

На правах рукописи



**САЗЫКИНА КСЕНИЯ ИГОРЕВНА**

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДОКСИЦИКЛИН – КОМПЛЕКС»  
ПРИ БРОНХОПНЕВМОНИЯХ И ГАСТРОЭНТЕРИТАХ ПОРОСЯТ**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология,  
онкология и морфология животных

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Саратов - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования  
«Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»

**Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук  
**Волков Алексей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:** **Карташов Сергей Николаевич**  
доктор биологических наук, профессор ГНУ «Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт РАСХН», лаборатория функциональной диагностики, заведующий лабораторией

**Никулин Иван Алексеевич**  
доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I», профессор кафедры «Терапии и фармакологии»

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»

Защита диссертации состоится «27» ноября 2015 года в 11<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: г. Саратов, ул. Соколовая, д.335, учебный комплекс № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» и на сайте [sgau.ru](http://sgau.ru)

Отзывы направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, 1. E-mail: [vetdust@mail.ru](mailto:vetdust@mail.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Егунова Алла Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В Доктрине продовольственной безопасности РФ перечислены критичные для России продукты и минимальный уровень их собственного производства, в том числе мясо (не менее 85%). Для достижения данного пункта доктрины следует постоянно совершенствовать уровень отечественной ветеринарии, поскольку в связи с увеличением доли импортозамещения в животноводстве усложняется и сфера ветеринарного обслуживания.

Свиноводство по праву считается наиболее перспективной отраслью животноводства, с помощью которой, при условии должного и рационального к нему отношения, можно в ближайшее время решить остро стоящую проблему – обеспечение населения России качественной мясной продукцией отечественного производства (Сидоркин В., 2007). Соответственно, свиноводство в РФ особенно нуждается в комплексной поддержке, в том числе и в оснащении современными и эффективными фармакологическими ветеринарными препаратами отечественного производства, необходимыми для обеспечения ветеринарного благополучия в свиноводческих хозяйствах, поскольку болезни животных стали разнообразнее и сложнее. Они трудно поддаются профилактике и терапии классическими путями (Донченко А.С., 1997; Трутаев И.В., 2009; Шахов А.Г. и др., 2011).

В связи с этим, особое внимание научного сообщества уделяется поиску и разработке современных противомикробных препаратов и (или) их комбинаций, обладающих комплексным терапевтическим и профилактическим потенциалом, позволяющих осуществить полноценную терапию и снизить риск возникновения побочных эффектов (Matsuda Y., Nobo S., Naito H., 1999). Особое значение при разработке антибактериальных препаратов придается снижению их токсичности и повышению биодоступности. Наиболее приемлемый и целесообразный метод, который повышает эффективность антибиотикотерапии - рациональное применение в составе препаратов различных вспомогательных терапевтических средств, повышающих резистентность животного организма к патогенам (Tenover F.C., 1996).

**Степень ее разработанности.** Многие из существующих ныне противомикробных ветеринарных препаратов созданы по стандартной схеме: содержат в своём составе антибактериальный агент, а в качестве дополнительных веществ зачастую только стабилизатор и разнообразные растворители. В настоящее время ООО «НВЦ Агроветзащита» разработан препарат «Доксициклин-комплекс», который имеет в своем составе доксициклинагиклат - 100 мг/мл и бромгексина гидрохлорид - 5 мг/мл, а в качестве вспомогательных веществ лактулозу – 100 мг/мл и солюфор – до 1 мл. Доксициклин оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка микроорганизмов. Проникая внутрь клетки, как полагают (Griffin M.O., 2010), доксициклин действует на внутриклеточно расположенных возбудителей. Одной из важных особенностей действия бромгексина по данным исследований (Houtmeyers E., 1999) является его способность стимулировать образование эндогенного сурфактанта. Лактулоза, как показывают данные (Григорьев П. Я., 2000) стимулирует рост и размножение нормальной микрофлоры кишечника, что способствует предотвращению дисбактериозов при применении синтетических антибиотиков.

Таким образом, сочетание в оптимальных концентрациях вышеуказанных компонентов, позволяет предложить отечественной ветеринарии

высокоэффективный комбинированный антибактериальный препарат «Доксициклин-комплекс» производства ООО «НВЦ Агроветзащита» в форме раствора для выпаивания и обладающего комплексным действием, что определяет предмет наших исследований, поскольку на момент начала исследований по разработке препарата «Доксициклин-комплекс» его доклиническая и клиническая часть не были изучены. Работа выполнялась в рамках договора НИОКР 41/31 от 15.06.2013г.

Проблема заболеваний поросят респираторными и желудочно-кишечными болезнями, ее экономическое значение, требует проведения разносторонних исследований, в том числе с целью создания эффективных и безопасных фармакологических средств для лечения и профилактики данных заболеваний.

**Цель и задачи.** Целью работы явилось изучение клинико - фармако-токсикологических свойств препарата «Доксициклин-комплекс» и его применение при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

- провести фармако-токсикологическое и клинико-морфологическое обоснование безопасности применения антибиотического препарата «Доксициклин - комплекс»;

- уточнить клинико-гематологический и биохимический статус у поросят при бронхопневмониях и гастроэнтеритах;

- определить титрации доз и кратность применения препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами;

- изучить терапевтическую и экономическую эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» в клинической практике свиноводства при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами.

**Объект исследований.** Лабораторные животные (белые мыши, белые крысы, кролики). Цыплята, клинически здоровые и больные бронхопневмонией и гастроэнтеритами поросята. Препарат «Доксициклин-комплекс».

**Предмет исследования.** Фармако-токсикологические свойства препарата «Доксициклин-комплекс». Состояние гомеостаза организма животных. Кровь лабораторных животных, клинически здоровых и больных поросят.

**Научная новизна.** Впервые:

- установлены параметры острой и хронической токсичности препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте на лабораторных животных;

- изучена фармакокинетика препарата «Доксициклин-комплекс»;

- установлено влияние препарата «Доксициклин-комплекс» на состояние морфологических структур внутренних органов животных;

- выполнена титрация доз и установлена кратность применения препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами;

- установлена терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмоний и гастроэнтеритов у поросят.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе дана оценка острой и хронической токсичности препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте на лабораторных животных, а также получены сведения о его фармакокинетике и о наличии остаточных количеств в организме животных после

применения препарата «Доксициклин-комплекс», которые свидетельствуют о том, что данный препарат обладает высокой биодоступностью и относится к препаратам 3-го класса опасности. Полученные результаты изучения морфологических изменений в органах и тканях цыплят после длительного применения препарата «Доксициклин - комплекс» позволяют рекомендовать практической государственной, хозрасчетной и частной ветеринарной службе его применение в свиноводстве и птицеводстве. Проведена титрация доз и кратность применения препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами. Наиболее целесообразной дозой препарата при лечении бронхопневмонии и гастроэнтеритов у поросят является дозировка 10 мг/кг. Дана терапевтическая оценка эффективности препарата «Доксициклин-комплекс» в свиноводстве при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами. Эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами составляет 100%.

В работе получены материалы, которые используются:

- ветеринарными специалистами К(Ф)Х и других хозяйств различных организационно - правовых форм собственности при лечении поросят больных бронхопневмониями и гастроэнтеритами;
- в учебном процессе ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ имени Н.И. Вавилова» при изучении дисциплин клиническая диагностика, внутренние незаразные болезни, фармакология, на курсах повышения квалификации и переподготовки ветеринарных специалистов;
- в научной и исследовательской работе организаций биологического, и ветеринарного профиля, а также при написании учебных пособий, методических рекомендаций и монографий.

**Методология и методы исследования.** Методика исследований основана на применение современного сертифицированного оборудования. Экспериментальные и клинические исследования выполнены с использованием методики планирования экспериментов путем формирования (по принципу аналогов) подопытных и контрольных групп поросят больных бронхопневмонией и гастроэнтеритом. При обработке экспериментальных и клинических данных были использованы методы математической статистики с применением современных технических средств.

**Положения, выносимые на защиту.**

- фармако-токсикологическое и клинико-морфологическое обоснование безопасности применения антибиотического препарата «Доксициклин - комплекс»;
- определение титрации доз и кратности применения препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита у поросят;
- динамика гематологических и биохимических показателей при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита у поросят;
- терапевтическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» в клинической практике свиноводства при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита у поросят.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а клинические, диагностические и экспериментальные исследования проведены на сертифицированном современном оборудовании. Достоверность полученных результатов проанализирована и

подтверждается статистической обработкой данных.

Результаты диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно - практических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2011 - 2014), Международной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию СГАУ им.Н.И. Вавилова 13-14 марта 2013, Congress «Animal hygiene, health and welfare as cornerstones of sustainable animal production» (China, 2013), III Международной научной Интернет - конференции 25-26 марта 2014 г. «Биотехнология. Взгляд в будущее» (Казань, 2014), Proceedings of the 23 International Pig Veterinary Society (IPVS) Congress (Cancun, Quintana Roo, Mexico, 2014).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 12 работ, которые отражают основное содержание диссертации. Общий объем составляет 3,85 п.л., из которых 3,0 п.л. принадлежат лично соискателю. Из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 3 статьи в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 149 листах машинописного текста и включает: введение, обзор научной литературы, собственные исследования, включающие разделы: материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические предложения, список литературы, который содержит 153 источника, в том числе 68 иностранных. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 23 рисунком.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** описана проблема антибиотикотерапии в животноводстве, обоснована актуальность темы, степень ее разработанности, сформированы цель и задачи исследования.

**В первой главе** представлен анализ литературы и обоснованы выбранные направления исследований. Детально рассмотрены проблема требований к антибиотическим веществам и их классификация. Представлен обзор наиболее распространённых антибиотических веществ в РФ, их преимущества и недостатки. Рассмотрены современные аспекты конструирования лекарственных средств. Преимущества предлагаемого антибиотического препарата «Доксициклин - комплекс».

**Во второй главе** отражены методология и методы проведения исследований. Работа выполнена на кафедре «Болезни животных и ветеринарно–санитарная экспертиза» факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова», а также в учебно – опытном хозяйстве «Муммовское» в период с 2011 – 2014 гг.

Экспериментальная часть диссертационной работы делилась на четыре этапа.

На первом этапе изучали фармако - токсикологические свойства препарата «Доксициклин – комплекс» на лабораторных животных.

На втором этапе определяли бактерицидную активность препарата, изучали его фармакокинетику, фармакодинамику, а так же изучали морфологические изменения в органах и тканях цыплят после применения препарата «Доксициклин - комплекс».

На третьем этапе определяли титрацию доз и кратность применения препарата «Доксициклин-комплекс» в эксперименте при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита у поросят. Для титрования доз и расчёта оптимальной терапевтической дозировки, препарат «Доксициклин-комплекс» применяли

перорально с питьевой водой, индивидуальным и групповым методом 2 раза в день в течение 7 дней в различных дозировках (таблица 1,2)

На четвертом этапе проводили изучение терапевтической эффективности препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита у поросят.

Таблица 1 - Схема титрации доз, кратности применения препаратов «Доксициклин-комплекс» и «Доксимаг - О 10%» при лечении бронхопневмонии у поросят.

Группа	Препарат	Доза препарата	Кратность применения	Контролируемые параметры
1 опытная	«Доксициклин-комплекс»	5 мг/кг (n = 5)	2 р/д	Результаты клинического осмотра животных, лабораторного исследования крови, бактериологического исследования смывов из носовых ходов
2 опытная	«Доксициклин-комплекс»	7 мг/кг (n = 5)	2 р/д	
3 опытная	«Доксициклин-комплекс»	10 мг/кг (n = 5)	2 р/д	
Контрольная	«Доксимаг - О 10%»	10 мг/кг (n = 5)	2 р/д	

Таблица 2 - Схема титрации доз и кратности применения препаратов «Доксициклин-комплекс» и «Доксимаг - О 10%» при лечении гастроэнтерита у поросят.

Группа	Препарат	Доза препарата	Кратность применения	Контролируемые параметры
1 опытная	«Доксициклин-комплекс»	5 мг/кг (n = 10)	2 р/д с интервалом 12 часов	Результаты клинического осмотра животных, лабораторного исследования крови, бактериологического исследования смывов из прямой кишки.
2 опытная	«Доксициклин-комплекс»	7 мг/кг (n = 10)	2 р/д с интервалом 12 часов	
3 опытная	«Доксициклин-комплекс»	10 мг/кг (n = 10)	2 р/д с интервалом 12 часов	
Контроль	«Доксимаг - О 10%»	10 мг/кг (n = 10)	2 р/д с интервалом 12 часов	

Методика работы была комплексной и включала статистические, клинические, микробиологические, гематологические и биохимические исследования. Для гематологических исследований применяли ветеринарный автоматический гематологический анализатор крови NaemaScreenvet биохимические показатели сыворотки крови определяли на биохимической анализаторе ВА-88А Mindray, при помощи наборов реагентов ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS». При этом определяли концентрацию общего белка, альбуминов, глюкозы, щелочной фосфатазы, активность аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы (АСТ и АЛТ). Определение микробного состава смывов из носовых ходов и смывов из прямой кишки проводили бактериологическим исследованием с идентификацией выделенных микроорганизмов по определителю бактерий (Берджи, 1997). Антибактериальную активность комплексного препарата «Доксициклин-комплекс» изучали на жидких

питательных средах методом серийных разведений (по методике С.Н. Миловановой, 1971). При этом использовали культуры музейных штаммов.

Оценку токсичности препарата «Доксициклин-комплекс» осуществляли в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Под ред. Р.У. Хабриева, 2005). Расчет ЛД<sub>50</sub> проводили по методу Кербера (Беленький М.А., 1983). Эмбриотоксическое и тератогенное действие препарата изучали по методике А.П. Шицковой с соавт. (1977). Определение алергизирующих и сенсибилизирующих свойств препарата «Доксициклин-комплекс» проводили согласно методическим рекомендациям Фармакологического государственного комитета по оценке алергизирующих свойств фармакологических средств № 98/300 (Под ред. А.Г.Рудакова и В.П.Фисенко 1998). Методические особенности отдельных экспериментов описаны в ходе изложения собственных исследований.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

**В третьей главе** представлены результаты собственных исследований, в которой рассматриваются вопросы доклинического исследования и изучения терапевтической эффективности препарата «Доксициклин-комплекс» в клинической практике.

*При изучении острой токсичности* было испытано 6 доз: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 и 0,7 г/кг массы тела. Каждая доза вводилась 6 животным (белым мышам) в желудок при помощи зонда. Контрольным животным вводили воду в тех же объемах. Данные смертельного эффекта использовались для определения смертельных параметров - ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>84</sub>. В результате этот показатель составил - 0,0014 и свидетельствует о низкой опасности острого смертельного отравления данным средством (3 класс).

*В ходе изучения хронической токсичности* препарата «Доксициклин-комплекс» с концентрацией действующего вещества 100 мг/мл (10 %) опыты проводили на 18 белых нелинейных мышах-самцах с исходной массой 14-18 г. Все животные были разделены на 3 группы, по 6 животных в каждой. Животным 1 опытной группы орально, ежедневно в течение 1 месяца вводили препарат «Доксициклин-комплекс» в дозе 50 мг/кг по действующему веществу или 5 мл/кг (препарат «Доксициклин-комплекс» разводили предварительно питьевой водой 1:9 или в 10 раз, для достижения оптимальных объемов вводимого вещества, концентрация действующего вещества во вводимом препарате составляла 10 мг/мл), что соответствовало 1/10 ЛД<sub>50</sub>. Животным 2-ой группы — 5 мг/кг по действующему веществу или 0,5 мл/кг (концентрация действующего вещества во вводимом препарате составляла 10 мг/мл), что соответствовало 1/100 от ЛД<sub>50</sub>.

Животным контрольной группы, при тех же условиях содержания и кормления, вводили равный объем раствора вспомогательных веществ, входящих в состав препарата без активного вещества из расчета 5 мл/кг препарата без действующего вещества. В течение всего опыта вели наблюдение за состоянием и поведением животных, динамикой роста массы тела. Результаты исследований показали, что в течение опыта внешних признаков интоксикации у животных не отмечалось. Все животные как опытной, так и контрольной группы были активными, волосяной покров блестящий, приглажен. Реакция на внешние раздражители сохранена. Признаков токсикоза и гибели животных, не наблюдали, что дает основание говорить об отсутствии у препарата в указанных дозах эффекта



кумуляции по токсическому признаку. С целью оценки функционального состояния печени определяли концентрацию общего белка и его фракций в сыворотке крови мышей, ферментный спектр включал определение активности индикаторных ферментов АСТ и АЛТ. О состоянии функциональной активности почек судили по концентрации мочевины в сыворотке крови животных. Анализ биохимических показателей крови животных разных групп при длительном введении препарата «Доксициклин-комплекс» выявил статистически значимые изменения белкового обмена, которое проявлялось достоверным снижением концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови животных опытных групп. Наряду с этим, отмечалось повышение индикаторного фермента аланинаминотрансферазы в сыворотке крови мышей подопытных групп, что может указывать на некоторую гепатотоксичность препарата «Доксициклин-комплекс». Вместе с этим активность аспартатаминотрансферазы оставалась в пределах физиологических границ.

Как показали наши результаты, длительное введение препарата вызывало достоверное снижение количества нейтрофилов периферической крови (нейтропения) и увеличение средних клеток, вероятно за счет эозинофилов, как в первой, так и второй группах животных. В остальном, отличий (в гематологических показателях) в сравнении с контролем не наблюдалось. При патоморфологическом исследовании внутренних органов мышей, получавших препарат «Доксициклин-комплекс», не отмечали каких-либо изменений.

*Изучение хронической токсичности препарата «Доксициклин-комплекс» на поросятах.* В опыте использовали 15 поросят 20-25 дневного возраста массой 12-15 кг и поделили их на 3 группы: первой группе выпаивали лечебный раствор в дозе 50 мл/кг по ДВ, что соответствует 1/10 ЛД<sub>50</sub>; второй группе препарат выпаивали в дозе 5 мл/кг (по действующему веществу или 0,5 мл/кг), что соответствует 1/100 ЛД<sub>50</sub>. Препарат вносили в питьевую воду из расчета на группу животных. Поросятам третьей (контрольной) группы давали чистую воду. Полученные данные свидетельствуют, что применение препарата в испытанных дозах не оказало отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели крови поросят опытных групп. В гематологических показателях в начале опыта отмечено низкое содержание эритроцитов и гемоглобина у подопытных поросят. Отмечено заметное увеличение содержания общего белка у опытных животных, по сравнению с контрольной группой. Но эти показатели не выходили за границы физиологических значений для здоровых животных. Убой 3 поросят из каждой группы проведенный в конце эксперимента для проведения макроскопических исследований не выявил существенных изменений со стороны сердца, печени, лёгких, почек, желудка, кишечника, лимфатических узлов. В исследованных органах визуально не обнаружено воспалительных процессов и других патологических изменений.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение поросятам препарата «Доксициклин-комплекс» в испытанных дозах не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние организма животных, гематологические и биохимические показатели крови и не вызывает патологических изменений со стороны внутренних органов.

*Изучение переносимости препарата «Доксициклин-комплекс» поросятами.* В опыте использовали 60 поросят, которых разделили их на 3 группы: первой вводили терапевтическую дозу 0,5 мл/л питьевой воды, второй – в три раза

увеличенную и третья группа поросят служила контролем. Результаты исследований показали, что сохранность поросят и в контроле, и в опытных группах составила 100%. Среднесуточный прирост поросят, которым применяли препарат в разных дозах, превышал данные контрольной группы на 8,9 - 10,13%.

Убой поросят (по 3 животных из группы) и осмотр внутренних органов каких-либо патологических изменений не выявил. Визуально не были отмечены различия между продуктами убоя поросят из опытных, и животных контрольной группы. Проведенные в конце опытного периода морфологическое и биохимическое исследование крови поросят показали, что после применения препарата «Доксициклин-комплекс» наблюдали улучшение показателей крови по гемоглобину, общему белку, альбуминам,  $\gamma$  – глобулинам и ферментам АсАТ и АлАТ.

Таким образом, можно считать, что «Доксициклин-комплекс» не вызывает изменений в гематологических и биохимических показателях крови при введении препарата в терапевтической и трехкратно увеличенной дозах.

Так же в рамках проведения доклинического исследования препарата «Доксициклин-комплекс» изучали его *аллергизирующее действие, иммунотоксичность и эмбриотоксичность*. По итогам проведения доклинического исследования было установлено, что препарат «Доксициклин-комплекс» не обладает сенсibiliзирующим действием, не вызывает угнетения Т- и В- клеточного звена иммунитета и не обладает эмбриотоксическим действием.

*Изучение бактерицидной активности препарата «Доксициклин-комплекс» (10% р-р доксициклина)* проводили методом серийных разведений согласно - «Методическое указание МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2004; том 6 №4)». В работе использовали питательный агар ООО «Биокомпас-С». Использовали тест-культуры микроорганизмов: *Bacillus pseudoanthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, хранящиеся в музее кафедры «Микробиологии, вирусологии и биотехнологии».

Результаты исследований показали высокую антибактериальную активность в лабораторных условиях препарата «Доксициклин-комплекс» к культурам *Bacillus pseudoanthracis*, *Klebsiella pneumoniae*, среднюю антибактериальную активность - к культурам *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*. Незначительная (до средней) степень антибактериальной активности к *Staphylococcus aureus* (зависит от штамма данного вида микроорганизмов).

*Исследование фармакокинетики препарата «Доксициклин-комплекс»* проводили на 4 поросятах, которым препарат выпаивали индивидуально, с водой для поения, однократно в терапевтической дозе. За 1 час до каждой обработки (контрольные пробы) и через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 16 и 24 часа после обработки от каждого поросёнка из ушной вены отбирали пробы крови и готовили пробы по отработанным методикам для количественного определения доксициклина методами жидкостной хроматографии высокого давления. Вычисление степени зависимости «площадь пика – концентрация» по стандартным растворам и «модельным» пробам. С помощью хроматографирования проб сыворотки крови с искусственно внесёнными минимальными концентрациями доксициклина определили чувствительность метода. Порог количественного определения метода (LOQ) составил 0,100 мкг/мл; предел детектирования метода (LOD) составил 0,050

мкг/мл. В результате проведённых исследований установлено, что после перорального введения препарата «Доксициклин-комплекс» доксициклин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте поросят, достигая максимальных концентраций (1,8 – 2 мкг/мл) в крови через 0,5-2 часа. После однократного применения препарата доксициклин сохраняется в крови поросят в терапевтических концентрациях до 20-24 часов.

*Изучение сроков выведения остаточных количеств доксициклина у поросят после применения препарата «Доксициклин-комплекс».* Через 1, 3, 7 и 14 суток после последнего применения препарата проводили убой животных, у которых отбирали по 20-30 г образцов органов и тканей (мышцы, печень, почки, кожа-жир). Результаты анализа содержания доксициклина в органах и тканях поросят после применения препарата «Доксициклин-комплекс» свидетельствуют о том, что в отобранных пробах остаточное количество антибиотика сохраняется до 7 суток от начала введения.

*Клинико-морфологическое обоснование безопасности применения антибиотического препарата «Доксициклин-комплекс».* Изучение влияния препарата «Доксициклин-комплекс» на состояние морфологических структур внутренних органов проводили на 30 цыплятах. Цыплята были разделены на 3 группы, по 10 животных в каждой.

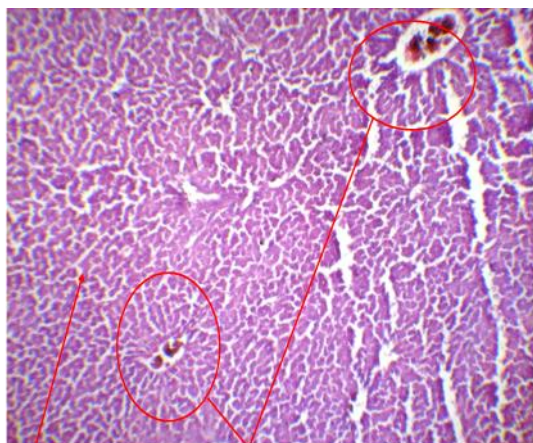


Рис. 1 - Печень цыплёнка из 1 опытной группы. Балочная структура умерено сохранена, тинкториальные свойства не изменены. ГЭ x 50

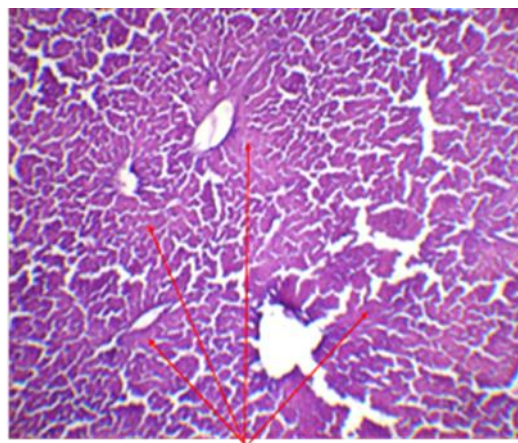


Рис. 2 - Печень цыплёнка из 2 опытной группы. Множественные очаги зернистой дистрофии гепатоцитов. ГЭ x 50

Животным первой опытной группы орально ежедневно в течение 20 дней вводили препарат «Доксициклин-комплекс» в дозе 80 мг/кг по действующему веществу или 8 мл/кг, что соответствовало 1/10 ЛД<sub>50</sub>). Вторая группа получала препарат сравнения «Доксимаг-О 10%» в тех же дозировках. Препарат вносили в питьевую воду из расчета на группу животных. Животным контрольной группы, при тех же условиях содержания и кормления, давали чистую питьевую воду без препарата. Для обзорных целей гистологические срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином.

Патоморфологические изменения в печени цыплят из 1 опытной группы, получавших в течение 20 дней препарат «Доксициклин-комплекс» в дозе 80 мг/кг по действующему веществу, характеризуются умеренно выраженной гиперемией кровеносных сосудов, незначительным нарушением балочной структуры ткани, сохранением тинкториальных свойств и наличием очагов зернистой дистрофии.

Гепатоциты, особенно в некоторых полях зрения, располагаются недостаточно упорядочено. При этом различные структуры ткани органа вполне равномерно восприняли окраску гематоксилином и эозином соответственно своим биохимическим свойствам (рисунок 1).

У цыплят 2 опытной группы, которым в течение 20 дней вводили препарат «Доксимаг-О 10%» в дозе 80 мг/кг по действующему веществу наблюдали более выраженные изменения в печени, которые сопровождалось запустевшими или слабо заполненными кровеносными сосудами, снижением сохранности балочной структуры и тинкториальных свойств ткани органа, зернистой дистрофией, местами переходящей в диффузный процесс, наличием участков с несколько увеличенными в размерах гепатоцитами, имеющими более светлую окраску, непрозрачную цитоплазму, нечеткие границы клеток и их ядер. Необходимо отметить достаточно частое выявление участков с периваскулярной локализацией таких гепатоцитов. Расположение клеток печени в таких участках характеризуется выраженной беспорядочностью (рисунок 2). У цыплят контрольной группы патологических изменений в печени не обнаружено.

Во втором разделе третьей главы собственных исследований представлены результаты клинических испытаний препарата «Доксициклин-комплекс», в котором рассмотрены вопросы терапевтической эффективности препарата в клинической практике свиноводства.

*Терапевтическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии у поросят.* Исследование проводили на 20 поросятах подобранных по принципу аналогов (порода «Дюрок», в возрасте 4 мес.), имеющих клинические признаки катаральной бронхопневмонии (кашель, тахипное, повышение температуры тела на 1-2°C, одышка смешанного типа, истечения из носовых ходов, мелко- и среднепузырчатые хрипы, жёсткое везикулярное дыхание). Диагностика заболевания осуществлялась комплексно: учитывали анамнестические, эпизоотологические и клинические данные. Так же учитывали результаты биохимических, гематологических и бактериологических исследований. По результатам диагностики сформировали три опытных и одну контрольную группы по 5 голов в каждой. Животным опытных групп в течение 7 дней выпаивали исследуемый препарат «Доксициклин-комплекс» в следующих дозировках: первой группе (n=5) препарат давали в суточной дозе 5 мг/кг живой массы, животным второй группы (n=5) - в суточной дозе 7 мг/кг живой массы, животным третьей группы (n=5) - в суточной дозе 10 мг/кг живой массы. Животным контрольной группы (n=5) в течение 7 дней вводили препарат сравнения «Доксимаг-О 10%» из расчёта 10 мг/кг живой массы. Суточную дозу препаратов растворяли в воде и делили на 2 выпаивания с интервалом 12 часов.

Для установления микробного состава дыхательных путей у больных поросят из носовых ходов и зева были взяты пробы для посева на питательные среды. Высев проводили по методу пластинчатого посева на чашки Петри с желточно-солевым агаром (ЖСА) и агаром Эндо. После инкубирования посевов при 37°C, в течение 2 суток, из выросших бактериальных колоний выделяли чистую культуру. Для определения морфологических признаков выделенных бактерий проводилась микроскопия бактериальных мазков с окраской методами Грамма и Бури, а также микроскопия живых бактерий для определения подвижности. Определение биохимических свойств, выделенных бактерий проведено при 37°C на полужидких средах Гиса с сахарами: глюкозой, лактозой, сахарозой, мальтозой, маннитом, а

также на жидкой мясопептонной среде с использованием индикаторных бумажек на сероводород и реактива Эрлиха. Наличие каталазы у бактерий определяли с помощью перекиси водорода. По итогам проведенного микробиологического исследования смыва из носовых ходов и зева поросят были идентифицированы микроорганизмы культуры *Escherichia coli* и *Pseudomonasa eruginosa*.

При проведении общего анализа крови у больных поросят наблюдалось снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, гематокритной величины и достоверное увеличение лейкоцитов в основном за счет гранулоцитарных клеток, что указывает на прогрессирующую нормоцитарную анемию. Кроме того, лейкоцитоз является следствием воспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей и интоксикации организма продуктами метаболизма условно-патогенной флоры дыхательных путей.

Таблица 3 – Динамика гематологических показателей при лечении бронхопневмонии поросят.

Показатели	Ед. изм.	Доксициклин-комплекс 10 мг/кг		Доксимаг-О 10%, 10 мг/кг	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
WBC	x10 <sup>9</sup> /L	37,20±1,81	16,90±2,41	29,70±1,91	18,90±2,60
LYM	x10 <sup>9</sup> /L	7,50±1,43	4,80±1,10	6,9±1,71	5,2±1,95
MID	x10 <sup>9</sup> /L	2,80±0,51	2,10±1,03	2,90±0,64	2,00±0,35
GRA	x10 <sup>9</sup> /L	26,9±0,82	10,00±1,96	19,9±0,69	11,7±1,36
LYM	%	20,2±1,91	28,4±3,21	23,20±6,13	27,5±3,39
MID	%	7,5±1,78	12,40±1,90	9,80±1,15	10,60±1,63
GRA	%	72,3±7,95	59,2±2,71	67,00±2,71	61,90±1,46
RBC	x10 <sup>12</sup> /L	3,6±0,24	7,16±0,42	3,59±0,36	7,07±0,57
HGB	g/L	76,0±1,98	110,00±8,11	71±3,46	113,00±3,82
MCHC	g/L	326,0±8,46	265,00±8,46	323±15,86	285,00±9,56
MCH	Pg	21,2±1,12	15,40±0,83	19,8±0,90	16,00±0,88
MCV	Fl	65,1±3,91	58,00±2,87	61,1±3,07	56,10±1,39
RDW-CV	%	18,3±0,56	15,30±1,54	18±1,01	15,30±0,32
RDW-SD	Fl	58,9±4,58	44,30±3,89	54,5±5,16	42,90±1,31
HCT	%	23,3±1,23	41,50±3,42	22±2,02	39,70±2,46
PLT	x10 <sup>9</sup> /L	235,0±7,04	335,00±13,09	464±13,11	180,00±5,42
MPV	Fl	8,0±0,44	9,00±0,74	8±0,54	13,80±1,00
PDW	Fl	9,6±0,74	12,60±1,63	10,3±0,75	18,90±2,44
PCT	%	0,2±0,15	0,30±0,09	0,369±0,11	0,25±0,06
P-LCR	%	25,9±3,81	35,10±8,51	23,5±3,59	37,40±12,66

Наряду с этим, у поросят отмечали изменения некоторых биохимических показателей крови. Так достоверно установлено повышение фермента аспаратаминотрансферазы, при нормальных значениях аланинаминотрансферазы. Данный факт указывает на развитие гипоксии организма животных, в том числе миокарда, что приводит к его ишемии и, как следствие, нарушению порозности клеточных мембран. Наряду с этим, отмечается нарушение белкового метаболизма, которое заключается в снижении концентрации сывороточного протеина. Также у поросят больных бронхопневмонией отмечается снижение энергетического

метаболизма, о чем свидетельствуют низкие показатели глюкозы в сыворотке крови. Это может быть следствием повышенных затрат энергии на компенсацию патологических изменений в организме животных, в частности гипоксии.

В результате проведенных исследований установлена 100% эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» в суточной дозе 10 мг/кг при лечении катаральной бронхопневмонии у поросят. У животных на 4 день после выпаивания препарата наблюдалось улучшение общего состояния, повышение аппетита. На 6 день общие физиологические показатели приближались до уровня нормы. Полное выздоровление наступало через  $7 \pm 0,2$  дней. Побочные действия препарата на организм животных не отмечались. При бактериальных посевах из носовых ходов выявляли нормальную микрофлору.

Отмечалась положительная динамика общего анализа крови - снижение количества лейкоцитов, повышение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокритной величины до физиологических значений, что указывает на нормализацию гемопоэза в организме поросят. Динамика гематологических показателей крови представлена в таблице 3.

Наряду с этим отмечали положительную динамику биохимического состава крови животных. Наблюдалось снижение АСТ, что указывает на стабилизацию клеточных мембран кардиомиоцитов, а также нормализацию белкового и углеводного обмена в организме животных, о чем свидетельствует положительная динамика общего белка и глюкозы в сыворотке крови поросят. Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке 3.

Столь быструю ликвидацию клинических симптомов при лечении поросят с использованием препарата «Доксициклин-комплекс» можно объяснить его двойным действием. Наряду с подавлением размножения условно-патогенной микрофлоры дыхательных путей, благодаря доксициклину, применение препарата оказывало стабилизирующее влияние на альвеолярные клетки в процессе дыхания и понижало поверхностное натяжение в альвеолах, предупреждая их «спадение» благодаря входящему в состав препарата бромгексину.

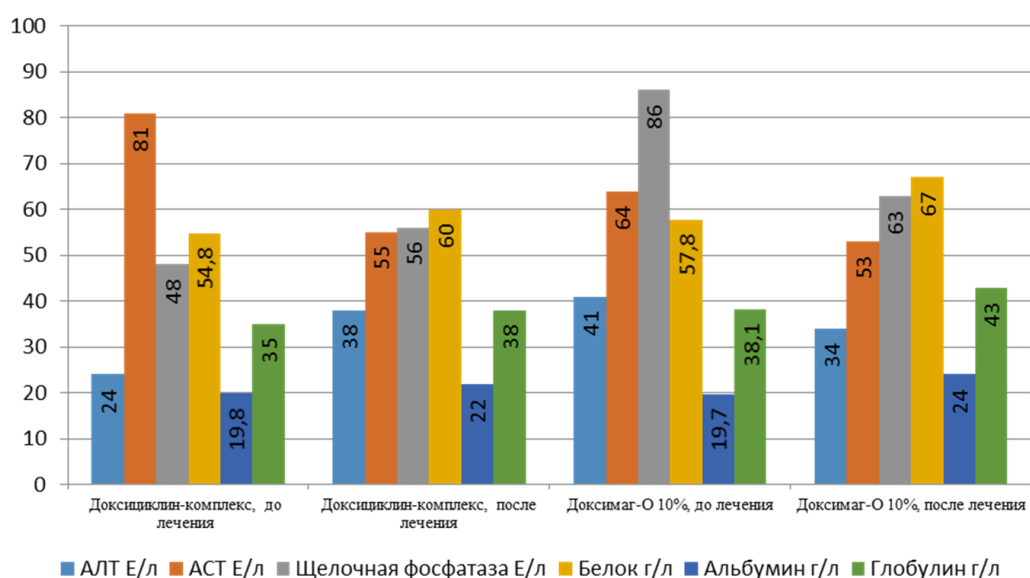


Рис. 3 - Динамика биохимических показателей крови при лечении бронхопневмонии поросят.

У животных 1, 2 опытных и контрольной группы, выздоровление наступало на  $9 \pm 1$ ;  $8,23 \pm 0,02$  и  $8,24 \pm 0,02$  день соответственно.

Результаты изучения терапевтической эффективности препаратов изложены в таблице 4.

Таблица 4 - Терапевтическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» и препарата сравнения «Доксимаг - О 10%» при лечении бронхопневмонии у поросят

Группа животных	Препарат	Дозировка, кратность применения	Терапевтический эффект		Сроки выздоровления сутки
			n	%	
1 опытная (n = 5)	«Доксициклин-комплекс»	5 мг/кг 2 р/д	3	60,0	$9 \pm 0,03$
2 опытная (n = 5)	«Доксициклин-комплекс»	7 мг/кг 2 р/д	4	80,0	$8,23 \pm 0,02$
3 опытная (n = 5)	«Доксициклин-комплекс»	10 мг/кг 2 р/д	5	100,0	$7,41 \pm 0,03$
Контрольная (n = 5)	«Доксимаг - О 10%»	10 мг/кг 2 р/д	4	80,0	$8,24 \pm 0,02$

Полученные данные клинических и гематологических исследований свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии поросят в суточной дозе 10 мг/кг. На основании полученных данных рекомендовано применение препарата «Доксициклин-комплекс» в свиноводстве для лечения катаральной бронхопневмонии.

*Терапевтическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении гастроэнтерита поросят.* Опыт проводили на 40 поросятах подобранных по принципу аналогов (порода «Крупная белая», в возрасте 3 мес.), спонтанно заболевших катаральным гастроэнтеритом. У больных поросят наблюдали диарею, угнетение, умеренную полидипсию, кратковременное повышение температуры тела, снижение аппетита, усиление перистальтики кишечника, болезненность в области желудка и кишечника, признаки обезвоживания организма.

Диагноз ставили комплексно: учитывали анамнестические, эпизоотологические, клинические данные, а также результаты бактериологического лабораторного исследования смывов из прямой кишки.

По результатам диагностики сформировали три опытных и одну контрольную группы по 10 голов в каждой. Препарат «Доксициклин-комплекс» вводили животным орально в течение 5 дней в следующих дозировках: животным первой группы препарат давали в суточной дозе 5 мг/кг; животным второй группы препарат давали в суточной дозе 7 мг/кг; животным третьей группы препарат давали в суточной дозе 10 мг/кг; животным четвертой группы (контроль) вводился препарат сравнения «Доксимаг - О 10%» из расчёта 10 мг/кг (1 мл на 10 кг) массы. Суточную дозу препаратов растворяли в воде и делили на 2 выпаивания с интервалом 12 часов.

Для установления микробного состава кишечника у подопытных поросят из прямой кишки были взяты пробы для посева на питательную среду. В ходе проведения микробиологического исследования смывов из анального отверстия поросят выделена культура *Escherichia coli*. При постановке реакции агглютинации

с видоспецифической сывороткой было определено, что *Escherichia coli* относится к серо группе О-8, которая входит в энтеропатогенную группу кишечной палочки, вызывающей патологический процесс при ослаблении защитных сил организма. Выделенная культура проявляла чувствительность к доксициклину и достаточно высокую поли устойчивость к другим антибактериальным препаратам.

Больные животные отставали в росте и развитии от здоровых поросят данного возраста. При проведении общего анализа крови у больных поросят наблюдалось повышение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, гематокритной величины и лейкоцитов, что указывает на сгущение крови вследствие развития диарейного синдрома.

Таблица 5 – Динамика гематологических показателей при лечении гастроэнтерита у поросят.

Показатели	Ед. изм.	«Доксициклин-комплекс» 10 мг/кг		«Доксимаг-О 10%» 10 мг/кг	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
WBC	x10 <sup>9</sup> /L	30,2±2,86	17,54±4,68	29,4±2,77	18,03±4,59
LYM	x10 <sup>9</sup> /L	12,1±3,16	9,18±3,24	12,9±1,86	8,00±1,71
MID	x10 <sup>9</sup> /L	8,1±0,73	2,24±0,75	7,5±0,73	3,60±1,12
GRA	x10 <sup>9</sup> /L	10±1,42	6,12±1,39	9±0,94	6,43±2,17
LYM	%	40,07±25,81	52,34±5,38	43,88±11,22	44,37±2,15
MID	%	26,82±7,19	12,77±3,64	25,51±3,06	19,97±3,84
GRA	%	33,11±11,01	34,89±4,91	30,61±10,78	35,66±5,79
RBC	x10 <sup>12</sup> /L	10,19±0,60	7,29±3,01	10,66±0,97	7,07±7,07
HGB	g/L	157±14,16	109,00±36,82	155,60±20,17	101,60±101,60
MCHC	g/L	270±11,26	271,20±5,50	262,20±10,45	260,00±260,00
MCH	Pg	15,4±0,61	15,22±1,08	14,44±0,74	14,38±14,38
MCV	Fl	57,1±1,66	56,08±3,87	55,06±1,25	55,32±55,32
RDW-CV	%	15,5±0,72	16,32±1,50	16,02±0,71	16,72±16,72
RDW-SD	Fl	44,2±2,45	45,74±4,09	44,16±2,26	46,24±46,24
HCT	%	58,1±3,74	40,40±14,43	59,08±5,82	39,08±39,08
PLT	x10 <sup>9</sup> /L	132±74,08	435,20±183,86	261,40±79,16	277,00±277,00
MPV	Fl	7±1,00	9,26±3,18	7,44±0,38	7,76±7,76
PDW	Fl	8±2,73	12,00±3,57	8,70±0,85	10,02±10,02
PCT	%	0,092±0,08	0,45±0,37	0,20±0,07	0,23±0,23
P-LCR	%	7,9±6,60	33,78±22,65	15,90±4,27	22,76±22,76

Наряду с этим у поросят опытных групп отмечали изменения некоторых биохимических показателей крови. Так достоверно установлено повышение индикаторных ферментов печений (АЛТ и АСТ). Причем аланинаминотрансфераза повышалась в большей степени в отличие от аспаратаминотрансферазы, что указывает на развитие цитолитических процессов в печени, вследствие воздействия токсинов проникающих из кишечника в кровеносное русло. Кроме того, о степени повреждения кишечной стенки можно судить по активности щелочной фосфатазы, которая в данном случае, также достоверно возрастает. О нарушении перевариваемости и всасываемости питательных веществ корма у поросят опытных



групп свидетельствует снижение сывороточных белков, в основном за счет альбуминовых фракций. Это может быть как недостатком поступления пластического материала из желудочно-кишечного тракта, так и следствием нарушения альбумин-синтезирующей функции печени.

В результате проведенных исследований установлена 100% эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» в суточной дозе 10 мг/кг при лечении гастроэнтерита поросят (3 опытная группа). У животных на 2 день после выпаивания препарата наблюдалось улучшение общего состояния, прекращение поноса, повышение аппетита. На 3 день общие физиологические показатели приближались до уровня нормы. Выздоровление наступало через  $4 \pm 0,2$  дня. Побочные действия препарата на организм животных не отмечались. При бактериальных посевах отмечалось выявление нормальной микрофлоры. Токсигенные штаммы кишечной палочки отсутствовали.

Вместе с этим, отмечали положительную динамику общего анализа крови. Наблюдалось снижение количества лейкоцитов, эритроцитов гемоглобина и гематокритной величины до физиологических значений, что указывает на регидратацию организма подопытных поросят. Динамика гематологических показателей крови представлена в таблице 5.

Так же отмечалась положительная динамика и биохимического состава крови животных. Наблюдается снижение индикаторных ферментов печени, что указывает на стабилизацию клеточных мембран гепатоцитов. Динамика снижения щелочной фосфатазы в сторону физиологических значений указывает на регенерацию эпителия кишечной стенки и, как следствие, восстановление кишечного пищеварения. Данный факт подтверждается повышением сывороточных белков в организме поросят. Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке 4.

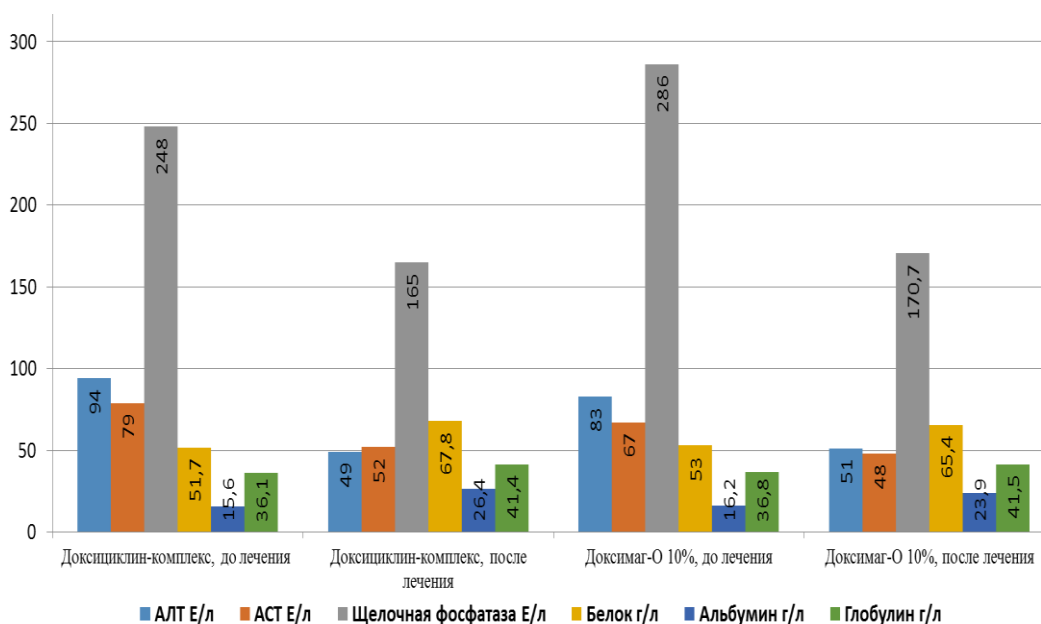


Рис. 4 Динамика биохимических показателей крови при лечении гастроэнтерита поросят.

У животных 1, 2 опытных и контрольной групп, выздоровление наступало на  $7 \pm 0,03$ ;  $5,23 \pm 0,02$  и  $5,24 \pm 0,02$  день соответственно. Результаты изучения терапевтической эффективности препаратов изложены в таблице 6.

Таблица 6 - Терапевтическая эффективность применения препаратов «Доксициклин-комплекс» и «Доксимаг - О 10%» при лечении гастроэнтерита у поросят

Группа животных	Препарат	Дозировка, кратность применения	Терапевтический эффект		Сроки выздоровления (сутки)
			n	%	
1 опытная (n = 10)	«Доксициклин-комплекс»	5 мг/кг 2 р/д	8	80,0	$7 \pm 0,03$
2 опытная (n = 10)	«Доксициклин-комплекс»	7 мг/кг 2 р/д	9	90,0	$5,23 \pm 0,02$
3 опытная (n = 10)	«Доксициклин-комплекс»	10 мг/кг 2 р/д	10	100,0	$4,41 \pm 0,03$
Контрольная (n = 10)	«Доксимаг - О 10%»	10 мг/кг 2 р/д	9	90,0	$5,24 \pm 0,02$

Полученные данные исследований свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении гастроэнтерита поросят в суточной дозе 10 мг/кг. На основании полученных результатов рекомендовано применение препарата «Доксициклин-комплекс» в свиноводстве для лечения гастроэнтерита.

*Экономическая эффективность препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии и гастроэнтерита поросят.* Экономическая эффективность применения препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии у поросят в дозировке 10 мг/кг 2 р/д в сравнении с препаратом «Доксимаг - О 10%» составила 5,1 руб. на 1 руб. затрат. Экономическая эффективность применения препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении гастроэнтерита поросят в дозировке 10 мг/кг 2 р/д по сравнению с препаратом «Доксимаг - О 10%» составила 3,2 руб. на 1 руб. затрат.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Препарат «Доксициклин-комплекс», содержащий в своем составе доксициклинагиклат - 100 мг/мл и бромгексина гидрохлорид - 5 мг/мл, а в качестве вспомогательных веществ: лактулозу – 100 мг/мл и солюфор – до 1 мл, представляет собой более новый и безопасный препарат, который относится к 3 классу опасности - малотоксичные препараты, не обладает алергизирующим и местно раздражающим действием. После перорального введения, доксициклин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте поросят, достигая максимальных концентраций (1,8 – 2 мкг/мл) в крови через 0,5-2 часа и сохраняется в крови, в терапевтических концентрациях до 20-24 часов.

2. Высокую антибактериальную активность препарат «Доксициклин-комплекс» проявил к культурам *Bacillus pseudoanthracis*, *Klebsiella pneumoniae*. Среднюю антибактериальную активность - к культурам *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli.*, *Staphylococcus aureus*.

3. Пероральное введение препарата «Доксициклин-комплекс» птице в дозировке 8 мг/кг в течение 20 дней не вызывает выраженных изменений гематологических и биохимических показателей. Патоморфологические изменения в печени характеризуются умеренно выраженной гиперемией кровеносных сосудов, незначительным нарушением балочной структуры ткани, сохранением тинкториальных свойств и наличием очагов зернистой дистрофии.

4. Препарат «Доксициклин-комплекс» показал наибольшую терапевтическую эффективность при лечении бронхопневмоний и гастроэнтеритов у поросят по сравнению с препаратом сравнения «Доксимаг - О 10%», поскольку обладает комплексным действием, обусловленным входящими в его состав бромгексином и лактулозой.

5. Применение препарата «Доксициклин-комплекс» в суточной дозе 10 мг/кг в течение 7 дней показало 100% эффективность при лечении бронхопневмонии у поросят: у животных на 4 день после выпаивания препарата наблюдалось улучшение общего состояния животных, повышение аппетита. На 6 день общие физиологические показатели приближались до уровня нормы, выздоровление наступало через  $7 \pm 0,2$  дней. При этом наблюдалась нормализация гематологических и биохимических показателей крови, в частности снижение количества лейкоцитов с  $37,20 \pm 1,81$  до  $16,90 \pm 2,41 \times 10^9/L$ , показателей АЛТ с  $81 \pm 4,60$  до  $55 \pm 1,74$  Е/л, повышение количества эритроцитов с  $3,6 \pm 0,24$  до  $7,16 \pm 0,42 \times 10^9/L$ , гемоглобина с  $76,0 \pm 1,98$  до  $110,00 \pm 8,11$  г/л, гематокритной величины с  $23,3 \pm 1,23$  до  $41,50 \pm 3,42\%$ .

6. Применение препарата «Доксициклин-комплекс» в суточной дозе 10 мг/кг в течение 5 дней показало 100% эффективность при лечении гастроэнтерита у поросят: у животных на 2 день после выпаивания препарата наблюдалось улучшение общего состояния, прекращение диареи, повышение аппетита. На 3 день общие физиологические показатели приближались до уровня нормы. Выздоровление наступало через  $4 \pm 0,2$  дня, при этом наблюдалась нормализация биохимических и гематологических показателей крови, в частности снижение показателей АЛТ с  $94 \pm 5,60$  до  $49 \pm 1,64$  Е/л, АСТ с  $79 \pm 1,50$  до  $52 \pm 1,55$  Е/л, щелочной фосфатазы с  $248 \pm 11,68$  до  $165 \pm 5,13$  Е/л, количества лейкоцитов с  $30,2 \pm 2,86$  до  $17,54 \pm 4,68 \times 10^9/L$ , увеличение альбумина с  $15,6 \pm 1,06$  до  $26,4 \pm 1,37$  г/л.

7. Экономическая эффективность применения препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении бронхопневмонии у поросят в дозировке 10 мг/кг 2 р/д в сравнении с препаратом «Доксимаг - О 10%» составила 5,1 руб. на 1 руб. затрат. Экономическая эффективность применения препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении гастроэнтерита поросят в дозировке 10 мг/кг 2 р/д по сравнению с препаратом «Доксимаг - О 10%» составила 3,2 руб. на 1 руб. затрат.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. Для лечения бронхопневмонии у поросят рекомендовано применение препарата «Доксициклин-комплекс» перорально с питьевой водой, индивидуальным или групповым методом в суточной дозе 10 мг/кг, разделённой на 2 приёма с интервалом 12 часов, в течение 7 дней.

2. Для лечения гастроэнтерита у поросят рекомендовано применение препарата «Доксициклин-комплекс» перорально с питьевой водой, индивидуальным или групповым методом в суточной дозе 10 мг/кг, разделённой на 2 приёма с интервалом 12 часов, в течение 4 дней.

3. Научные положения и практические рекомендации, вытекающие из материалов диссертационной работы, использовать в учебном процессе по дисциплинам: внутренние незаразные болезни, фармакология, клиническая диагностика.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТРАЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ**

#### ***Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ***

1. Сазыкина, К.И. Конструирование комплексного антибактериального препарата на основе доксицилина, лактулозы и бромгексина / К.И. Сазыкина, С.В. Енгашев, А.А. Волков и др. // Ветеринарная патология. - 2013.-№ 4(46).-С. 83-88.
2. Сазыкина, К.И. Терапевтическая эффективность препарата «Доксициклин – комплекс» при болезнях органов пищеварения у молодняка свиней / К.И. Сазыкина, С.В. Енгашев, Волков А.А. и др. // Ветеринарная патология.-2013.-№ 4(46).-С. 24-31.
3. Сазыкина, К.И. Изучение эмбриотоксического действия антибактериального препарата «Доксициклин – комплекс» / К.И. Сазыкина, А.А. Волков, С.А. Староверов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.-С. 21-23.

#### ***Публикации в журналах, сборниках научных трудов и материалах конференций***

4. Сазыкина, К.И. Разработка комбинированного лекарственного препарата на основе доксицилина и изучение его терапевтических свойств // Биотехнология. Взгляд в будущее: материалы III международной научной интернет-конференции. – Казань. – 2014. – С. 91-93.
5. Сазыкина, К.И. Эффективность препарата «Доксициклин – комплекс» при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 1-4(20). – С. 77-78.
6. Сазыкина, К.И. Применение комплексного антибиотического препарата «Доксициклин-комплекс» при лечении респираторных заболеваний смешанной бактериальной этиологии у свиней // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 1-4(20). – С. 78-80.
7. Сазыкина, К.И., Козлов С.В. Сравнительная эффективность некоторых антибактериальных препаратов при лечении респираторных заболеваний у свиней // Современные проблемы ветеринарной онкологии и иммунологии: материалы международной научно-практической конференции / Под ред. А.В. Молчанова, А.А. Волкова. – ФГБОУ ВО "Саратовский ГАУ". – Саратов. – 2014. – С. 209-213.
8. Сазыкина, К.И., Изучение переносимости оральной формы антибиотика доксицилина 10% / К.И. Сазыкина, А.А. Волков, С.А. Староверов и др. // Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии: матер. междунар. научно-практ. конф./ Под ред. А.В. Молчанова, А.А. Волкова. - ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» . – 2013. – С. 232-234.
9. Сазыкина, К.И., Изучение хронической токсичности оральной формы антибиотика доксицилина 10% / К.И. Сазыкина, А.А. Волков, С.А. Староверов и др. // Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии: матер.

международ. научно-практ. конф./ Под ред. А.В. Молчанова, А.А. Волкова. - ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» . – 2013.-С. 235-238.

10. Sazykina, K.I. Efficiency of “Doxycycline – complex” preparation for treatment of gastrointestinal diseases in swine / K.I. Sazykina, I.V. Zhirkov, S.A. Staroverov, A.A. Volkov, S.V. Kozlov // Proceedings of the 23 International Pig Veterinary Society (IPVS) Congress, Cancun, Quintana Roo, Mexico, June 8 – 11. – 2014, Tom 2.- P. 275

11. Sazykina, K.I. Chronic toxicity study of injection drug for the treatment and prevention of liver disease in animals / E.V. Bashkirova, A.A. Volkov, Putina S.N. et al // XVIth ISAH 2013 Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production», China, may 5-9. – 2013, P. 227.

12. Sazykina, K.I. Designing of injectable dosage form for the treatment and prevention of liver disease in animals / E.V. Bashkirova, A.A. Volkov, Putina S.N. et al // XVIth ISAH 2013 Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production», China, may 5-9. – 2013, P. 226.