

На правах рукописи

ТАРАВКОВ

Александр Анатольевич

**Препарат «Бентос» в эксперименте и клинике
при нарушениях минерального обмена кур-несушек**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук


Воронеж 2006

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет им. К.Д. Глинки» и в отделе токсикологии Государственного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»
(ГНУ ВНИВИПФиТ)

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, профессор
Аргунов Муаед Нурдинович

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ
Бузлама Виталий Соломонович
(ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии)

кандидат ветеринарных наук
Василенко Виталий Васильевич
(Управление ветеринарии Воронежской области)

Ведущая организация: **ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»**

Защита состоится «24» ноября 2006 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д. 006.004.01 при Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте патологии, фармакологии и терапии (394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-б)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ ВНИВИПФиТ

Автореферат разослан «23» октября 2006 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Ермакова Т.И.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность темы

Птицеводство – наиболее наукоемкая и динамичная отрасль АПК. С 1990 г. ежегодный прирост потребления куриных яиц в мире составляет 3%, а мяса птицы – 4,4%. В этот период СССР занимал лидирующее место в мире по валовому производству яиц и третье место по производству мяса птицы (Фисинин В.И., 1995; 2001).

За последние годы в мире производство мяса птиц и яиц возросло более чем в три раза. Основными причинами такого роста являются высокие питательные и диетические свойства продукции и низкая себестоимость (в 2-3 раза ниже, чем в свиноводстве и скотоводстве). В России за это время производство продукции птицеводства сократилось вдвое и 80% составляет импорт.

По рекомендациям РАМН каждый человек должен потреблять более 22 кг мяса птицы в год, его рекомендуют для питания различных слоев населения, различных возрастных групп, детского, лечебного и геродиетического питания (Беленький Н.Г., 1982; Рогов И.А., 1994).

В наращивании продукции птицеводства существенная роль, наряду с увеличением поголовья птиц, принадлежит снижению заболеваемости и падежа птицы, в том числе нарушений обмена веществ. Обмен веществ – основное условие жизни всех живых существ. Он обеспечивает зарождение, развитие, рост и продуктивность.

Наукой и практикой со всей очевидностью доказано, что микро- и макроэлементы не являются случайными компонентами организма, они обладают огромной биологической активностью (Самохин В.Т., 2003).

У птицы, особенно кур-несушек, в отличие от других животных высокая степень интенсивности минерального обмена и любой его дефицит вызывает заболевание, снижение количества и качества получаемой от них продукции (Аргунов М.Н., 1994).

В этом плане на первое место выступает нарушение фосфорно-кальциевого обмена и снижение яйценоскости, что вынуждает применять различные лечебно-профилактические средства.

Приоритетным, на наш взгляд, является разработка и применение эффективных средств, производство которых не требует дефицитного сырья, дорогостоящих технологических линий и оборудования.

Вышеизложенное явилось основанием для выбора направления наших исследований.

В этом плане перспективным является препарат «Бентос», отвечающий всем этим требованиям, что явилось причиной более детального и глубокого его изучения с целью использования в птицеводстве.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана НИР по заданию 0.4 «Разработать общую теорию патологии животных и на её основе создать экологически чистую систему их ветеринарной защиты» РАСХН №№ час. рег. 01.7.90001255; 01.9.90001257 Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и

терапии и кафедры фармакологии, токсикологии и паразитологии ФВМ Воронежского ГАУ им. К.Д. Глинки в 2002 – 2006 гг.

1.2. Цель и задачи исследований

Основная цель – разработка, фармако-токсикологическая оценка препарата «Бентос» в эксперименте и клинике для коррекции нарушений минерального обмена у кур-несушек.

Для этого были решены следующие задачи:

- а) получение препарата и определение состава;
- б) изучены физико-химические свойства препарата;
- в) фармако-токсикологическая оценка и экологическая безопасность «Бентос»;
- г) изучена эффективность «Бентос» для лечения и профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у кур-несушек;
- д) определена экономическая эффективность использования препарата.

1.3. Научная новизна

Разработан отечественный экологически безопасный препарат, содержащий не только фосфор и кальций, но и серу, кремний с использованием дешевого доступного сырья, определена оптимальная технология получения препарата, изучены его физико-химические и фармако-токсикологические свойства. Разработаны показания к применению и оптимальные дозы, изучена эффективность для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена кур-несушек. Полученные результаты исследований расширяют, дополняют представления о минеральном обмене птиц и его нарушениях, средствах лечения. Получен патент на изобретение № 2264127. Приоритет от 31 декабря 2003 г.

1.4. Практическая значимость работы

Препарат «Бентос» рекомендуется для лечения и профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена птиц и внедрен в технологию производства яиц ООО «Агрофирма «Липецк». Материалы диссертации используются в учебном процессе для студентов факультета ветеринарной медицины Воронежского ГАУ им. К.Д. Глинки.

1.5. Апробация работы

Результаты исследований по теме диссертации доложены на: ежегодных отчетных ученых советах Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии и факультета ветеринарной медицины Воронежского ГАУ им. К.Д. Глинки 2002-2006 годов; международной научно-практической конференции «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве», Троицк 2002 г.; первой региональной конференции практикующих ветеринарных врачей «Болезни мелких домашних животных», Воронеж, 2005 г.; научной и учебно-методической конференции профессорско-преподавательского

состава, научных сотрудников и аспирантов Воронежского ГАУ им. К.Д. Глинки, Воронеж, 2005 г.; международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Авророва, «Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных», Воронеж, 2006 г.

1.6. Публикация результатов исследований

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ.

1.7. Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, заключения, выводов, практических предложений и списка литературы и приложения. Список литературы включает 67 отечественных и 25 зарубежных источников, содержит 32 таблицы.

1.8. Основные положения, выносимые на защиту

Оптимальная технология производства препарата.

Физико-химические и фармако-токсикологические свойства.

Эффективность препарата «Бентос» при коррекции минерального обмена кур-несушек.

2. Материалы и методы исследований

При решении поставленных задач организовано и выполнено восемь научно-лабораторных экспериментов и научно-практических опытов на лабораторных животных и курах-несушках.

В лабораторных экспериментах и научно-производственных опытах использованы беспородные белые мыши и белые крысы, морские свинки породы «Альбинос», кролики породы «Белый великан», куры - несушки.

Схема и характеристика опытов, количество экспериментов, объем исследований приведены в таблицах №№ 1 и 2.

Токсикологическую оценку «Бентос» проводили согласно "Методическим рекомендациям по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии" (Аргунов М.Н. с соавт., 1998) и «Положению о порядке токсиколого-гигиенической экспертизы и гигиенических исследований, проводимых с целью регистрации ветеринарных препаратов в РФ» (Москва, 2001 г.).

Гематологические исследования включали: определение количества эритроцитов и лейкоцитов путем подсчета в камере Горяева (И.А. Грибанова, 1979); определение количества гемоглобина гемоглобинцианидным методом; расчет цветного показателя (Й. Тодоров, 1966); определение гематокритной величины с помощью микроцентрифуги; общий белок в сыворотке крови определяли рефрактометрически методом Ю.Б. Филипович с соавт., (1975); общие липиды сыворотки крови - с сульфосфосфанилиновым реактивом; мочевины в сыворотке крови - спектрофо-

тометрическим методом с диацетилмонооксидом, неорганический фосфор - с ванадат-молибденовым реактивом (В.В. Меньшиков, 1987 г.).

Содержание селена в яйце по методу определения селена в продуктах питания (Методические указания, Москва, 1995 г.); толщину скорлупы яиц определяли микрометром (конструкция Аргунова М.Н., 1991 г.).

Ветеринарно-санитарная оценка мяса птицы и яиц проводилась по ГОСТ 25391, ГОСТ Р 51447, ГОСТ 9792 «41, 42, 45», физико-химические свойства по – ГОСТ 23637 «8, 81».

Таблица 1

Краткая характеристика опытов

№	Место проведения и основные задачи опыта	Вид и количество животных, гол.
1	Воронежский ГАУ им К.Д. Глинки и Липецкая областная ветлаборатория, ВНИВИ патологии, фармакологии и терапии. Получение, состав и физико-химические свойства препарата	Препарат «Бентос» 6500 кг
2	Виварий ВНИВИПФиТ. Токсико-метрическая оценка и определение класса токсичности	Белые мыши 75, белые крысы 75
3	Изучение кожно-резорбтивных и аллергенных свойств	Белые крысы 20, кролики, морские свинки 18
4	Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия	Белые крысы 70
5	Изучение кумулятивных свойств и отдаленных последствий	Белые крысы 70
6	Оценка экологической безопасности.	
7	ООО «Агрофирма Липецк», изучение эффективности препарата «Бентос»	Куры-несушки 35 000
8	ВНИВИ патологии, фармакологии и терапии, Липецкая облветлаборатория. Ветеринарно - санитарная оценка мяса и яиц птиц	150 тушек, 250 яиц

Таблица 2

Показатели и объем исследований

Исследуемые показатели	Объект исследований	Количество исследований
1	2	3
Фосфор, Кальций, Сера, Азот, Кремний, Медь, Марганец, Цинк, Кобальт, Йод, Ванадий, Хром, Цирконий, Иттрий, Иттербий, Барий, Стронций, Гелий, Никель, Молибден	Препарат «Бентос»	3
Взвешивание	Животные	500
Анатомическое вскрытие	Животные, туши	500
Эритроциты	Кровь	80
Лейкоциты	Кровь	80
Гемоглобин	Кровь	80
Гематокрит	Кровь	80
Глюкоза	Кровь	80
Общий белок	Кровь	80
Фракции белка	Кровь	80
Общие липиды	Кровь	80
Мочевина	Кровь	80
ЩФ	Кровь	80
АСТ	Кровь	80
АЛТ	Кровь	80
Кальций	Кровь	80
Фосфор	Кровь	80
pH	Мясо	45

Влага	Мясо	45
Жир	Мясо	45
Белок	Мясо	45
Толщина скорлупы яиц	Яйцо	180

Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом по гидролизу β -глицерофосфата (метод Бодански); витамин Д₃ - по активности щелочной фосфатазы; активность аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы крови - спектрофотометрически с 2,4-динитрофенилгидразином (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1986). Оценку экологической безопасности использования «Бентос» проводили по методике М.Н. Аргунова (1999 г.).

Полученный цифровой материал приведен в соответствие с "Международной системой физических величин" (ГОСТ 8471-81). Используются методы математической статистики, принятые в биологии и медицине (Г.Ф. Лакин, 1973; Е.В. Гульбер, 1978), и пакет прикладных программ Microsoft Excel 97 и Statgraphics для PC.

Экономическую эффективность применения «Бентос» определяли согласно методике, утвержденной ГУВ МСХ СССР (М, 1982 г.).

3. Результаты исследований

3.1. Получение и состав препарата «Бентос»

Фармакологическое средство «Бентос» представляет собой композиционный препарат для коррекции нарушений минерального обмена и содержит в оптимальных соотношениях алюмосиликаты, состоящие из монтмориллонита – $(OH)_4 Si_6 (Al_{3,34}, Mg_{0,56}, Na_{0,66})$ и аморфного кремнезема. В небольших количествах в нем присутствуют иллит, цеолит, вермикулит и другие минералы. Однако наибольшее количество составляет монтмориллонит (50 – 60%). В его состав входит более 40 различных элементов, жизненно-важных для животных: кремний, натрий, калий, кальций, магний, фосфор, железо, марганец, медь, цинк, кобальт, йод и др.; фосфор в пересчете на $P_2 O_5$ – 52%, а в пересчете на элемент фосфор – 22,7%, азота, растворимого в 0,4% соляной кислоте, менее 10%; дегидрат сульфата кальция ($CaSO_4 \cdot 2H_2 O$ – не менее 92%, кремнефториды щелочных металлов $(Na, K)_2 SiF_6$, фторид кальция CaF_2 , фосфаты железа и алюминия, фторапатиты, нефелин, силикаты).

Все три компонента смешиваются до получения однородной массы. При транспортировке, хранении компоненты не расслаиваются и сохраняют достигнутую в процессе смешивания экспозицию. В 1 кг препарата «Бентос» содержание основных элементов составляет:

Содержание основных элементов в препарате «Бентос»

Показатели	Содержание
Фосфор	Не менее 42 гр/кг
Кальций	Не менее 190 гр/кг
Сера	Не менее 90 гр/кг
Азот	Не менее 11 гр/кг
Кремний	Не менее 171 гр/кг
Медь	Не менее 13,1 мг/кг
Марганец	Не менее 40,0 мг/кг
Цинк	Не менее 35,0 мг/кг
Кобальт	Не менее 4,0 мг/кг
Йод	Не менее 0,15 мг/кг
Ванадий	Не менее 16,5 мг/кг
Хром	Не менее 70,0 мг/кг
Цирконий	Не менее 43,0 мг/кг
Иттрий	Не менее 12,2 мг/кг
Иттербий	Не менее 3,0 мг/кг
Барий	Не менее 1,2 мг/кг
Стронций	Не менее 29,0 мг/кг
Гелий	Не менее 17,0 мг/кг
Никель	Не менее 24,0 мг/кг
Молибден	Не менее 0,8 мг/кг

3.2. Фармако – токсикология препарата «Бентос»**3.2.1. Определение остаточных количеств вредных веществ и класса токсичности**

Наряду с высокой эффективностью неотъемлемым требованием для новых лекарственных средств, препаратов и кормовых добавок является их безвредность для животных и человека. В связи с этим изучены токсикологические свойства и дана оценка экологической безопасности «Бентос». Исследования выполнены в соответствии с требованиями ВОЗ, Минздрава, Ветеринарно-фармакологического совета департамента России.

В сериях лабораторных исследований химическими методами определяли содержание остаточных количеств ядовитых веществ в препарате. В результате проведенных исследований содержание мышьяка, свинца, ртути и кадмия в «Бентос» не превышает ПДК, таблица 4.

Содержание тяжелых металлов, мг/кг

Показатели	Содержание
1	2
Свинец	Не более 13,6
Олово	Не более 0,4
Кадмий	Не более 0,39
Ртуть	Отсутствует
Мышьяк	Не более 0,90
Содержание радонуклидов, Бк/кг	
R - цезий-137	Не более 2,5
R - стронций-90	Не более 10,0

Токсико-метрическую оценку «Бентос» проводили в остром опыте на белых мышах и белых крысах. В опыт были взяты 40 белых мышей массой тела 18 – 25 г и 40 белых крыс массой тела 180 – 200 г, которых формировали в группы по принципу парных аналогов. Препарат «Бентос» вводили грызунам внутривентрикулярно в виде водной взвеси в различных дозировках с интервалом между дозами 1000 мг/кг массы тела, начиная с 500 мг/кг. Данным способом были введены дозы от 500 до 8000 мг/кг белым мышам и от 1500 мг/кг до 15 000 мг/кг белым крысам. За животными вели наблюдение, учитывали клинические симптомы интоксикации в течение 14 дней после затравки. Проводили учет количества павших и выживших животных.

Сразу после введения препарата, независимо от дозы, у грызунов наблюдали легкое угнетение, заторможенность в движениях, взъерошенность шерстного покрова, цианоз слизистых оболочек. Эти признаки, очевидно, являлись реакцией организма на введение и уже через 30 – 50 минут после затравки нами не регистрировались.

По истечении 14 дней гибели грызунов зарегистрировано не было. Исходя из результатов данного опыта, согласно общепринятой классификации химических веществ (Медведь Л.И., 1964), «Бентос» является малотоксичным и относится к четвертому классу токсичности.

3.2.2. Изучение кожно-резорбтивных и аллергенных свойств

Кожно-резорбтивное действие «Бентос» изучали на белых крысах методом погружения хвоста. Для этого 10 голов фиксировали в специальном станке так, чтобы хвосты животных были помещены на 2/3 длины пробирки с 50% водной взвесью «Бентос». В дальнейшем жидкость в пробирках периодически взбалтывали. Для контроля были взяты 3 белые крысы, которых также фиксировали, а хвосты погружали в пробирки с водой.

Учет реакции проводили через 4 часа после погружения хвоста по наличию местных изменений на коже, степени выраженности интоксика-

ции и изменений массы тела животных, количеству смертельных исходов. В данном случае у опытных белых крыс не было изменений кожи хвоста, случаев гибели и каких либо признаков интоксикации. Исходя из этого можно сделать вывод, что исследуемый препарат - «Бентос» не обладает кожно-резорбтивным действием.

Раздражающее действие «Бентос» на слизистые оболочки изучали на морских свинках методом конъюнктивальных проб. С этой целью двум животным в конъюнктивальный мешок левого глаза закапывали пипеткой по 2 капли 10% водного раствора «Бентос». Для контроля в правый глаз этим же животным вносили по одной капле воды.

При учете реакции через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5 и 6 часов после инстилляций препарата клиническое состояние организма животных было в норме (температура тела, частота пульса, количество дыхательных движений); при этом не выявлено изменение кровенаполнения конъюнктивы, наличие лакримации и выделений, состояние роговицы и век.

Аллергенность препарата «Бентос» исследовали на белых крысах методом накожных аппликаций и на кроликах методом конъюнктивальных проб.

Для этого были использованы крысы обоого пола массой 200-220 г, по 8 особей.

На выстриженные участки кожи боковой поверхности, ближе к середине туловища, наносили водный раствор препарата в разведениях 1:1 по 0,6 мл на площадь 6 см², то есть плотность нанесения препарата составляла 0,1 мл /см². Препарат наносили на протяжении трех недель ежедневно.

Первое тестирование путем нанесения «Бентос» в дозе, в 5 раз превышающей сенсибилизирующую, проводили после 10 аппликаций, затем – через 14 и 20 суток от начала аппликации реакцию кожи учитывали по шкале оценки проб. Животным контрольной группы применяли только разрешающие дозы.

При этом установлено, что 20 - кратная аппликация препарата не вызывает явлений сенсибилизации.

3.2.3. Эмбриотоксическое и тератогенное действие

Эмбриотоксическое действие «Бентос» изучали на беременных самках белых беспородных крыс массой тела 200 ± 10 г., которых разделили на две равные группы. Начало беременности устанавливали по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. Далее, на 5-е и 18-е сутки беременности (период имплантации) половине самок вводили внутривентрикулярно «Бентос» в дозе 4,5 г/кг массы тела (в 3 раза превышающей рекомендуемую дозу). Оставшиеся 20 самок служили контролем, и им вводили воду. На 20-е сутки беременности, то есть непосредственно перед родами, проводили убой 5 голов животных из каждой группы, при этом учитывали раннюю и позднюю резорбцию плода, общую плодовитость, количество желтых тел беременности, живых и мертвых эмбрионов, проводили обмер и взвешивание плодов. В результате ни по одному из вы-

шеперечисленных показателей у животных всех групп каких-либо отличий не регистрировали.

Осмотром и вскрытием плодов определяли тератогенные свойства «Бентос» (Аргунов с соавт., 1999), при этом наличия уродств и отклонений от нормального развития у плодов не выявлено.

Оставшихся 20 самок оставляли до наступления естественных родов. За развитием полученного потомства вели наблюдение: проводили взвешивание, замеры длины тела, хвоста, учитывали сроки отлипания ушей, прорезывания глаз, обрастания шерстным покровом, подвижность и активность высасывания молока матери в течение первых дней жизни. По этим параметрам, каких-либо различий в изучаемых показателях выявлено не было.

3.2.4. Определение кумулятивных свойств и отдаленных последствий

Для изучения кумулятивных свойств «Бентос» в подострый эксперимент были взяты белые крысы, которым скармливали в течение 45 дней «Бентос» в дозах: 1-й группе – 1,5 г/кг массы тела (рекомендуемая доза); 2-й группе – 4,5 г/кг массы тела (превышает рекомендуемую дозу в 3 раза); 3-й группе препарат не скармливали, и она служила контролем.

В период опыта за животными вели наблюдение, учитывали поедаемость корма, прием воды, состояние слизистых оболочек, волосяного покрова, поведение, взвешивали в начале и в конце эксперимента.

В результате у грызунов не регистрировали гибели, не отмечали признаков интоксикации и заболеваний. Динамика прироста массы тела представлена в таблице 5.

Таблица 5

Прирост живой массы тела крыс при применении «Бентос» в течение 45 дней

№ группы	Доза «Бентос», г/кг	Масса тела, г		Прирост массы тела, г
		Начало опыта	Конец опыта	
1-я опытная	0,1	171±3,3	274±4,8	103
2-я опытная	0,3	169±2,9	269±6,2	100
3-я контроль	-	169±4,0	264±5,5	95

Из таблицы видно, что применение «Бентос» в течение 45 дней не снижало прироста массы тела опытных животных, а, наоборот, способствовало увеличению данного показателя на 8,4% в 1-й группе и на 5,2 во 2-й группе по сравнению с контролем.

В конце опыта был проведен убой всех грызунов, анатомическое вскрытие и взвешивание внутренних органов.

При этом достоверных различий по массе тушек и внутренних органов у белых крыс в опытных и контрольной группах не выявлено.

Не установлено также и патологических изменений во внутренних органах при скармливании «Бентос» в течение 45 дней.

Морфологические показатели крови животных не имеют существенных различий и находятся в пределах нормы колебания. Углеводная, белково-образовательная и мочевинообразовательная функции печени не нарушены. У опытных животных наблюдали увеличение содержания кальция и фосфора в крови и в костной ткани.

3.2.5. Определение экологической безопасности

Экологическую безопасность использования «Бентос» проводили по методике Аргунова М.Н. (1999), она включает следующие этапы:

1. Производство. «Бентос» производится в соответствии с ТУ и технологическим регламентом. Технологическая линия по производству не имеет отходов.

2. Транспортировка и хранение. «Бентос» транспортируют транспортом по ГОСТ. Препарат хранят в закрытых сухих помещениях. При хранении в течение гарантийного срока препарат не теряет активности и не подвергается деградации.

3. Применение. «Бентос» применяют птице для коррекции нарушений минерального обмена.

4. Внешняя среда. Не образует стойких соединений, влияющих отрицательно на окружающую среду.

Оценка экологической безопасности проводится по 4 классам:

1. Высокоопасные – сильнодействующие ядовитые вещества (LD_{50} не более 50); во внешней среде очень стойкие (период распада 1-2 года); сверх кумулятивные (коэффициент кумуляции меньше 1); явно канцерогены (возникновение рака у людей, сильные канцерогены в опытах на животных); сильные аллергены (вызывают аллергию у большинства людей в небольших дозах, встречающиеся в обычной обстановке); явные тератогены (известны уродства у людей, воспроизводимые в опытах на животных); избирательная эмбриотоксичность (в дозах, не токсичных для материнского организма), сильные мутагены (100% мутация в опытах на дрозофилах); вещества чрезвычайной опасности при производстве (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны менее $0,1 \text{ мг/м}^3$).

2. Опасные – токсические (LD_{50} от 50 до 200); стойкие (с периодом распада во внешней среде 6 месяцев); выраженная кумуляция (коэффициент кумуляции 1 – 3); канцерогены (канцерогенность в опытах на животных); слабые аллергены (аллергия у отдельных индивидуумов); подозрительные на тератогенность (наличие тератогенности в опытах на животных); эмбриотоксичность умеренная (проявляется наряду с другими токсическими эффектами); средние мутагены (2 – 5% мутации в опытах на дрозофилах); вещества высокой опасности при производстве (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны $0,1-1,0 \text{ мг/м}^3$).

3. Малоопасные – среднетоксические (ЛД₅₀ от 200 до 1000); умеренно стойкие (период распада 1 – 6 месяцев); слабые канцерогены (канцерогенность у животных до 20%); слабые мутагены (1-2% мутации у дрозофил); слабая кумуляция (коэффициент кумуляции 3 – 5); умеренно опасные (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны 1,1 – 10 мг/м³).

4. Безопасные – малотоксичные (ЛД₅₀ 1000 и более); малостойкие (с периодом распада до 1 месяца); подозрительные на канцерогенность (на животных дали сомнительные или противоречивые результаты); слабые мутагены (0,5-1,0% мутации у дрозофил); слабо выраженная кумуляция (коэффициент кумуляции более 5).

Согласно полученным результатам токсикологических исследований «Бентос» относится к четвертому классу – безопасным в экологическом отношении препаратам.

4. Эффективность «Бентос» для коррекции нарушений минерального обмена кур-несушек

4.1. Токсико-экологическое аудирование

Испытание эффективности препарата проведено в экспериментах на курах-несушках породы хайсек коричневый в условиях птицефабрики ООО Агрофирма «Липецк» Липецкой области. Предприятие расположено в 27 км от областного центра и в 15 км от Новолипецкого металлургического комбината в экологически неблагоприятной зоне. В связи с чем и было проведено токсико-экологическое аудирование данного предприятия.

Результаты зоотехнического исследования проб кормов

При анализе питательности кормов установлено, что по содержанию влаги корма соответствуют требованиям стандарта. Уровень сырого протеина, жира и клетчатки находится в пределах допустимых значений для данных кормов. В концентрате с витамином, концентрате Юнико-рунд, кормосмеси промцеха №9, кормосмеси промцеха №17 регистрируются высокие показатели сырой золы, соответственно 19,8; 15,1; 29,4; 17,2 %. Это может быть связано с высоким уровнем ввода в концентраты и кормовые смеси рыбной, мясокостной муки или минералов. В кормосмеси промцеха №9 соотношение кальция к фосфору составляет 12,7:1; кормосмеси промцеха №17 – 6,9:1, что может быть связано с физиологическими особенностями и направлением продуктивности птицы.

При исследовании проб кормов на фтор, мышьяк превышений МДУ по данным показателям не выявлено.

В результате проведенных исследований проб кормов на содержание тяжелых металлов установлено превышение МДУ по цинку в кормосмеси п/ц №9 для яйценоской птицы на 49%, для бройлеров данный показатель не превышает МДУ (100 мг/кг). По свинцу кормосмесь п/ц №9 превышает МДУ для яйценоской птицы в 2,2 раза, для бройлеров на – 30%.

Содержание микроэлементов (мг/кг)

Кор ма	Медь	Цинк	Марганец	Железо	Свинец	Кадмий
Пшеница	13,4	27,4	37,5	48	6,1	0,21
Кормо- смесь п/ц №9	13,6	74,5	143,5	95	6,5	0,26
Кормо- смесь п/ц №17	12,4	100,3	139,5	69	6,8	0,3
Корм. до- бавка с селеном	49,7	424,3	664	132	4,9	-----
Концентрат «Юнико- рунд»	40	640,2	931,9	192	3,8	0,14
Жмых «Олеан»	21,7	150,3	160,4	139	6,2	0,16
Конц. «Аг- роинвест- витам»	74,5	943,3	340	83	7,4	-----
Рыбная мука	18,9	125	31	99	5,7	-----

В пробе пшеницы содержание свинца превышает МДУ для яйценоских кур в 2 раза, для бройлеров - на 22 %.

В кормосмеси п/ц №17 обнаружено 100,3 мг/кг цинка, что является превышением МДУ для яйценоских кур в 2 раза, для бройлеров данный показатель превышает МДУ на 0,3%. Содержание свинца превышает МДУ для яйценоских кур в 2,3 раза, для бройлеров - на 36 %. Содержание кадмия в данной пробе находится на верхней границе максимально допустимого уровня, что при длительном поступлении может способствовать кумуляции данного элемента, а в тоже время кумуляция свинца в организме животных усугубляет токсичность кадмия.

Высокие дозы тяжелых металлов, в частности свинца и кадмия, способствуют снижению усвояемости питательных элементов кормов, снижению продуктивности и повышению степени риска возникновения заболеваний различной этиологии.

4.1.2. Лечебная эффективность

В опыте были взяты две группы кур-несушек породы хайсекс коричневый по 1,5 тыс. голов в возрасте 180 дней. Птица содержалась в типовых птичниках в клеточных батареях КВУ-3. Рацион был сбалансирован по основным питательным веществам, но дефицит по кальцию и фосфору составлял 13% и 21% соответственно. В начале и в конце опыта провели клинический осмотр всего поголовья, морфо-биохимическое исследование сыворотки крови и крови, учет продуктивности, измерение толщины скорлупы яиц.

В результате установлено, что из-за непрочности скорлупы яиц ежедневные бои и литье их составляет до 8,5% от всего сбора, а содержание фосфора в сыворотке крови несколько выше, а кальция – ниже нормы (таблица 7).

Таблица 7

Морфо-биохимические показатели сыворотки крови и крови кур-несушек в начале опыта (фоновые показатели)

Показатели	M ± M
В крови:	
Эритроциты, $10^{12}/л$	$2,10 \pm 0,043$
Лейкоциты, 10^9	$49,9 \pm 0,20$
Гемоглобин, г/л	$97,2 \pm 0,15$
Гематокрит, %	$27,0 \pm 4,45$
В сыворотке крови:	
Общий белок, г/л	$27,5 \pm 2,31$
Общие липиды, г/л	$2,60 \pm 0,112$
Глюкоза, ммоль/л	$5,00 \pm 0,702$
Мочевина, ммоль/л	$1,03 \pm 0,003$
Общий кальций, ммоль/л	$3,56 \pm 0,458$
Фосфор неорганический, ммоль/л	$1,95 \pm 0,0241$
Соотношение кальция и фосфора	1,87

Соотношение кальция и фосфора так же нарушено (норма 3,8), а содержание общего белка – ниже нормы.

Для нормализации фосфорно-кальциевого обмена, снижения бои и литья яиц в рацион кур первой группы вводили «Бентос» в дозе 0,5 г/кг живой массы и второй группе птиц – мел, в дозе 1,5 г на голову ежедневно в течение 62 дней.

Основные показатели производственных испытаний представлены в таблице 8.

**Основные показатели производственных испытаний «Бентос»
на курах-несушках**

Показатели	Группы	
	«Бентос»	Мел
Средняя продуктивность, шт. яиц:		
В начале опыта	976 ± 13,0	665 ± 12,7
В конце опыта	991 ± 16,0	625 ± 18,3
Из них бой и литье, шт. яиц:		
В начале опыта	133 ± 12,1	60 ± 9,7
В конце опыта	78 ± 2,7	38 ± 5,6
Толщина скорлупы яиц, мк:		
В начале опыта	329 ± 7,8	351 ± 8,0
В конце опыта	391 ± 6,0	368 ± 5,4
Дополнительно получено яиц, за счет добавок, шт.	1644	310

Из таблицы видно, что бой и литье яиц в группе кур-несушек, которым скармливали «Бентос», сократились на 71,6%, увеличилась яйценоскость на 1,5%. В то же время во второй группе, которой применяли мел, бой и литье яиц сократились на 58,8% при уменьшении яйценоскости на 6%, толщина скорлупы яиц увеличивалась в первой группе птиц на 12,7% и во второй группе на 5,1%.

Масса яиц в первой группе составила $54,3 \pm 0,54$ г, во второй группе – $51,2 \pm 0,75$ г, и все они отнесены к диетическим (т.е. масса не менее 44 г до 7 дневного срока хранения). При проварке яиц (по 20 штук из каждой) в воде при 105 градусах Цельсия в течение 15 минут в первой группе все 20 штук оказались без повреждения целостности, во второй группе 66% яиц оказались с трещинами в скорлупе.

При органолептической оценке яиц, как сырых, так и вареных, существенных различий не выявлено.

В конце опыта было убито по 5 голов птиц из каждой группы. Анатомическое вскрытие туш, ветеринарно-санитарная экспертиза внутренних органов, тканей не выявили патологических изменений у кур-несушек обеих групп.

Результаты морфо-биохимических исследований сыворотки крови, грудной кости выявили оптимальные показатели у птиц опытных групп.

Во второй эксперимент были взяты две группы кур-несушек по 16,7 тыс. голов в каждой в возрасте 170 дней. Перед началом эксперимента проводили клинический осмотр поголовья птицы, в течение 3 дней учитывали продуктивность, бой и литье яиц, определяли толщину скор-

лупы. По 15 голов из каждой группы были убиты, и проведены морфо-биохимические исследования крови и сыворотки крови.

При этом установлено, что бой яиц в день, составляет по первой группе 454 шт., по второй – 474 шт., содержание кальция и фосфора ниже нормы, что позволяет судить о нарушении фосфорно-кальциевого обмена.

Для нормализации фосфорно-кальциевого обмена, устранения боя и литья яиц в рацион кур-несушек первой группы ввели «Бентос» в дозе 0,5 г/кг живой массы, второй группе птиц скармливали преципитат в дозе 1,8 г/кг живой массы в течение двух месяцев.

В течение всего периода эксперимента проводили учет поедаемости корма и приема воды, клинический осмотр поголовья птицы и еженедельно учет продуктивности, количество боя и литья яиц. По окончании опыта убиты по 15 голов из каждой группы, проведены анатомическое вскрытие и морфо-биохимическое исследование крови и сыворотки крови (таблица 9).

Таблица 9

Показатели продуктивности, морфо-биохимического исследования крови и сыворотки крови птиц в конце 2-го опыта

Показатели	Группы	
	Первая: цех №3	Вторая: цех №4
1	2	3
Сбор яиц в день, шт.	12880 ± 109	12310 ± 112
Бой яиц в день, шт.	97 ± 2,76	113 ± 6,4
Литье яиц в день, шт.	85 ± 5	101 ± 9,3
Толщина скорлупы яиц, мк	337 ± 8,7	330 ± 9,0
В крови:		
Эритроциты, 10	2,78 ± 0,01	2,80 ± 0,10
Лейкоциты, 10	54 ± 1,43	56,6 ± 1,53
Гемоглобин, г/л	109 ± 0,98	106 ± 0,58
Гематокрит, %	28,6 ± 1,32	27,0 ± 1,94
В сыворотке крови:		
Общий белок, г/л	36,8 ± 1,43	28,9 ± 2,03
Общие липиды, г/л	2,78 ± 0,02	2,70 ± 0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,01 ± 0,04	4,20 ± 0,09
Мочевина, ммоль/л	1,78 ± 0,05	1,68 ± 0,01
АЩФ, ммоль/л	3,0 ± 0,03	2,21 ± 0,05
Общий кальций, ммоль/л	4,91 ± 0,04	4,50 ± 0,03
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,45 ± 0,02	1,77 ± 0,02
Соотношение кальция и фосфора	3,24	2,55

В костной ткани:		
Кальций, мг%	20,2 ± 2,35	19,3 ± 2,26
Фосфор, мг%	9,1 ± 1,33	7,8 ± 2,55

В результате у птицы не выявлено ухудшения поедаемости корма и приема воды, анатомическое вскрытие не выявило патологических изменений в тушках, во внутренних органах и тканях организма.

Продуктивность кур-несушек при использовании «Бентос» и преципитата увеличивается соответственно на 9% и 4,4%, происходит сокращение боя яиц в 2,6 раза и в 2,1 раза, литья яиц – в 2,4 раза и в 2,3 раза, толщина скорлупы яиц увеличивается на 4,6% и 1%. Морфологические показатели крови так же имеют сдвиги. В сыворотке крови увеличиваются общий белок, общие липиды, глюкоза, мочевины.

4.1.3. Профилактическая эффективность

Профилактическую эффективность препарата «Бентос» испытывали на курах-несушках, начиная за 20 дней до начала яйцекладки. Для этого были взяты две группы птиц по 1,5 тыс. голов 160 – дневного возраста. Первой группе вводили в рацион препарат «Бентос» в дозе 1,3 г/кг массы тела, второй группе в корм вводили 1,5 г/кг массы тела. Кроме того, птицам обеих групп для повышения биологической ценности яйца дополнительно скармливали селенсодержащий препарат. Третья, аналогичная по численности группа птиц была отрицательным контролем, и ей не применяли никаких добавок.

В течение всего периода опыта (до появления признаков клинических нарушений фосфорно-кальциевого обмена на 18 – 21 день) наблюдали за птицей. После начала яйцекладки учитывали яичную продуктивность, определяли ее отходы, проводили биохимическое исследование крови и яиц. Результаты представлены в таблице № 10.

Таблица 10
Профилактическая эффективность препарата «Бентос»

Показатели	Группы		
	«Бентос» + селен	Преципитат + селен	Контроль
1	2	3	4
Средняя продуктивность, шт.	981 ± 24,1	766 ± 115	673 ± 17,2
Из них бой и литье, шт.	27 ± 1,6	38 ± 2,5	45 ± 3,2
Толщина скорлупы, мк.	331 ± 4,7	329 ± 5,5	325 ± 6,4
Масса яиц, г.: Скорлупа:	7,03 ± 0,012	7,06 ± 0,901	6,55 ± 0,433
Пленка подскорлуповая			

Содержание селена мкг/кг:			
Желток:	89,9 ± 7,87	82,8 ± 6,50	77,5 ± 5,44
Белок:	51,4 ± 3,21	49,2 ± 10,04	35,6 ± 5,51
Каратиноиды, мг/100г.	50 ± 2,3	46 ± 3,3	12 ± 1,22
Вит. А, мг/100г.	0,75 ± 0,021	0,70 ± 0,044	0,35 ± 0,070

Из таблицы видно, что наибольшее количество яиц получено в первой группе, на 215 шт. и 308 шт. соответственно в сравнении со 2-й и 3-й группами. Бой и литье яиц оказалось меньше у этой же группы на 11 и 18 шт. в сравнении со 2-й и 3-й группами. Что касается общего соотношения продуктивности и процента боя и литья, то по 1-й группе птиц этот показатель 2,8% по 2-й – 5,0% и 3-й – 9,5%.

Одним из основных показателей биологической ценности яйца является содержание каратиноидов и витамина А. Эти показатели имели преимущества у птиц первой группы в 4,2 раза и в 2,1 раз, по второй – в 3,8 раз и 2 раза.

Экономическая эффективность на одну обработанную птицу составила 1,18 руб.

5. Выводы

1. Основными причинами возникновения нарушения фосфорно-кальциевого обмена у птиц являются низкое их содержание, превышение ПДК по различным токсикантам в кормах и воде, что проявляется клинически увеличением боя и литья яиц, биохимически – нарушением соотношения кальция и фосфора в крови.

2. «Бентос» является новым отечественным препаратом, уникальным и единственным в отношении состава, который содержит не только кальций, фосфор, но и серу, и кремний.

В производстве препарата используется дешевое сырье, технологические линии и оборудование не дорогостоящие, не требуются больших капитальных вложений.

3. По результатам наших исследований, согласно общепринятой классификации, препарат «Бентос» является малотоксичным и относится к четвертому классу токсичности.

4. Препарат не обладает кожно-резорбтивным, аллергенными, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

Длительное применение (до 8 месяцев) в рекомендуемых дозах, в 3 и 5 больше ее не выявило отрицательного действия на различные ткани, органы и системы организма, в том числе и репродуктивную функцию.

5. Использование препарата «Бентос» нормализует фосфорно-кальциевый обмен, увеличивает продуктивность кур-несушек за счет уменьшения боя и литья яиц, роста яйценоскости на 1,5 %.

6. Применение препарата «Бентос» за 20 дней до начала яйцекладки уменьшает бой и литье яиц до 2,8%, тогда как у птиц, которым применяли

преципитат, этот показатель равен 5,0%, а у несушек контрольной группы – 9,5%.

7. Одновременное использование «Бентос» и селена, преципитата и селена улучшало биологические ценности яиц, т.е. содержание каратиноидов, витамина А, но эти показатели были выше в яйцах от птиц, получавших «Бентос».

8. Биологическое действие препарата «Бентос» на организм птиц обуславливается комплексом нормализующего действия его важнейших компонентов на фосфорно-кальциевый обмен, улучшением переваримости, всасывания и усвояемости питательных веществ.

9. Экономическая эффективность использования препарата «Бентос» составляет: лечебная – 1,2 руб./ голову, профилактическая - 1,1 руб./ голову.

6. Практические предложения

1. Препарат «Бентос» рекомендуется для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и снижения боя и литья яиц. Применять курам-несушкам, начиная со 180 – дневного возраста в дозе, 0,5 г/кг массы тела ежедневно в течение всего периода яйцекладки.

2. Для профилактики нарушений минерального обмена, боя и литья яиц рекомендуется использовать препарат «Бентос» за 20 дней до начала яйцекладки, т.е. со 160 – дневного возраста в дозе 0,3 г/кг массы тела.

3. Результаты исследования рекомендуется использовать научными работниками НИУ ветеринарно-биологического и технологического профиля, при подготовке аспирантов и специалистов соответствующих профилей. Материалы диссертационной работы могут быть полезны для производителей лекарственных средств, премиксов и кормовых добавок зооветеринарного назначения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Таравков А.А. Новый способ профилактики заболеваний животных / А.А. Таравков, Е.С. Иванников, Середа С.В. и др. // Материалы второй региональной конференции практикующих ветеринарных врачей 21-22 октября 2004 года, Воронеж, 2004, -С.29-30.
2. Иванников Е.С. Влияние аномальных количеств токсикантов на некоторые показатели обмена веществ у птиц и способы коррекции / Е.С. Иванников, М.Н. Аргунов., К.В. Моргунова, А.А. Таравков, И.В. Жуков // Материалы международной научно-практической конференции: «Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных». - Воронеж, 21-23 сентября 2004 г. – Воронеж. - 2004. -С.505-507.
3. Патент РФ № 2264127 Способ подготовки силоса / М.Н. Аргунов, Г.Е. Петров, А.А. Таравков, В.А. Черванев, Е.С. Иванников, М.В. Василенко // Приоритет от 31 декабря 2003 года. Опубликовано 20.11.2005. Бюл. №32.
4. Иванников Е.С. Фармако-токсикологическая оценка препаратов «Бентос» и «ДАФС-Ц» / Е.С. Иванников, А.А. Таравков // Материалы 1-й Международной научно-практической конференции молодых ученых. – Воронеж. – 2006. -С.60-62.
5. Иванников Е.С. Эффективность новых препаратов для коррекции нарушений минерального обмена у птиц / Е.С. Иванников, А.А. Таравков, Н.К. Доманский // Материалы международной научно-практической конференции, посвящ. 100-летию со дня рожд. проф. Авророва А.А.: «Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных».- Воронеж. - 2006. – С. 631-632.
6. Аргунов М.Н. Фосфорно-кальциевый обмен у птиц / Аргунов М.Н., Доманский Н.К., Таравков А.А., Иванников Е.С. // Птицеводство. -2006.- № 9. – С. 31-32.

ТАРАВКОВ

Александр Анатольевич

**Препарат «Бентос» в эксперименте и клинике
при нарушениях минерального обмена кур-несушек**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Воронеж 2006

