

На правах рукописи

**ГАТАУЛИНА ЛЯЙСАН РАЙСОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЕРСЕЛ» ПРИ  
ОСТРОЙ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ КРОЛИКОВ**

06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Казань – 2018

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

- Научный руководитель:** доктор биологических наук  
**Гасанов Ализаде Солтан оглы**
- Официальные оппоненты:**
- Папуниди Константин Христофорович** – доктор ветеринарных наук, профессор, заместитель директора по НИР и токсикологической безопасности ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»
- Савинков Алексей Владимирович** – доктор ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой эпизоотологии, патологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Самарская государственная сельскохозяйственная академия»
- Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина»

Защита диссертации состоится «13» марта 2018 года в «12<sup>00</sup>» часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайтах <http://www.vak.ed.gov.ru> и [www.ksavm.senet.ru](http://www.ksavm.senet.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Р.А. Асрутдинова

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Несмотря на более чем вековой опыт изучения анемии, актуальность проблемы сохраняется в связи с распространенностью данного заболевания и приобретением новых этиопатогенетических особенностей, связанных с различными биогеохимическими условиями (Л.Н. Салпытов, 1996; В.Н. Шустов, Т.Е. Евзерова, Л.Я. Фетисова, 1996; И.А. Прохорова, 2013).

Современные методы лечения, обеспечивающие компенсацию дефицита железа, имеют ряд недостатков. Например, они требуют длительного приема препаратов в избыточном количестве из-за их низкой усвояемости, что нередко сопровождается побочными явлениями (М. Castro Pazos, A.R. Juncal Fondevila, B. Lopez Carcia, 1996; Е.Г. Якимова, Л.Т. Пименов, М.В. Наумова, 1997; Х.С. Хайров, 1998). Для предотвращения негативных последствий используют комплексы солей железа с углеводами, например, с мальтозой (феррум Лек), глюкозой (феррлицит) и др. Однако и при этом могут проявляться отрицательные эффекты, обусловленные оксидативным стрессом и лизосомотропным действием препаратов. Кроме того, при применении известных лекарственных препаратов не всегда происходит заполнение органов-депо железом, следовательно, не обеспечивается воздействие на ведущее звено патогенеза анемии, сохраняется прелатентный или латентный дефицит железа. (И.М. Красникова, 2003).

В связи с этим, изучение терапевтической эффективности применения препарата «Ферсел» на основе сукцината железа и селенита натрия, который был разработан и синтезирован сотрудниками ФБОУ ВО Казанская ГАВМ им. Н.Э.Баумана и ФГБОУ ВО Казанская НИТУ при анемии животных представляется весьма актуальным.

**Степень разработанности темы.** Значительному прогрессу в профилактике и лечении анемии и сопутствующих ей болезней

способствовало изучение роли недостаточности и избытка железа в организме животных (О.В. Мерзленко, 1998; В.В. Сазонова, 2007; J.P.).

Появлению большого числа препаратов железа способствовал активный прогресс фармакологической и фармацевтической науки в XXI веке. Железосодержащие средства можно разделить на натуральные и синтетические, а последние соответственно классам химических соединений — соли (органические и неорганические), оксиды и комплексные соединения. Среди них наиболее широко представлены аминокислотные производные и ферроаквакомплексы с деполимеризованными углеводами (декстрин и декстран железа). Применение неорганических солей железа, которые предложены Pierre Viald (1832), Hart E.B. (1929) и др., часто сопровождается низкой усвояемостью и нарушением пищеварения. Те же недостатки характерны и для глюконата, лактата и др., которые легко ионизируются.

Применяемые для создания депо железа полисахаридные комплексы гидроксида железа (III) для инъекций приводят к перманентному переизбытку железа и, как следствие, угнетению иммунитета, развитию микроорганизмов, которые с местной воспалительной реакцией могут спровоцировать канцерогенез на месте инъекции (S.J. Oppenheimer, 1998, 2001; Н.А. Трошин, 2002; В.М. Чернов, И.С. Тарасова, А.Г. Румянцев, 2004; А.А. Дельцов, Д.Н. Уразаев, А.Ю. Парасюк, 2013).

В настоящее время предложено большое число отечественных и зарубежных противоанемических средств и кормовых добавок, в состав которых, кроме железа, входят и другие микроэлементы, использование которых в плане всестороннего фармакотоксикологического эксперимента требует дополнительного изучения.

Поэтому, проблема анемии требует дальнейшего изучения, разработки и оценки фармакологических свойств новых железосодержащих препаратов.

**Цель и задачи исследований.** Целью настоящего исследования явилось изучение фармако-токсикологических свойств и терапевтическую

эффективность препарата «Ферсел» при острой постгеморрагической анемии кроликов, а также его влияние на биохимические показатели сыворотки крови, иммунобиологическую реактивность организма, обмен веществ, качество мяса и субпродуктов.

В соответствии с целью работы в задачи исследований входило:

- определить местно-раздражающее и кожно-резорбтивное действия препарата «Ферсел»;
- изучить влияние препарата «Ферсел» на гематологические показатели;
- изучить влияние препарата «Ферсел» на фагоцитарную активность нейтрофилов, количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови кроликов;
- определить влияние препарата на ветеринарно-санитарные качества мяса кроликов;
- провести гистологические исследования сердца, селезенки, печени, стенки желудка и тонкого отдела кишечника после применения препарата «Ферсел».

**Научная новизна работы.** Впервые изучено действие препарата «Ферсел» на организм кроликов при острой постгеморрагической анемии кроликов. Определено коррегирующее влияние препарата на восстановление морфологических и биохимических показателей крови, минеральный и белковый обмены, активность ферментов сыворотки крови, а также стимулирующее действие на иммунологическую реактивность и клинко-физиологическое состояние животных. Изучены гистологические изменения в органах и тканях и дана ветеринарно-санитарная оценка мяса кроликов. Установлен лечебный эффект препарата при острой постгеморрагической анемии животных.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании проведенных исследований дана комплексная фармако-токсикологическая оценка препарата «Ферсел». Установлены оптимальные дозы применения

препарата для лечения острой постгеморрагической анемии кроликов, повышения резистентности организма и нормализации обменных процессов.

По результатам проведенных исследований разработана Временная инструкция по применению препарата «Ферсел» в птицеводстве, кролиководстве и свиноводстве, утвержденная начальником ГУВ Кабинета министров Республики Татарстан Камаловым Б.В. (2012).

**Методология и методы исследований.** Объектом исследования являлись кролики, содержащиеся в условиях вивария. Предметом исследования служили: кожа, конъюктива, кровь, сыворотка крови, внутренние органы, мышечная ткань кроликов. Исследования проводились с использованием клинических, фармако-токсикологических, морфо-биохимических, иммунологических, патоморфологических методов. Подробное описание методологии и методов проведенных исследований отражено в подглаве «Материалы и методы исследований».

**Положения, выносимые на защиту:**

- Фармако-токсикологическая оценка препарата «Ферсел»;
- Изменения гематологических, биохимических и иммунологических показателей крови кроликов с острой постгеморрагической анемией при применении препарата «Ферсел»;
- Структурно-морфологические изменения тканей внутренних органов животных под влиянием препарата «Ферсел»;
- Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса кроликов, получавших препарат «Ферсел».

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследований подтверждается методически правильным выполнением экспериментальных работ, использованием высокоточных методов анализа и статистической обработкой экспериментальных данных с определением их достоверности по общепринятым методикам.

Основные теоретические положения и результаты диссертационной работы доложены на Международной конференции, посвященной 50-летию

ФЦТРБ ВНИВИ (г. Казань, 2011), III-го съезда фармакологов и токсикологов России (г. Санкт-Петербург, 2011) и Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (г. Санкт-Петербург, 2012).

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ (в том числе 4 – в рекомендованном ВАК издании) и Временная инструкция по применению препарата «Ферсел» в птицеводстве, кролиководстве и свиноводстве, утвержденная начальником ГУВ Кабинета министров РТ Камаловым Б.В. (2012).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, практических предложений производству, списка сокращённых терминов, списка использованной литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 224 литературных источника, в том числе 56 - зарубежных авторов.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Исследования проведены в период с 2009 по 2012 годы на кафедре терапии и клинической диагностики с рентгенологией ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Во всех экспериментах использовали препарат «Ферсел», разработанный и синтезированный сотрудниками ФГБОУ ВО Казанский НИТУ и кандидатом химических наук, доцентом Зиятдиновым Р.Н. Всего в опытах было использовано 58 кролика, в том числе 8 кроликов для изучения кожно-резорбтивного действия препарата и 5 – для установления местно-раздражающего влияния «Ферсел». Животные для проведения эксперимента подбирались в группы по принципу аналогов. В течение всего периода

проведения исследований кролики находились в одинаковых условиях содержания и кормления.

Раздражающие свойства препарата изучали в соответствии с методическими указаниями к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснование предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны (1980).

Оценку кожно-резорбтивного действия проводили на 8 кроликах путем однократных и повторных (10-12) аппликаций на кожу кроликов породы «Шиншилла» светлой масти, с массой тела 1,7-2,0 кг, в возрасте 4,5 месяца. Правый бок служил для аппликации изучаемого препарата, а левый – для контроля. Размер участка аппликации составлял 4×4 см. Наносили препарат в виде суспензии из расчета 20 мг/см<sup>2</sup> площади выстриженного участка. Время экспозиции 4 часа. Реакцию кожи регистрировали по окончании экспозиции, через 1-16 ч после однократной аппликации, через 1-24 ч - после повторных.

Местное действие препарата «Ферсел» на слизистую оболочку глаза изучено однократным применением его на пяти кроликах породы «Шиншилла», для чего в конъюнктивальный мешок вводили препарат в количестве 50,0 мг в виде 10% масляной эмульсии, второй глаз служил контролем. Для приготовления эмульсии использовали рафинированное подсолнечное масло. Изменения слизистой оболочки, склеры и роговицы регистрировали визуально сразу после введения препарата, а также ежедневно на протяжении двух недель.

Лечебную эффективность препарата «Ферсел» оценивали по изменению гематологических, биохимических, иммунологических, гистологических показателей, ветеринарно-санитарной оценке мяса и результатам клинических исследований.

Исследования проводили в трех сериях на кроликах породы «Серый великан» в возрасте 45-50 дней. Животных содержали в одинаковых условиях. Их выращивали на молоке матери с подкормками, а после отсадки



переводили на хозяйственный рацион, в состав которого входили концентраты, сено люцерны, а позднее (в конце опыта) трава люцерны. Группы по 5 кроликов со средней массой тела 1,5-1,8 кг разместили в отдельные специальные клетки.

Перед проведением эксперимента было проведено клиническое обследование животных. Все животные были внешне здоровые, крепкой конституции, кожный покров без повреждений, слизистые оболочки бледно-розового цвета, аппетит хороший, частота пульса 126-160 уд/мин, температура тела 38,5-39,0 °С, частота дыхания – 50-60 в мин.

В начале исследования у подопытных животных взяли пробы крови для установления исходных значений гематологических, биохимических и иммунологических показателей.

Модель постгеморрагической анемии создавали путем кровопускания из яремной вены. Кровопускание производили путем взятия 15 мл крови из яремной вены животных с помощью медицинской иглы и шприца. Результаты анализа этой крови служили исходными показателями здоровых животных. Шерсть в области яремной вены заранее выстригли, выбрили и обработали 95%-ным этиловым спиртом. Вследствие взятия крови у кроликов наступила острая постгеморрагическая анемия. Следующее взятие и анализ крови провели на третий день после кровопускания, так как анемия, связанная с кровопотерей, выявляется не сразу, а спустя день-два, когда возникает гидремическая фаза компенсации кровопотери. В этот же день после взятия крови через час кроликам 1-й и 2-й группы начали давать препарат «Ферсел», а полученные результаты анализа крови служили показателями анемического фона. Затем гематологические исследования провели на 20, 40 и 60 сут после кровопускания. По общепринятым методам определили количество эритроцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), число лейкоцитов и выводили лейкоцитарную формулу.

Рацион был сбалансирован для всех опытных и контрольных

животных. Препарат «Ферсел» вскармливали животным в виде пилюль с утренним кормлением в течение 2 месяцев в дозах 3,0 и 6,0 мг на килограмм живой массы животных 1-й и 2-й группы. Животных контрольной группы содержали на таком же рационе, что и кроликов опытных групп, но они препарат не получали.

Биохимические исследования состояли из определения в сыворотке крови общего белка на рефрактометре ИРФ-22, белковых фракций – электрофорезом на ацетатцеллюлозе, глюкозы – глюкозооксидазным методом, холестерина – по методу Илька (А.А. Чиркин, 2002), АЛТ – кинетическим методом УФ (IFCC), билирубина – методом Ендрассика-Грофа по диазореакции (L. Jendrassik, P. Grof, 1938), креатинина – методом Лоппера по цветной реакции Яффе (1886), мочевины – диацетилмонооксимным методом, мочевой кислоты – колориметрическим методом с фосфорнованадиевым реактивом.

Определение концентрации селена в сыворотке крови проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии в лаборатории ГНУ «ТатНИИСХ РАСХН», концентрацию меди – колориметрическим методом с применением диагностического набора фирмы «Био-ЛА-Тест», железа – колориметрическим методом без депротеинизации с Nitro-PAPS диагностическим набором НПФ «Абрис+». Концентрацию витамина А определяли по методике Бессея в модификации Анисимовой А.А. (В.М. Холод, Г.Ф. Ермолаев, 1988), активность каталазы – методом перманганатометрии по Баху А.Н. (Ю.В. Конопатов, В.В. Рудаков, Н.В. Пилаева, 1994). Естественную резистентность организма оценивали по лизоцимной активности сыворотки крови (нефелометрический метод по Дорофейчуку В.Г. (1968)), бактерицидной активности сыворотки крови – нефелометрическим методом в модификации Бухарина О.В. и Чемного А.Б. (1972) в отношении *E. coli* (штамм 18), фагоцитарной активности крови – по методу Кост Е.А. и Стенко М.И. (1974). Специфические факторы иммунитета определяли по количеству Т-лимфоцитов – в реакции розеткообразования с

эритроцитами барана (Е-РОК) по методу Тондала М. в модификации Чередыева А.Н. (1976), В-лимфоцитов – методом комплементарного розеткообразования с мышинными эритроцитами (ЕАС-РОК) по Фримелю Г. (1987).

Для ветеринарно-санитарной оценки мяса кроликов и гистологических исследований внутренних органов на 60 сут опыта был проведен убой 3-х кроликов из каждой группы.

Качество мяса кроликов оценивали по ГОСТ 20235.0-74, 20235.1-74 и 7269-79 и Правилам ветеринарно-санитарной экспертизы (органолептическая оценка, определение аммиака и солей аммония, определение летучих жирных кислот, определение продуктов первичного распада белков в бульоне, рН, содержания аминокислотного азота, бензидиновой пробы и микроскопии мазков-отпечатков).

Для гистологических исследований были взяты кусочки внутренних органов 10\*10 мм: печени, сердца, селезенки, стенки желудка и тонкого отдела кишечника от трех кроликов в каждой группе. Фиксировали гистологический материал в 10 %-ном водном растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Изображения гистологических препаратов вводились в компьютер, используя цифровой микроскоп DMW-143.

Библиографический список, использованных в диссертации литературных источников, составили в соответствии с требованиями действующего ГОСТ Р 7.0.5. - 2008.

Цифровые результаты подвергались статистической обработке по методу Плохинского Н.А. (1978) на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. Для каждого вариационного ряда вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), квадратичное отклонение ( $\delta$ ), стандартную ошибку ( $m$ ). Уровень значимости критерия достоверности полученных данных устанавливали с помощью критерия Стьюдента ( $p$ ).

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 «Ферсел» и его физико-химические свойства**

Новое фармакологическое средство «Ферсел» было получено путем взаимодействия янтарной кислоты с сернокислым железом в присутствии гидроокиси натрия в водной среде с добавлением селенита натрия и последующей сушкой. Представляет собой порошок коричневого или желтого цвета без посторонних включений. Из-за плохой растворимости в воде, в качестве растворителя применяется рафинированное подсолнечное масло.

### **3.2 Фармако-токсикологические свойства препарата «Ферсел»**

Острая и хроническая токсичность, а также кумулятивные, эмбриотоксические и тератогенные свойства препарата «Ферсел» изучены совместно с Ржанниковой И.С. (2011), Газеевым А.Р. (2013) и Тамимдаровым Б.Ф. под руководством доктора биологических наук Гасанова А.С.

В начале опытов нами проведены 2 серии экспериментов по определению местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действий препарата Ферсел.

О наличии раздражающих свойств препарата судили по появлению на месте аппликации гиперемии, отека, утолщения кожной складки, расчесов. По реакции животного на пальпацию в месте аппликации препарата определяли болезненность участка.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что после однократных и повторных нанесений эмульсии препарата на выстриженный участок кожи кроликов отечность не наблюдалась, пальпация была безболезненной, цвет кожи был идентичен таковым контрольного участка.

В течение всего периода наблюдения состояние кожного покрова после аппликации препарата не отличалось от контрольного.

Для изучения местно-раздражающего действия препарата «Ферсел» в конъюнктивальный мешок кролика его вводили в количестве 50,0 мг в виде 10% масляной эмульсии, после чего наблюдали незначительный отек и выраженную гиперемию слизистой оболочки глаза, которые появлялись через 2-4 ч и продолжались в течение 10-12 часов. На другом глазу указанные изменения отсутствовали. Через 18-20 ч после нанесения препарата выше перечисленные изменения слизистых оболочек глаз опытных животных, вызванные действием препарата, полностью исчезали.

### **3.3 Влияние препарата “Ферсел” на морфологический состав крови кроликов с постгеморрагической анемией**

Следующие серии экспериментов проведены на кроликах породы «Серый великан».

В ходе исследований какого-либо отрицательного влияния препарата как на общее клинико-физиологическое состояние, так и на морфологическое и биохимические показатели крови опытных животных не установлено. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что препарат Ферсел оказывает благоприятное воздействие на изучаемые показатели кроликов.

Особенно заметное положительное влияние препарат «Ферсел» оказывает на гемопоэз.

Количество эритроцитов в начале опыта (исходный фон) во всех группах животных находились в пределах физиологической нормы. После кровопускания наблюдалось значительное уменьшение этого показателя во всех подопытных группах. Число эритроцитов на 3-й день опыта в 1-й, 2-й и контрольной группах было на 25,8; 31,1 и 27,8 % ниже таковых показателей исходного фона. На 60 сут лечения содержание эритроцитов в 1-й и 2-й опытных группах превышало контрольные значения на 32,3 и 23,9 %, соответственно, и было выше значений исходного фона на 15,7; 5,0%, в то

время как в контрольной группе уровень этого показателя на 60 сут оставался ниже исходного значения на 14,0 %.

Уровень гемоглобина в опытных группах превышал контрольные значения на всем протяжении курса лечения. После кровопускания в подопытных группах уровень гемоглобина снизился на 27,5 - 31,9 %. В конце периода лечения (60 сут) значение вышеназванного показателя в опытных группах кроликов не только восстановилось, но и было больше исходного значения, а в контрольной группе оказалось наименьшим по сравнению с результатами остальных подопытных групп.

СОЭ в начале эксперимента во всех группах была на одном уровне, на 3-й день эксперимента резко увеличилась, к концу эксперимента в крови животных 1, 2 и 3 групп по сравнению с данными на 3 сут опыта была меньше на 1,6; 4,9 и 7,9%.

В динамике содержания лейкоцитов в крови и в лейкоцитарной формуле подопытных кроликов в период лечения препаратом «Ферсел» значительных изменений не наблюдалось. Но отмечалось незначительное колебание в пределах границ физиологической нормы.

### **3.4 Динамика биохимических показателей сыворотки крови кроликов при анемии при применении препарата «Ферсел»**

Изучение динамики ряда биохимических показателей крови позволило установить, что Ферсел способствует их восстановлению.

#### **3.4.1 Влияние препарата «Ферсел» на показатели обмена веществ**

У всех опытных животных на всех сроках исследования наблюдалось повышение содержания в крови общего белка по сравнению с контролем, что свидетельствует об интенсификации белкового обмена в организме кроликов под действием препарата «Ферсел». К концу лечения содержание общего

белка в крови кроликов 1-й и 2-й опытной групп достоверно превышала контрольные величины, разница составила 14,6 и 16,6 %, соответственно.

Содержание  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови кроликов обеих опытных групп в течение всего периода лечения было выше контроля и к концу срока лечения восстановилось до исходных значений, в то время как в контрольной группе к концу лечения полное восстановление не наблюдалось.

Концентрация мочевины в сыворотке крови кроликов подопытных групп после экспериментального кровопускания повысилась. В период лечения в крови животных 1-й, 2-й и контрольной групп этот показатель по сравнению с таковым на 3 сут опыта снижался и к концу опыта был меньше на 28,6; 30,0; 21,8 %, соответственно. Во 2-й группе в период лечения значение этого показателя по сравнению с 3 сут было ниже, чем в 1-й; а в контроле превышало данных опытных групп.

Концентрация мочевой кислоты на протяжении всего периода исследования у кроликов контрольной группы оставалось неизменным, а у животных подопытной группы этот показатель снижался под действием препарата «Ферсел», что свидетельствует о нормализующем его действии. К 60 дню показатель уменьшился на 17,0; 18,7; 8,7 %, соответственно. Содержание общего билирубина в 1-й и 2-й опытных группах на 60 сут лечения было ниже на 20,4 и 16,5 %, чем показатели на 3 сут эксперимента.

Концентрация креатинина в сыворотке крови животных 1-й и 2-й опытных групп на всех сроках лечения уменьшался, тогда, как в группе контрольных кроликов этот показатель имел тенденцию к увеличению. Так, к концу периода лечения содержание креатинина в крови кроликов по сравнению с исходными значениями, в 1-й и 2-й группах было меньше на 1,9 и 3,2 %, в контрольной группе – выше на 8,2 %; по сравнению с контролем, в 1-й и 2-й группах – выше на 10,2 и 10,6 %.

Содержание холестерина в сыворотке крови подопытных животных 1-й и 2-й групп после кровопускания повысилось. В период применения препарата «Ферсел» наблюдалось снижение этого показателя в крови

опытных и его повышение у контрольных кроликов, что продолжалось до конца исследования. Так, на 60 сут лечения в 1-й и 2-й группах содержание холестерина по сравнению с показателями на 3 сут опыта, стало меньше на 17,6 и 20,6 %, в контроле – больше на 9,7 %.

### **3.4.2 Влияние препарата «Ферсел» на показатели минерально-витаминового обмена**

Проведенные исследования показали, что введение препарата «Ферсел» в рацион кроликов с постгеморрагической анемией способствовало увеличению содержания следующих элементов: железа, селена, цинка, кобальта и меди.

Концентрация железа в крови животных 1-й и 2-й опытных групп на протяжении всего периода лечения превосходила значения в контроле. На 60 сут введения в организм кроликов препарата «Ферсел» этот показатель в 1-й, 2-й группах, по сравнению с исходными значениями, был выше на 32,0 и 28,9%, а в контрольной группе – ниже на 0,3 %; по сравнению с контролем, в 1-й и 2-й подопытных группах превосходил на 29,8 и 27,2%.

Содержание селена в сыворотке крови кроликов в течение периода лечения менялось незначительно и находилось в пределах физиологических норм. Так, после кровопускания в 1-й и 2-й опытных группах концентрация селена в крови повысилась на 7,6 и 3,7 %, а в контрольной не менялась. К концу периода лечения содержание селена в 1-й, 2-й и контрольной группах, по сравнению с исходным фоном, было выше на 7,6; 7,4 и 3,8 %; в 1-й и 2-й опытных группах было выше на 3,5 и 6,9 %, чем в контрольной группе.

Концентрация цинка в сыворотке крови у животных подопытных групп с наступлением постгеморрагического состояния снизилась на 7,4 - 8,7 %. В конце эксперимента (60 сут) количество цинка в крови животных, по сравнению с исходным фоном в 1-й группе превышало на 27,4 %, во 2-й группе восстановилось до исходного значения, в контрольной – меньше на



0,8 %; по сравнению с контрольными показателями, в 1-й и 2-й опытных группах было больше на 31,7 и 5,0 %.

Содержание меди в крови кроликов после кровопускания во всех группах снизилось. К концу опыта количество меди в сыворотке крови кроликов 1-й и 2-й групп, по сравнению с фоном, было выше на 2,6 и 1,5 %, а в контрольной – меньше на 1,5%; в 1-й и 2-й группах, по сравнению с контрольными показателями, превосходило на 2,2 %.

После кровопускания содержание кобальта в крови животных 1-й, 2-й, контрольной групп резко снизилось. На 60 сут опыта в крови животных 1-й и 2-й групп по сравнению с фоном было выше на 26,7 и 14,0 %, а в контрольной – ниже на 3,5 %; по сравнению с контрольными значениями, в 1-й и 2-й опытных группах превышало на 22,8 и 14,0%.

Уровень содержания витамина А в сыворотке крови у животных при наступлении анемии снижался на 25,9-37,0 %. На 60 сут лечения препаратом «Ферсел» содержание витамина А в сыворотке крови животных 1-й, 2-й и контрольной группах не только восстановился, но и был выше исходного уровня. При этом результаты опытных групп по данному показателю были выше контрольных значений на 37,0 - 48,1 %.

В период применения изучаемого препарата в содержании витамина Е значительных изменений не наблюдали – показатели оставались в пределах физиологических норм. К 60 сут опыта содержание показателя в сыворотке крови кроликов по сравнению с фоном в 1-й группе восстановилось до исходного значения, во 2-й и контрольной группах превышало на 3,7 и 4,8 %.

### **3.4.3 Влияние препарата «Ферсел» на активность ферментов сыворотки крови кроликов**

Добавление в рацион кроликов с острой постгеморрагической анемией препарата «Ферсел» приводило к восстановлению и последующему повышению активности каталазы и снижению лактатдегидрогеназы в

сыворотке крови.

После кровопускания в сыворотке крови кроликов уровень содержания каталазы в 1-й, 2-й и контрольной группах снизился на 6,0; 14,9 и 20,0%, соответственно. Содержание каталазы по сравнению с показателями 3 сут постепенно повышалось и в опытных группах восстановилось до уровня показателей здоровых животных на 20-40 сут лечения, а к концу срока лечения превосходило этот уровень на 6,0-6,4 %; в контрольной группе по сравнению с исходными значениями меньше на 14,0-6,0 %.

Экспериментальное кровопускание вызвало повышение активности лактатдегидрогеназы в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно на 0,05; 2,2 и 1,5 %. По сравнению с показателями здоровых кроликов к 60 сут лечения активность фермента уменьшилась до 24,6; 25,1 %, а в контрольной – на протяжении всего периода лечения оставалась на уровне физиологической нормы.

Активность аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови кроликов на протяжении всего эксперимента не претерпевала существенных изменений, за исключением незначительного подъема (на 11,5 %;  $P>0,05$ ) на 20 сут опыта во 2-й опытной группе, и оставалась в пределах физиологических норм.

Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови кроликов на всем протяжении эксперимента существенно не менялась как по отношению к исходному фону, так и к контролю.

Активность фермента ацетилхолинэстеразы во время эксперимента колебалась в незначительных пределах. После создания экспериментальной острой постгеморрагической анемии этот показатель в целом в крови кроликов всех подопытных групп снизился на 9,1 и 18,2 % ( $P>0,05$ ). К концу лечения содержание ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови кроликов, по сравнению с исходными показателями, во всех группах было выше на 12,1 %.

### **3.5 Действие препарата «Ферсел» на иммунобиологическую реактивность организма кроликов**

Результаты иммунобиологических исследований крови подопытных кроликов свидетельствуют о том, что на всех сроках эксперимента показатели иммунитета опытных животных достоверно превышало контрольные величины.

Содержание относительного числа Т-лимфоцитов в сыворотке крови кроликов после экспериментального кровопускания в 1-й, 2-й, контрольной группах снизилось на 5,8; 7,8; 7,4 %. К концу опыта (60 сут) относительное количество Т-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями в 1-й и 2-й группах было больше на 5,7 %, в контрольной – меньше на 5,8 %; по сравнению с контрольными данными, в 1-х и 2-х опытных группах превышало на 12,8 и 13,4 %.

Т-лимфоциты, в свою очередь, содержат Т-хелперы и Т-супрессоры. В нашем случае число Т-хелперов в сыворотке крови кроликов на всем протяжении исследования имело тенденцию к росту, а количество Т-супрессоров на всех сроках эксперимента оставалось в пределах физиологической нормы.

Содержание В-лимфоцитов в крови животных росла на всех сроках лечения препаратом «Ферсел». И на 60 сут исследования уровень В-лимфоцитов по сравнению с показателями на 3 сут превышал в 1-й, 2-й и контрольной группах на 57,8; 85,3; 45,7 %; по сравнению с данными крови здоровых кроликов был выше на 33,3; 43,1; 13,3 %; по отношению к контрольным данным в 1-й и 2-й группах был на 17,6 и 23,5 % выше.

Таким образом, за период лечения относительное число Т- и В-лимфоцитов в опытных группах восстановилось более интенсивно по сравнению с контрольной группой. Причем наиболее выраженный рост показателей был во второй группе кроликов, которым данное средство задавали в дозе 6,0 мг/кг, т.е. интенсивность восстановления была в прямой

зависимости от дозы препарата «Ферсел». Следовательно, препарат «Ферсел» стимулирует увеличение относительного числа Т- и В-лимфоцитов.

Факторы естественной резистентности или неспецифической защиты организма включают в себя фагоцитарную активность нейтрофилов, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число нейтрофилов, активность лизоцима и бактерицидную активность сыворотки крови.

Активность лизоцима сыворотки крови после наступления постгеморрагического состояния у животных 1-й, 2-й и контрольной групп снизилась на 14,8; 25,0; 34,4 %. За период лечения активность лизоцима в опытных группах восстановился и даже превысил исходные фоновые показатели. К 60 дню лечения этот показатель по сравнению с исходными значениями в 1-й и 2-й группах был больше на 44,4 и 50,1 %, а в контрольной – меньше на 21,9 %. Лизоцимная активность сыворотки крови в 1-й и 2-й опытных группах была выше, чем в контрольной группе на 56,1 и 68,1 %.

Бактерицидная активность сыворотки крови кроликов после экспериментального кровопускания в 1-й, 2-й, контрольной группах снизилась на 31,2; 24,1 и 43,5 %. К 60 дню эксперимента бактерицидная активность сыворотки крови животных по сравнению с показателями на 3 сут опыта в 1-й, 2-й, контрольной группах была выше на 77,2; 84,0; 35,9 %; по сравнению с контрольной группой бактерицидная активность сыворотки крови кроликов 1-й и 2-й опытных групп была выше на 47,1 и 52,8 %.

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови кроликов при наступлении постгеморрагической анемии снизилась в 1-й, 2-й, контрольной группах на 3,3; 7,0; 6,6 %. В течение периода исследования этот показатель во всех группах имел тенденцию к росту и к концу опыта в 1-й и 2-й опытных группах был выше по сравнению с фоновыми показателями на 6,1 и 5,4 %, а в контрольной – ниже на 2,7 %; по сравнению с контрольной группой этот показатель в опытных группах был выше на 7,3 и 9,5 %.

За период лечения фагоцитарный индекс и число нейтрофилов в опытных группах восстановилось более интенсивно по сравнению с

контрольной группой. Причем интенсивность восстановления была в прямой зависимости от дозы препарата «Ферсел».

### **3.6 Мясная продуктивность и ветеринарно-санитарные показатели мяса кроликов, получавших препарат «Ферсел»**

В период опыта отклонений в клиническом статусе животных не установлено. В подопытных группах животных падеж не отмечался. При взвешивании кроликов после кровопускания отмечалось отставание в весе. На основании анализа прироста живой массы, выявлено, что кролики опытных групп имели высокую энергию роста.

Наибольшая интенсивность роста в опытных группах отмечалась на 60 сут эксперимента. В 1-й и 2-й группах живая масса кроликов по сравнению с исходным фоном выросла на 74,0 и 84,7 %, а в сравнении с контрольной группой была выше соответственно на 6,8 и 14,0 %.

Для ветеринарно-санитарной оценки мяса кроликов на 60 сут опыта был проведен убой по 3 кролика из каждой группы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что препарат «Ферсел», введенный в организм кроликов с острой постгеморрагической анемией, способствует ускорению роста животных, повышению их мясной продуктивности, следовательно, и увеличению площади получаемых шкур. При этом органолептические, физико-химические и бактериоскопические показатели мяса кроликов соответствовали требованиям ГОСТ и Правил ветеринарно-санитарной экспертизы, предъявляемым к доброкачественному мясу.

### **3.7 Влияние препарата «Ферсел» на морфологическое строение органов и тканей подопытных кроликов**

На 60 сут опыта для оценки изменений морфологического строения внутренних органов и тканей кроликов с острой постгеморрагической

анемией был проведен убой по 3 кролика из каждой группы.

Клиническое состояние подопытных животных перед убоем было удовлетворительным. Послеубойным осмотром установлено, что кожа и волосяной покров животных без изменений, слизистые оболочки бледно-розовые, умеренно влажные.

Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Все приведенные изображения получены при 210-кратном увеличении микроскопа.

Проведенными гистологическими исследованиями внутренних органов (сердца, печени, селезенки, стенки желудка и стенки кишечника) установлено, что препарат «Ферсел» оказывает благотворное действие на состояние микроструктуры внутренних органов. Наименьшие патологические изменения наблюдали в гистологических препаратах из органов кроликов второй опытной группы, которым препарат задавали в лечебной дозе 6,0 мг на 1 кг массы животного.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании результатов проведенных исследований по определению гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей кроликов, а также по экономическим соображениям представляется наиболее целесообразным назначение препарата в дозе – 3,0 мг на 1 кг живой массы.

Применение препарата «Ферсел», содержащего сукцинат железа и селенит натрия, стимулирует гемопоэз, способствует восстановлению нарушенного обмена веществ, повышает защитные силы организма, в то же время не оказывает какого-либо токсического влияния на организм животных, не вызывает патологических изменений гистоструктуры внутренних органов. Мясо, полученное от кроликов, подвергшихся лечению препаратом «Ферсел», соответствует ГОСТ, предъявляемым к доброкачественному мясу, и может использоваться в пищу без ограничения.

О положительном влиянии отдельных компонентов «Ферсел» на процессы кроветворения у животных указывают работы Гасанова А.С., Ржанниковой И.С. (2011), Газеева А.Р. (2013). Так, авторы отмечают, что сукцинат железа способствует увеличению числа эритроцитов за счет повышения их устойчивости к разрушению и стимуляции гемопоэза.

По результатам выполненных исследований можно сделать следующие выводы:

1. препарат «Ферсел» не обладает кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действиями на кроликов;
2. при острой постгеморрагической анемии ежедневное поступление в организм препарата «Ферсел» в дозе 3,0 мг/кг способствует восстановлению количества эритроцитов в крови кроликов (выше исходного значения на 15,7%) и содержания гемоглобина в эритроцитах (выше фоновых данных на 1,36 %);
3. препарат «Ферсел» ускоряет восстановление уровня белкового обмена в организме кроликов с острой постгеморрагической анемией – стал выше на 5,5%, чем исходные показатели;
4. применение препарата «Ферсел» приводит к снижению уровня содержания креатинина на 1,9%, мочевины – на 6,19%, мочевой кислоты – на 12,3%, билирубина – на 20,4%, холестерина – на 12,0%, а также к повышению активности каталазы на 6,0%;
5. ежедневное поступление препарата «Ферсел» в организм животных в дозе 3 мг/кг улучшает минеральный обмен в организме, что характеризуется положительной динамикой содержания железа (32,0%), селена (7,6%), цинка (27,4 %), меди (2,6%) и кобальта (26,7%);
6. введение в организм кроликов препарата «Ферсел» способствует восстановлению неспецифической резистентности их организма, что отражается повышением показателей лизоцимной активности

(37,0%) и бактерицидной активности сыворотки крови (21,89%), фагоцитарной активности нейтрофилов крови (6,1%);

7. применение препарата «Ферсел» кроликам с постгеморрагической анемией приводит к повышению показателей специфических факторов иммунитета: Т-лимфоцитов (5,7%) и их субпопуляций, В-лимфоцитов (33,33%);
8. применение препарата «Ферсел» предотвращает гистологические изменения внутренних органов, которые наблюдаются при постгеморрагической анемии;
9. мясо кроликов, которым задавали исследуемый препарат, по органолептическим, микробиологическим и физико-химическим показателям соответствует требованиям ГОСТ и Правил ветсанэкспертизы к доброкачественному продукту.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ**

1. Рекомендуется применять препарат «Ферсел» животным в качестве лечебно-профилактического средства при анемии в дозе 3,0 мг/кг ежедневно с кормом в утреннее кормление в течение 60 сут.
2. На основании полученных данных разработано «Временное наставление по применению препарата «Ферсел» в птицеводстве, кролиководстве и свиноводстве», утвержденное начальником ГУВ Кабинета министров Республики Татарстан Камаловым Б.Ф.



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

1. **Гатаулина, Л.Р.** Влияние препарата «Ферсел» на иммунную систему кроликов при постгеморрагической анемии / **Л.Р.Гатаулина** // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. – Казань. – 2012. – Т. 212. – С. 17-20.\*

2. **Гатаулина, Л.Р.** Изменения в минеральном обмене кроликов при применении препарата «Ферсел» / **Л.Р.Гатаулина** // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. – Казань. – 2012. – Т. 212. – С. 20-24.\*

3. Якупова, Л.Ф. Влияние препарата «Ферсел» на ветеринарно-санитарные показатели мяса кроликов при анемии / Л.Ф.Якупова, **Л.Р.Гатаулина**, А.Р.Газеев, И.И.Усольцева, Б.Ф.Тамимдаров, А.С.Гасанов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. – Казань. – 2012. – Т. 211. – С. 346-349.\*

4. **Гатаулина, Л.Р.** Эффективность применения нового селенсодержащего препарата «Ферсел» кроликам / **Л.Р.Гатаулина** // Материалы Международной науч. конференции «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны». – Санкт-Петербург. – 2012. – С. 47-50.

5. **Гатаулина, Л.Р.** Влияние препарата «Ферсел» на гематологические показатели кроликов при острой постгеморрагической анемии / **Л.Р.Гатаулина**, А.С.Гасанов, М.А.Сергеев, Б.Ф. Тамимдаров, Д.И. Акимбаева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. – Казань. – 2017. – Т. 232. – С. 28-31.\*

\* - публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ