3.

30. Друмев Д. Фармакологические и токсикологические исследования болгарского антибиотика тилозина / Друмев Д. - 1975. - 25 с.

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

32. Емельянов Б.М. Некоторые вопросы инфекции и иммунитета в свиноводческих комплексах / Б.М. Емельянов // Информационный бюллетень. - М.- 1972. - № 6. - С.60.

33. Земсков В.М. Фагоцитоз: физиологические и молекулярные успехи/ В.М. Земсков// Успехи современной биологии. – 1984. – Т. 38. – №5. – С. 219-239.

34. Зуев Н.П. Влияние тилозинсодержащих препаратов на аминокислотный обмен у поросят/ Н.П.Зуев, В.В.Дронов // Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов посвященной 30-летию ВГАУ им. К.Д.Глинки. – Воронеж, 2003. - С.118-119.

35. Зуев Н.П. Метод определения реактивности организма животных / Н.П. Зуев, Э.Г. Положенко, Л.Е. Бояринцев // В сб.н.тр. «Проблемы интенсификации производства молока». – Минск, 1991. - С. 195-196.

36. Зуев Н.П. Влияние фразидина - 40(50) на иммунологические показатели крови свиней/ Н.П. Зуев, //Материалы межвузовской конференции «Животноводство и ветеринария». - Белгород, 1995.

37. Зуев Н.П. Влияние фразидина-50 на основные метаболические процессы в организме поросят/ Н.П. Зуев // Тезисы докладов международной

научно-производственной конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». – Белгород, 1997. - С. 19.

38. Зуев Н.П. Иммунологические исследования сыворотки больных пневмонией поросят / Н.П.Зуев // Тезисы докладов международной научно-производственной конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». – Белгород, 1997. - С.129.

39. Зуев Н.П. Определение уровня обмена веществ и неспецифической устойчивости организма свиней в условиях совхоза «Губкинский» / Н.П.Зуев // Тезисы докладов 2-международной научно-производственной конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». - Белгород, 1998. - С. 119-120.

40. Иванов Д.П. Применение повышенных доз микроэлементов для свиней в условиях крупных промышленных комплексов / Д.П. Иванов // Тез. докл. конф. - Киев, 1983. - С. 156-157.

41. Иммунологические методы обследования/ Под ред.В.Г. Морозова. – Ленинград, 1986. – 35с.

42. Иммунология/ Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Девришов. – М.: Колос-Пресс, 2002. – 408 с.

43. Иммунопрофилактика болезней животных/ Под ред. Х.Г. Гизатуллина, Н.З. Хазипова. – М.: Колос, 1981. – 415 с.

43а. Зуев Н.П. Фармакокинетика препаратов тилозина / Н.П. Зуев, В.Д. Буханов // Материалы конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения» 10-я международная научно-производственная конференция (15-19 мая 2006 года). - Белгород, 2006. - С.19.

44. Итоги и перспективы применения биологически активных веществ: тез. докл. научн. конф. По итогам исследований за 1991-1995 г. / Сост. Н. И. Кузнецов и др. // Резервы стабилизации аграрного производства: г. - Воронеж, -1996. - 153 с.

45. Итоги и перспективы применения препаратов из симбионтной микрофлоры для лечения и профилактики желудочно-кишечных болезней поросят: тез. докл. Всесозн. науч. - практ. конф. / Сост. Н.В. Душенин, Л.Д. Таткина.- Воронеж, 1981.- С. 36-37.

46. Кабанов В.Д. Повышение продуктивности свиней. - М.: Колос, 1983.- 256 с.

47. Зуев Н.П.Профилактическая эффективность комплексной системы ветеринарных мероприятий при желудочно-кишечных и респираторных болезнях поросят / Н.П.Зуев // Материалы международной научной конференции посвященной 125-летию Казанского ГАВМ им. Н.А.Баумана (часть2.) - Казань, 1998. - С.34-35.

48. Зуев Н.П. Основные фармако-токсикологические свойства препаратов тилозина/ Зуев Н.П. // Материалы международной научно-практической конференции. Актуальные проблемы вет.медицин. (25-26 октября 2003). - Ульяновск, 2003. - С.180.

49. Зуев Н.П. Состав препарата фразизин-40/ Н.П. Зуев // Материалы конференции «Проблемы с.-х. производства на современном этапе и пути их решения» (27-31 октября 2003г.). – Белгород, 2003. - С.107.

50. Зуев Н.П. Фармакокинетика фармазина в организме свиней / Н.П. Зуев, В.Д. Буханов, А.В. Логачев// Бюллетень научных работ. - Белгород, 2006. - выпуск №5. - С.42.

51.Зуев Н.П. Основные показатели общей неспецифической резистентности животных и способы ее повышения/ А.Г. Шахов, Е.В. Бакшеева, Н.В. Безбородов и др.//Белгород.- 2012 г., 64с.

52. Ковалев В. Ф. Изучение состава и некоторых биологических свойств фразизина / В. Ф. Ковалев и др. // Ветеринария. -1983. -№ 2. - С. 60-61.

53. Казначеева Т.А., Кузнецов Н.И., Елизарова Т.И. Влияние липамида на обмен белка у свиноматок и интенсивность роста полученных от поросят // Новые методы диагностики, способы профилактики и лечения незаразных



болезней животных (Тезисы докладов конференции молодых ученых 24 декабря 1990г., г. Воронеж).- Воронеж, 1990. - С. 43- 44.

54. Комбинированные антибактериальные препараты: тез. докл. Всесоюзн. конф. / Сост. В.Ф. Ковалев // Разработка и применение антибиотиков немедицинского назначения. - М., 1987. - С. 25-26.

55. Ковалев, В.Ф. Антибактериальная химиотерапия желудочно-кишечных заболеваний свиней / В.Ф. Ковалев, Б. В. Виолин, Г. Н. Листков // Вестник с.-х. наук.-1988. - № 3. - С. 113-116.

56. Косинов Л.И. Опыт применения препарата феральсин для профилактики анемии и диарейных болезней. - Воронеж, 1990.

57. Кузнецов Н.И. Применение дипромония и препаратов на его основе в свиноводстве / Н.И. Кузнецов, А.М. Вислогузов, Т.И. Елизарова // Пути повышения продуктивности животных (Материалы региональной научно - практической конференции профессорско - преподавательского и аспиранского состава зооинженерных и ветеринарных факультетов). - Воронеж, 1996. - Вып. 2. - С. 22-23.

58. Курбанов И.А. Иммуитет при хламидийных инфекциях/ И.А. Курбанов, Ф.З. Авзалов/ Ветеринария. – 1984. – №4. – С. 26-27.

59. Кузнецов Н.И. Эффективность применения дипромония молодняку свиней в период отъема / Н.И. Кузнецов, Л.В. Вишнякова, Н.И. Шумский, С.Р. Мелешкина // Сб. науч. тр. ВНИВИПФиТ. «Важнейшие итоги исследований по изучению заболеваний сельскохозяйственных животных незаразной этиологии, их профилактика и лечение». - Воронеж, 1992. - С. 50-51.

60. Кузнецов Н. И. Новые препараты для профилактики токсической гепатодистрофии и лечения животных / Н.И. Кузнецов // Ветеринария.- 1990. - С. 9 -11.

62. Леонов, Н.И., Скрябин Т.К., Солнцев К.М. Антибиотики в животноводстве / Н. И. Леонов, Т. К. Скрябин, К. М. Солнцев // М., 1962. - 247 с.

63. Мамедов К. Т. Влияние антибиотиков на показатели неспецифического иммунитета / К. Т. Мамедов, З. О. Караев // Антибиотики. -1975. - № 1. - с. 22.

64. Меркурьев Е.К. Биометрия в животноводстве / Е. К. Меркурьев. М.: 1964. - 311 с.

65. Магомедов И.М. Специфическая активность и лечебно-профилактическая эффективность иммуноглобулина-С аллогенного при пневмонии поросят: автореферат дис. ... канд. вет. наук. - Воронеж, 1994. - 19 с.

66. Мелешкина С.Р. Особенности обмена веществ у молодняка свиней с клиническими признаками токсичного гепатоза / С.Р. Мелешкина, А.М. Вислогузов, Н.И. Кузнецов // Резервы стабилизации аграрного производства: Тез. докл. науч. конф. по итогам исследований за 1991-1995гг. - Воронеж, 1996. -18с.

67. Мисайлов В.Д. Фрадизин - для профилактики послеродовых заболеваний у свиноматок / В.Д. Мисайлов, В.А. Антипов, Е.Л. Гридяев, А.В. Сотников // Биологически активные вещества в профилактике и лечении незаразных болезней животных. - Воронеж, 1988. - С. 44-48.

68. Мозгов И. Е. Антибиотики в ветеринарии / И.Е. Мозгов.- М.: Колос, 1971. - 288 с.

69. Мишурнова Н.В. Современное представление о роли нормальной микрофлоры пищеварительного тракта / Н.В. Мишурнова, Ф. С. Киржаев // Ветеринария.- № 6.- 1993.- С. 30-32.

70. Нежданов А.Т. Использование дипровита и липамида для регуляции метаболизма у стельных коров, профилактика родовых и послеродовых заболеваний / А.Т. Нежданов, Н.И. Кузнецов, В.С. Сапожков // Сб. науч. тр. «Научные основы профилактики и лечения незаразных болезней сельскохозяйственных животных». - Воронеж, 1991- С. 62-67.

71. Некоторые вопросы фармакодинамики фрадизина: Научные труды ВНИИНБЖ / под ред. В.А. Антипов. -1982. - С.18-22.

72. Немченко М.И., Асламов В.М., Костына М.Л., Борщевский А.В., Будцев Л.В. Применение аллогенной иммунной сыворотки крови коров для лечения и профилактики желудочно-кишечных болезней новорожденных телят. - Воронеж, 1989.

73. Нормализующее влияние витаминно-минерального премикса на поросят при транспортном стрессе: тезисы докладов IX Всесоюзной конференции по проблемам микроэлементов в биологии / Сост. Ю.Н. Кондратьев, А. Г. Шахов. - Кишинев, 1981. - С. 202-203.

74. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом фотонейфелометрии / Сост. О. В. Смирнова, Т. А. Кузьмина // ЖМЭИ. -1966. - № 4.-С.8-11.

75. Плахотин М.В.Справочник по ветеринарной хирургии./ М.В. Плахотин// М., «Колос», 1977.

76. Петров Р.В. Иммунология/ Р.В. Петров. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.

77. Плященко, С. И., Григорьев Г. Зависимость резистентности сосудов от витамина Е в рационе маток / С. И. Плященко, Г. Григорьев // Свиноводство. - 1965. - № 2. - С. 18.

78. Применение витамина В 15 для повышения резистентности животных / Сборник научных трудов; редкол.: В.С. Бузлама [и др].- Воронеж. - 1983. - С. 44-49.

79. Применение интерферонов сельскохозяйственных животных для лечения и профилактики инфекционных заболеваний молодняка животных / Сост. О. Я. Карась // тезисы докладов республиканского семинара (17-19 октября 1989 г.). - Киев, 1989. - С. 9-10.

80. Простяков, А. П. Применение иммуноглобулинов поросятам раннего возраста / А.П. Простяков, Г.З. Кочиашвили, Д.Г. Вардосанидзе // Ветеринария. - 1983. - № 7. С. 38-39.

81. Роль зоогигиенических и технологических факторов в повышении резистентности и профилактики болезней свиней на промышленных

комплексах: тез. докл. конф. / Сост. Н. В. Черный, И. Ф. Харабустовский, А. С. Вовк. -Киев. - 1983.-С. 134-135.

82. А. Б. Селицкий. Лечение заболеваний кожи и рецептура /Издательство АН БССР, Минск, 1955 г.

83. Смирнов А.М. Естественная резистентность поросят / А.М. Смирнов, М.Ф. Васильев // Ветеринария.-1980.-№ 3.-С.55-56.

84. Смирнов А.П. Естественная резистентность организма свиней при различных способах содержания / А.П. Смирнов и др. // Патология инфекционного процесса и аллергии. Вопросы патогенеза и экспериментальной терапии инфекционных заболеваний. – Саратов, 1985.-С. 114-118.

85. Соколов В.Д. Фармакологическая коррекция стресса / В.Д. Соколов, Н. Л. Андреева // Ветеринария.-1989. - № 5.-С. 61-64.

86. Староверов С.А. Влияние поверхностно активных веществ и витаминов на формирование иммунного ответа/ С.А. Староверов, В.А. Сидоркин, С.В. Семенов// Ветеринария. – 2003. – №4. – С. 38-40.

87. Стимулирующее влияние биологически активных веществ эмбриональной ткани птиц семейства куриных на иммунную систему животных/ В.И. Масичева, В.В. Хомов, А.А. Сизов и др.// Эпизотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с больными животными. – Новосибирск, 1997. – С. 223-225.

88. Ступак М.К. Антистрессовый премикс и лечебный комбикорм для поросят раннего возраста / М.К. Ступак // Ветеринария. -1987. - № 8. - С. 62-63.

89. Субботин В.М. Влияние антибиотиков на окислительно-восстановительные процессы животных/ В.М. Субботин// Проблемы патологии обмена веществ в современном животноводстве. – 1981. – С. 11-16.

90. Субботин В.М. Влияние фармазина и фразидина на содержание витаминов А, В12, С в крови и печени свиней / В.М. Субботин, В.И. Панфилова // Ветеринария. 1984. - № 12. - С. 54-56.

91. Типовые реакции иммунной системы на дифференцированную моноиммункоррекцию/ А.М. Земсков, В.Н. Земсков, В.А. Ворновская и др.// Физиология человека. –2001. – Т.24. –№4. –С.97-103.
92. Шахов А.Г. Основные факторы резистентности организма поросят / А.Г. Шахов и др. // Свиноводство. - 1981. - № 6. - С. 27-28.
93. Шахов А. Г. Резистентность стресс в этиологии и профилактике бронхопневмонии свиней / А. Г. Шахов и др. // Ветеринария.- 1980. - № 3. - С. 51-53.
94. Шахов А.Г. Повышение уровня общей неспецифической резистентности поросят / А.Г. Шахов [и др.] // Ветеринария. - 1976. -№ 10. - с. 72-75.
95. Шахов А.Г. Методические рекомендации по оптимизации формирования колострального иммунитета у новорожденных животных/ С.В. Шабунин, М.И. Рецкий, А.И. Золотарев и др.// Воронеж.-2012г., 43 с.
96. Bergey, S. Manual of Determinative Bacteriology / Bergey S.; - Baltimore. -1974. 1268 p.
97. Behreus, H. Maßnahmen zur Gesunde haltung der Schweinebestande ir der Bundesrepublik Deutschland // Prakt. Tierarztl.-1971.-Jg.52.-№ 9 .- S. 357-360.
98. Burckhardt I. Bericht uber ciner SchWeinemastversuch mit dem Wachstums forderer “Tylosin” // Kraftfutter. - 1981. - Jg. 64. - H8. - S. 380-384.
99. Easterdau B. Immunologic considerations in swine influenzal // J.Am.Veter. Med.As фармакологические токсикологические исследования болгарского антибиотика тилозина. -1975. —25.
100. Farm Store. Animal Health update on Tylan 50/200 injection. – 1977.- 21.- 6.- 67.
101. Gebauer H. Puerperalsseptikamie beim Schwein // MN. Vet. - Med.- 1952. - Vol. 7. - S. 125- 128.
102. Glawischig, E. Versuche zur prophylaktischen chemotherapie bei der Tenzootischen pneumonie des Schweines mit parenteral applizierten Tylan / E.

Glawischig, W. Schuller // Dt. Tierarztl. Wschr. - 1972. - Jg. 79. - № 11. - S. 262-263.

103. Glawischig, E. et al. Vakzinierungsversuche gegen die Sogenante enzootische Pneumoniae des Schweines mit einer SEP-Formolvakzine R. // Dt. Tierarztl. Wschr. - 1973. - Jg. 80. - № 12. - S. 271-274.

104. Grandel, R. A. Pseudorabies (Anjeszys disease) // Veter. Clin. W. America- 1982, 4.2 :321-331.

105. Hamill K. L. et al. Tylosin a new antibiotic // Isolation properties and praparation of desmycosin a mmicrobiologically active degradation product / K. L. Hamill, M. E. Haney //Antibiotics and chemotherapy. -1961. - II. - 328.

106. Hannan P. Tylosin tartrate and tiamutilin effect on experimental piglet pneumonic induced with pneumonic pig lung homogenate containing mycoplasmas bacteria and yiruses / P. Hannan, B. Bhogal, J. Fish // Res in weter sc — 1982 — Vol. 33—P. 76-88.

107. Hannan, P.C.T. et al . Tylosin tartrate and tiamulin effects an experimental piglet pneumonia induced with pneumonic pig lung homogenate containing mycoplasmas, bacteria and viruses // Res. In Veter. Sc. - 1962. - Vol. 33. — № 1 - P. 76-88.

108. Klopfenstein C.; Bigras Poulin,M.; and Martineau, G.P. La «fievre chez la truie»: Un indicateur des problemes de lactation tn neonatalogie porcine. (Reliabiliti of «sow [eyer as an indication problems in swine neonatology).// Journ Rech Porcine France.-1997, 29, s.53-58.

109. Malnor, Lasz lone. Agertes Haemophilus pleuropneumoniae (parahaemolyticus) okozta tudo -melhortya I kiserletek / Lasz lone Malnor, Andras Combos, Lasz lo Kaszap // Mag. Alltorvlapja. -1987. - 42. -1233-128.

110. Mao G.H. Biochimica et Biophysica Acta. / G. H. Mao, E. E. Robishaw; -1968. -157.- P. 404-413.

111. Mao, G. H. Biochemistry. / G. H. Mao, E. E. Robishaw; -1971. -10. - 11. -2054.

112. Martineau, G. et al. Bronchopneumoniae enzootique du porc: amelioration de l'index pulmonaire apres traitement par la tiamuline. // Ann. Med. Veter. -1980.- 124. - 4:281-287.

113. Martineau, J. et al. bilan economique apres traitement de la bronhopneumonie enzootique par la tiamuline // Annales de Med Veter. - 1980. - 24. — № 5.- P. 369-377.

114. Mariotta, B., Katz Stamley. Method of determine effect of antibiotics at resedue levels on R-factor transfer / B. Mariotta, Stamley Katz // J. Assoc. office. Anal. Chem. -1988. 071.0 -№ 2. - 299-301.

115. Mason L. Dirty cows don't det pregnant/ L. Mason// Dairy Farmer. – 1990. – 37, №2. – P. 57.

116. Matsuoka T. et al. Oraily administered tylosin for the control of pneumonia in neonatal calves // Veter. Res. - 1980. - 107. - 7. - P. 149-151.

117. Mulcahy G.A. Review of immunomodulators and their application in veterinary medicine/ G.A. Mulcahy, P.J. Quinn// J.Vet. Pharmacol and Ther. – 1986. – 9, №2. – P. 119-139.

## Список иллюстративного материала

### Таблицы:

- Таблица 1.-Влияние транспортировки на показатели крови ягнят
- Таблица 2.-Показатели резистентности поросят при транспортировке и перегруппировке
- Таблица 3.-Показатели резистентности поросят при использовании фразидина-50
- Таблица 4.- Влияние тилозина на показатели крови ягнят
- Таблица 5.-Влияние соединений тилозина на биохимический состав мышц белых крыс
- Таблица 6.-Действие тилозина на качественные показатели молока коров
- Таблица 7.- Гематологические показатели кур, получавших фразидин-50
- Таблица 8.- Химический состав яиц и мышечной ткани кур, получавших с кормом фразидин-50, %
- Таблица 9.- Результаты исследования крови цыплят
- Таблица 10.- Средняя живая масса, сохранность и качество тушек цыплят в конце опыта
- Таблица 11.- Химический состав мяса цыплят, получавших фразидин-50 (%)
- Таблица 12.- Влияние длительного применения тилозина фосфатана массу внутренних органов белых крыс
- Таблица 13.- Показатели крови телят при использовании пролонгированного тилозина(n=5)
- Таблица 14. - Влияние соединений тилозина на секрецию пищеварительных желез
- Таблица 15.- Основные показатели при изучении тератогенного действия соединений тилозина
- Таблица 16.- Влияние политилозинкарбоксилата на массу внутренних органов беспородных белых крыс
- Таблица 17.-Остаточные количества тилозина в тканях и органах поросят после применения тилозинсодержащих соединений
- Таблица 18.- Концентрация тилозина фосфата и политилозинкарбоксилата в сыворотке крови и кале поросят после 3-кратного внутримышечного введения
- Таблица 19.- Влияние длительного применения трехкратных доз соединений тилозина на массу тела беспородных белых крыс
- Таблица 20.- Влияние длительного применения трехкратных лечебных доз политилозинкарбоксилата на массу тела животных
- Таблица 21.- Биохимический состав мышц беспородных белых крыс, длительное время получавших соединения тилозина
- Таблица 22.- Результаты ВСЭ мяса животных, убитых после применения тилозина фосфата и политилозинкарбоксилата



Таблица 23.-Влияние длительного применения трехкратных лечебных доз препаратов на массу тела животных

Таблица 24.- Результаты ВСЭ мяса свиней, убитых после применения тилозина фосфата и политилозинкарбоксилата

Таблица 25.-Влияние химиотерапевтических препаратов на продолжительность жизни гидробионтов, служащих кормом для рыбы

**Рисунки:**

Рис. 1-Алгоритм исследований

Рис. 2 - Влияние транспортировки на гематологические показатели ягнят

Рис. 3 - Влияние транспортировки на гематологические показатели поросят

Рис. 4 - Влияние соединений тилозина на биохимический состав мышц белых крыс

Рис. 5 - Химический состав мяса цыплят, получавших фразидин-50(%)

Рис. 6 - Влияние тилозина тартрата на работу изолированного кишечника (сокращений / мин)

Рис.7 - Влияние тилозина тартрата на работу изолированного кишечника (амплитуда волны мм)

Рис.8 - Применение соединений тилозина однократно в дозе 20 мг/кг

Рис.9 - Применение соединений тилозина однократно в дозе 10 мг/кг

Рис.10 - Применение соединений тилозина многократно в дозе 5 мг/кг

Рис.11 - Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в крови при введении политилозинкарбоксилата и фразидина

Рис.12-Электрокардиограммы собак при использовании политилозинкарбоксилата

Рис.13 – Влияние соединений тилозина на ткани сердца и печени

Рис.14.- Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в крови при введении политилозинкарбоксилата и фразидина

Рис.15 – Аминокислотный состав фразидина-40(50)

Рис.16.- Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в желудке при введении политилозинкарбоксилата и фразидина

Рис.17.- Фармакокинетика тилозинсодержащих соединений в печени при введении политилозинкарбоксилата и фразидина

Рис.18.- Показатели крови телят при использовании пролонгированного тилозина

Рис.19.- Результаты исследования крови цыплят