

на правах рукописи

Пьянова Лидия Георгиевна

ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА
УГЛЕРОДНОГО ЗООКАРБА

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Подписано к печати 29.10.02. формат бумаги 60х90 1/16

Усл. печ. л. 131. Заказ № 7. Тираж 100 экз.

Отпечатано на офсетном участке ВНИВИ.

Адрес: 420075, Казань, Научный гор. – 2.

На правах рукописи

ПЬЯНОВА
Лидия Георгиевна

**ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ
ЭНТЕРОСОРБЕНТА УГЛЕРОДНОГО ЗООКАРБА**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Казань – 2002

Работа выполнена в институте ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета и научно-техническом учреждении «Конструкторско-технологический институт технического углерода» Сибирского отделения Российской академии наук.

Научные руководители: доктор биологических наук, профессор
Дорожкин В.И.,
доктор ветеринарных наук, профессор,
Герунова Л.К.

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Тремасов Михаил Яковлевич,
доктор ветеринарных наук, профессор
Гарилов Талгат Валирахманович

Ведущая организация: Ульяновская государственная
сельскохозяйственная академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2002 г. в ____
часов на заседании диссертационного совета Д.220.012.01 при
Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте
(420075, г. Казань, Научный городок – 2, ВНИВИ)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В.И. Степанов

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Различные аспекты здоровья животных и человека на современном этапе не могут рассматриваться в отрыве от экологической ситуации в пределах конкретного региона. Загрязнение окружающей среды, ухудшение качества продуктов питания, кормов и питьевой воды, безусловно, наносят вред здоровью животных и человека, поэтому необходима нейтрализация отрицательного воздействия этих факторов на биологические объекты.

В последние годы интенсифицированы исследования по разработке технологии очистки активными углями сбросных вод рисовых оросительных систем (В.М. Мухин и др., 2000), разработана технология выпечки хлеба с энтеросорбентом МеКС на основе косточкового сырья (В.В. Чебыкин и др., 1996), проведены исследования по применению активных углей марки «Агросорб» для снижения перехода радиоцезия в пшеницу (В.Г. Маликов и др., 1993). Угледсорбционная детоксикация является одним из наиболее эффективных приемов восстановления плодородия почв, загрязненных пестицидами (М.С. Соколов и др., 1993; В.М. Мухин и др., 2000).

Актуальными проблемами ветеринарной науки и практики являются снижение заболеваемости и падежа животных, повышение эффективности лечения незаразных и инфекционных заболеваний, в том числе сопровождающихся диареей, а также профилактика и лечение кормовых токсикозов, вызванных органическими и минеральными ядами.

Применяемые способы лечения с использованием антибиотиков и специфических биологических препаратов (вакцин, сывороток и т.д.) дороги, недостаточно эффективны, снижают естественную резистентность и угнетают иммунную систему животных, способствуют селекции штаммов микроорганизмов, устойчивых к широкому спектру антибактериальных препаратов (Н.А. Еременко, 2000).

В связи с этим создание новых эффективных препаратов, технологичных в применении, обладающих способностью профилактировать и лечить широкий спектр желудочно-кишечных заболеваний, выводить из организма человека и животных токсичные метаболиты и экзотоксины, повышать качество продуктов питания животного происхождения, является актуальной проблемой.

Цель и задачи исследований. Цель работы – получение углеродного энтеросорбента зоокарба для использования в ветеринарии, оценка его физико-химических, фармакологических свойств и токсичности, внедрение препарата в ветеринарную практику.

Для достижения указанной цели были определены следующие задачи:

- Разработать способ получения энтеросорбента углеродного зоокарба для использования в ветеринарии.
- Изучить физико-химические и фармакотоксикологические свойства препарата.
- Испытать терапевтическую эффективность зоокарба при различных патологических состояниях животных.
- Провести сравнительную оценку физико-химических свойств адсорбентов, применяемых в ветеринарии.
- Внедрить зоокарб в различные отрасли животноводства.

Научная новизна. В результате экспериментальных исследований разработана технология получения энтеросорбента углеродного зоокарба для использования в ветеринарии. Научная новизна работы состоит в использовании гидромеханической обработки, позволяющей полностью удалить пыль с поверхности сорбента и отшлифовать поверхность гранул зоокарба. Полученный препарат обладает высокой прочностью гранул, не повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не разрушается и не растворяется в биологических жидкостях при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Разработаны физико-химические методы контроля качества препарата. Научно обоснованы фармакологические свойства зоокарба и целесообразность его использования при диарейных заболеваниях, экзо- и эндотоксикозах. Доказана хорошая переносимость препарата сельскохозяйственными животными. Установлено отсутствие выраженной острой, хронической токсичности и отдаленных эффектов действия зоокарба. Сравнительная характеристика энтеросорбентов, применяемых в ветеринарии, указывает на выраженную сорбционную способность зоокарба. Научную новизну исследований подтверждает приоритетная справка (№ 123511 от 22 августа 2001 г.) на изобретение «Способ обработки гранул углеродного материала для гемо-, энтеросорбции и реактор для его осуществления» (в соавторстве).

Практическая ценность. Разработана нормативная документация, определяющая условия технологического процесса при получении зоокарба, показатели качества и методы контроля (ТУ 9337-064-00152150-01, технологический регламент производства энтеросорбента углеродного зоокарба).

Препарат выпускают в научно-техническом учреждении «Конструкторско-технологический институт технического углерода» Сибирского отделения Российской Академии наук (НТУ КТИТУ СО

РАН), проведены сертификация препарата (сертификат № 4828967 от 30.05.2002 г.) и аттестация производства (акт аттестации от 16.07.2002 г., аттестат № 775 от 30.07.2002 г.).

Разработано Временное наставление по применению энтеросорбента углеродного зоокарба. Временное наставление по применению препарата и технические условия одобрены Ветфармбиосоветом (протокол № 5 от 21.11.2001 г.) и утверждены Департаментом ветеринарии МСХ РФ (№ 001331-ОП, от 19.02.2002 г.).

Апробация результатов исследований. Основные материалы диссертации представлены на Международном (4-ом национальном) симпозиуме по адсорбции и жидкостной хроматографии эластомеров (Москва, 1994); научно-практической конференции «Углеродные материалы» (Новокузнецк, 1995); региональной научно-практической конференции «Химическая и химико-фармацевтическая промышленность в современных условиях» (Новосибирск, 1999); Всероссийской научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии (Казань, 2002); Международной научно-практической конференции «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве» (Троицк, 2002); региональной научной конференции «Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии», посвященной 80-летию юбилею кафедры фармакологии ОГМА (Омск, 2002).

На защиту выносятся следующие положения:

1. Гидромеханическая обработка пористого углеродного материала при производстве энтеросорбента углеродного зоокарба позволяет получить обеспыленный препарат. Оптимальные расходы дистиллированной воды, воздуха и пористого углеродного материала (сырья) обеспечивают создание режима «кипящего слоя». Условия сушки (температура, продолжительность сушки) и форма упаковки лекарственного средства гарантируют длительный срок годности препарата.

2. Энтеросорбент углеродный зоокарб состоит из углерода (не менее 99,5%) - инертного материала для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Содержание минеральных примесей (зола) не превышает 0,5%. Адсорбционная активность по метиленовому голубому составляет не менее 30мкг/мг. Преобладание в сорбенте мезопор обеспечивает преимущественное извлечение из организма животных низко- и среднемолекулярных экзо- и эндотоксинов.

3. Зоокарб является малотоксичным веществом (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007.76), не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, проявляет терапевтическую эффективность при диспепсии телят, хронической интоксикации пестицидами и соединениями тяжелых металлов, остром отравлении циткором.

4. Зоокарб целесообразно применять в дозе 0,2 г/кг массы животного 2 раза в день в течение 5-10 дней. При длительном использовании препарата показаны прерывистые курсы фармакокоррекции и контроль биохимических показателей сыворотки крови животных.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в которых отражены основные результаты экспериментальных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения.

Список литературы включает 193 источника, из них 53 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 4 рисунками.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и методы исследования

Тема диссертационной работы является самостоятельным разделом научно-исследовательской работы кафедры фармакологии и токсикологии института ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета «Фармако-токсикологическая оценка новых лекарственных средств и пестицидов» (№ гос. регистрации 01.2.00103080), а также представляет раздел приоритетного направления научно-исследовательской работы НТУ КТИТУ СО РАН «Научные основы переработки природного газа, нефти, угля» (Постановление Президиума РАН № 7 от 13.07.1998 г.).

Исследования проведены в институте ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета, а также в научно-техническом учреждении «Конструкторско-технологический институт технического углерода» Сибирского отделения Российской Академии наук (НТУ КТИТУ СО РАН) в период с 1999 по 2002 гг.

Энтеросорбент углеродный зоокарб был получен под руководством заслуженного химика РСФСР, лауреата Ленинской премии, доктора технических наук, профессора В.Ф. Суровикина.

Сырьем для изготовления препарата служил материал углеродный пористый для производства медицинских сорбентов по ТУ 3841563-94.

В работе использовали аппаратуру, химическую посуду по ТУ 9337-064-00152150-01. Массовую долю углерода (подлинность) определяли по ГОСТ 2408.1п.4, адсорбционную активность – с помощью спектрофотометра, гранулометрический состав – на аппарате для встряхивания с техническими характеристиками: частота колебаний 100-130 кол./мин (1,7-2,1 Гц), амплитуда колебаний платформы 28 ± 2 мм. Массу содержимого упаковки определяли взвешиванием по ОСТ 64-492, определение микробиологической чистоты проводили по ГФ XI и изменению от 28.12.95, pH препарата устанавливали путем измерения на лабораторном pH-метре или ионнометре ЭВ-74. Для определения остаточной пыли использовали фотоэлектроколориметр КФК-2.

Эксперименты по изучению токсичности и отдаленных эффектов действия зоокарба были проведены на 200 беспородных белых мышах с массой тела 19-21 г и 320 половозрелых крысах с массой тела 140-160 г. В опытах на мышах испытывали следующие дозы: 2,5; 5,0 и 10,0 г/кг. Испытуемые на половозрелых крысах дозы составляли 5,0 и 10,0 г/кг. За животными проводили наблюдение в течение 14 дней. Хроническую токсичность энтеросорбента изучали на половозрелых крысах с массой тела 160-170 г при ежедневном введении препарата внутрь в течение 3-х месяцев. Энтеросорбент ежедневно добавляли в мягкий корм в дозах 0,25; 0,5 и 1,0 г/кг. По окончании эксперимента у всех животных брали кровь для определения гематологических показателей общепринятыми методами.

Эмбриотоксические и тератогенные свойства зоокарба изучали в специальных сериях опытов на лабораторных животных, используя для определения аномалий развития скелета метод А. Даусона (1964), а внутренних органов – метод И. Вильсона (1965).

Эксперименты по изучению переносимости и терапевтической эффективности зоокарба были проведены в ЗАО «Птицефабрика Сибирская», СПК «Пришиб» Азовского района, ОПХ «Новоуральское» Таврического района, племучхозе «Камышловское» Любинского района, СПК «Пушкинский» Омского района Омской области и лаборатории кафедры фармакологии и токсикологии института ветеринарной медицины ОмГАУ. В опытах использовано 45850 бройлерных цыплят кросса «Смена-2» в возрасте 21 суток к началу опыта, 50 коров породы англер в возрасте 3-5 лет, 77 телят красной степной и черно-пестрой пород в возрасте 2-5 суток и 1-1,5 месяцев, 40 поросят крупной белой породы в возрасте 6,5 месяцев, 9 беспородных

щенков в возрасте 1 месяца. Всех животных и птиц содержали в условиях указанных выше хозяйств, используя имеющиеся рационы. В экспериментальные и контрольные группы брали различное количество животных (не менее 10 голов). Для исследования крови методом случайной выборки формировали группы по 5 голов (щенков – по 3 головы).

Зоокарб вводили внутрь, предварительно смешивая с комбикормом (цыплятам, поросятам и коровам) или обратом и молоком (телятам), щенкам вводили зоокарб в желудок с водой через зонд. В экспериментах испытаны дозы 0,2 и 0,5 г/кг массы тела животных при двукратном назначении в течение 5 и 10 суток. По окончании курса терапии за состоянием животных наблюдали в течение 14 суток.

До начала опытов, а затем через 5 и 10 суток после ежедневного введения зоокарба брали кровь для биохимических исследований. При испытании терапевтической эффективности зоокарба на фоне хронической интоксикации пестицидами и соединениями тяжелых металлов дополнительно проводили хроматографические исследования сыворотки крови, органов и тканей животных с целью обнаружения остатков пестицидов, а также определяли содержание токсичных элементов в сыворотке крови.

Концентрацию общего белка определяли с помощью рефрактометра RL-3, белковые фракции – нефелометрическим методом по С.А.Карпоку, содержание общего кальция – комплексометрическим методом по Уилкинсону, неорганического фосфора – фотоколориметрическим методом по Бригсу в модификации А.Т.Усовича. Для определения концентрации общего билирубина в сыворотке крови использовали стандартный набор реагентов научно-производственного центра «Эко-сервис» (С-Пб). Содержание витамина А определяли спектрофотометрическим, витамина С – фотоэлектроколориметрическим методом по реакции восстановления трехвалентного железа, щелочной резерв – диффузионным методом. Для обнаружения остатков пестицидов в биологических объектах использовали метод тонкослойной хроматографии, для определения токсичных элементов – атомно-абсорбционный спектрофотометр.

С целью установления морфологических изменений в органах и тканях лабораторных и сельскохозяйственных животных патматериал фиксировали в 4%-ном нейтральном растворе формальдегида, заключали в парафин. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Эти исследования выполнены при консультативной помощи

доктора ветеринарных наук, профессора кафедры патологической анатомии, вскрытия и судебной экспертизы Герунова В.И.

Обработку цифрового материала проводили на персональном компьютере IBM PC с использованием табличного процессора Microsoft Excel (М. Додж, К. Кината, К.Стинсон, The Cobb Group, 1997).

2.2. Получение и физико-химические свойства энтеросорбента углеродного зоокарба

Сырьем для производства энтеросорбента углеродного зоокарба служил пористый углеродный материал, производимый на опытном производстве НТУ КТИТУ СО РАН по ТУ 3841563-94 из дисперсного углерода – продукта термического разложения углеводородного сырья нефтяного, каменноугольного происхождения и природного газа, с дальнейшим его гранулированием, пиролизическим уплотнением, активацией водяным паром. Процессы проводили при температурах выше 1000°K (рис. 1).

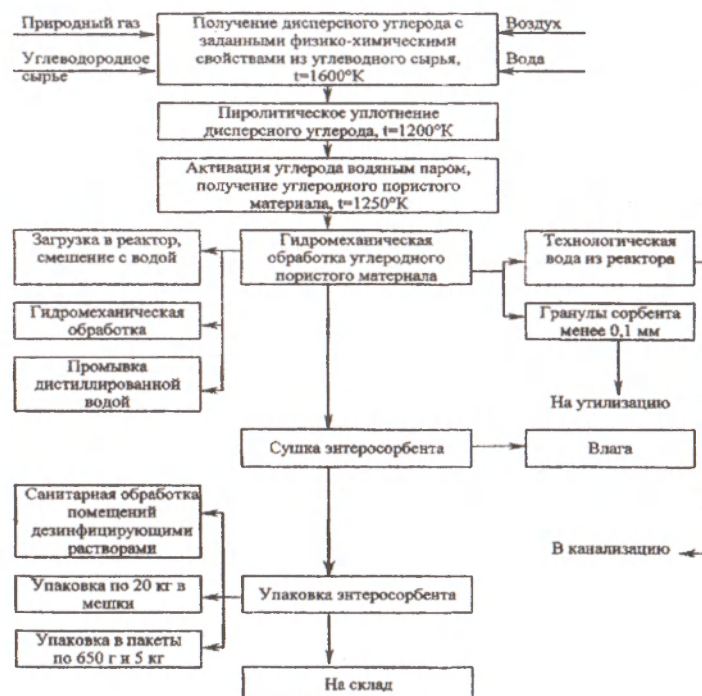


Рис. 1 Схема технологии изготовления энтеросорбента углеродного зоокарба

Таблица 1. Физико-химические свойства ветеринарных сорбентов разных марок

Показатели	ЗООКАРЬ (г. Омск)	Вермикулит (г. Челябинск)	Полисорб (г. Челябинск)	Активированный уголь (г. Курск)	Активированный уголь (г. Ирбит)	Энтеролез (г. Москва)	Полифепан (г. Санкт-Петербург)
рН водной суспензии, ВФС 42-3240-98	7,4	8,85	8,03	9,2		3,85	5,5
Иодное число, ТУ 3841515-92, ГОСТ 25699.3-90	288	23,1	1,25	486	425	179,4	112,6
Адсорбционная активность по метиленовому голубому, мкг/мг, ТУ 9337-064- 00152170-01	48	11	12	110	80	1	26
Зольность, %, ТУ 9337-064-00152170-01	0,31	11	8,4	3,6	4,0	0,02	0,90

Сравнительная оценка физико-химических свойств зоокарба и других сорбентов, применяемых в ветеринарии, представлена в таблице 1.

По целому ряду основных физико-химических свойств энтеросорбент углеродный зоокарб превосходит известные отечественные аналоги, вследствие чего представлялось перспективным всестороннее его изучение и внедрение в ветеринарную практику.

2.3. Определение острой и хронической токсичности зоокарба

Острую токсичность энтеросорбента изучали на беспородных белых мышах и половозрелых крысах обоего пола. Испытуемые дозы энтеросорбента для мышей составляли 2,5; 5,0 и 10,0 г/кг, для половозрелых крыс – 5,0 и 10,0 г/кг. Каждая группа, включая контрольную, состояла из 10-15 животных. Анализ полученных данных показал, что на протяжении 14 суток после введения препарата у животных всех групп не наблюдалось каких-либо признаков интоксикации. Животные сохраняли удовлетворительный аппетит и двигательную активность, их шерстный покров был гладким и чистым, масса тела в течение периода наблюдения возрастала с той же закономерностью, как и в контрольных группах, в соответствии с чем препарат был отнесен к малотоксичным соединениям.

Хроническую токсичность зоокарба изучали в эксперименте на половозрелых крысах при ежедневном введении им препарата в течение 3-х месяцев. Дозы энтеросорбента составляли 0,5 и 1,0 г/кг. Наблюдение за животными в течение всего эксперимента не выявило отклонений в уровне аппетита, состоянии шерстного покрова, характере поведенческих реакций по сравнению с контрольной группой.

Результаты изучения картины периферической крови в течение хронического эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели периферической крови крыс, получавших внутрь зоокарб в течение 3 месяцев (n = 10)

Показатели	Самцы		Самки	
	контроль	опыт	контроль	опыт
1	2	3	4	5
Доза 0,5 г/кг				
Гемоглобин, г/л	117,2±5,9	118,8±15,3	129,4±8,4	132,3±5,0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,5±0,7	6,5±0,8	6,5±0,5	6,9±0,4
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,4±1,0	11,2±3,5	9,0±2,7	10,6±3,0

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
В том числе: палочкоядерные нейтрофилы, %	1,3±0,1	0,8±0,2	0,5±0,3	0,6±0,2
сегментоядерные нейтрофилы, %	10,3±1,9	11,0±1,7	6,8±2,5	7,3±1,6
эозинофилы, %	0,3±0,2	1,0±0,5	0,5±0,3	0,2±0,1
лимфоциты, %	87,7±2,3	87,2±1,2	91,8±4,1	92,0±1,5
Доза 1,0 г/кг				
Гемоглобин, г/л	117,2±5,9	125,0±8,8	129,4±8,4	133,3±9,2
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,5±0,7	6,7±0,2	6,5±0,5	6,9±0,9
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,7±2,0	7,2±4,3	9,0±2,7	11,0±2,1
В том числе:				
палочкоядерные нейтрофилы, %	1,3±0,7	1,0±0,5	0,5±0,3	1,4±0,4
сегментоядерные нейтрофилы, %	10,3±1,9	8,0±1,0	6,8±3,0	8,6±1,6
эозинофилы, %	0,3±0,2	0,4±0,2	0,5±0,3	0,4±0,2
лимфоциты, %	87,7±2,3	90,6±1,3	91,8±4,1	89,0±1,9

Данные таблицы свидетельствуют о том, что длительное ведение зоокарба крысам в дозах 0,5 и 1,0 г/кг не вызывает существенных изменений гематологических показателей. Массовые коэффициенты внутренних органов животных также достоверно не отличались от аналогичных показателей у животных контрольной группы.

Результаты патоморфологических исследований подтверждают малую токсичность зоокарба и отсутствие потенциальной опасности развития хронической интоксикации при использовании препарата в указанных дозах в течение длительного периода времени.

2.4. Оценка потенциальной опасности проявления эмбриотоксических и тератогенных свойств

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств зоокарба было проведено на 180 беспородных крысах-самках, которые были разделены на 6 групп. Препарат добавляли в мягкий корм из расчета поглощения животными суточной дозы 2,0 г/кг.

С целью определения эмбриотропного эффекта энтеросорбента в различные периоды эмбриогенеза крыс препарат вводили с 1 по 7, с 8 по 14 и с 15 по 20 дни беременности, что соответствовало доимплантационному периоду, периоду имплантации, органогенеза и плацентации и периоду фетогенеза. Крысы контрольных групп получали мягкий корм без энтеросорбента.

Проведенные исследования показали, что введение зоокарба в дозе 2,0 г/кг в сутки не вызывало увеличения до- и постимплантационной гибели эмбрионов (табл. 3).

Таблица 3. Результаты исследования эмбриотоксичности зоокарба при кормлении белых крыс в дозе 2,0 г/кг (n = 30)

Исследуемые показатели	Сроки введения:					
	с 1 по 7 день		с 8 по 14 день		с 15 по 20 день	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Количество желтых тел на крысу	13,3±1,0	13,1±0,6	12,8±0,7	12,4±0,6	12,0±0,8	11,2±0,5
Количество мест имплантаций на крысу	11,8±0,8	10,0±1,4	11,2±0,5	10,1±1,2	10,9±0,5	9,0±1,0
Количество живых эмбрионов на крысу	10,9±1,1	9,6±1,3	10,8±1,2	9,3±1,3	10,5±1,3	8,9±1,0
Предимплантационная смертность (%)	9,4±3,9	12,0±0,9	12,5±3,5	18,2±10,2	12,2±4,1	18,8±8,5
Постимплантационная смертность (%)	8,3±6,3	3,2±2,1	3,5±1,1	7,4±6,2	4,5±2,8	2,3±0,8
Число самцов на крысу	5,5±0,6	5,5±0,6	5,4±1,1	4,0±0,6	5,2±0,7	4,3±0,5
Число самок на крысу	5,4±0,7	4,0±0,8	5,4±0,9	5,3±0,5	5,3±0,8	4,6±0,6

Размеры и масса тела эмбрионов в опытных и контрольных группах не имели существенных различий. При изучении серийных срезов внутренних органов плодов по методу Вильсона были отмечены случаи кровоизлияний в брюшную полость и мягкие ткани. Однако частота проявления этих аномалий не отличалась от таковой в контрольных группах.

Исследование плодов по методу Даусона не выявило дефектов в развитии скелета эмбрионов. Однако, и в опытной, и в контрольной группах были отмечены случаи некоторой задержки в окостенении грудины и увеличения родничка.

Изучение нарушений эмбрионального развития, проявляющихся в постнатальном периоде, было проведено на 30 крысах, от которых было получено потомство. Энтеросорбент давали самкам с 1-го по 19-й день беременности в дозе 2,0 г/кг в сутки. В течение всего периода эксперимента регистрировали состояние и поведение самок, динамику массы тела, продолжительность беременности. За 3-4 дня до родов самки были рассажены по одной в клетку. Крысят от опытных и контрольных самок периодически взвешивали, регистрировали сроки покрытия шерстью, а также время отлипания ушей, открытия глаз и влагалища.

Анализ полученных результатов показал, что зоокарб не влиял на массу тела и продолжительность беременности самок, а также на количество родившихся крысят, показатели перинатальной смертности и прироста массы тела крысят в первые 4 недели их жизни. Развитие потомства проходило без выраженных патологических изменений (табл. 4).

Таблица 4. Данные физиологического развития потомства крыс, получавших зоокарб в течение всей беременности в дозе 2,0 г/кг

Показатели	Группы:			
	контрольная		опытная	
Отлипание ушей (3 день)	116/130	89,2%	130/145	89,6%
Появление первичного волосяного покрова (6 день)	116/125	92,8%	129/137	94,2%
Прорезывание резцов (10 день)	114/120	95,0%	127/135	94,1%
Открытие глаз (15 день)	112/119	94,1%	130/137	94,8%
Опускание семенников у самцов (25 день)	54/58	93,5%	62/67	92,5%
Открытие влагалища у самок (45 день)	58/62	93,5%	64/70	91,4%

Примечание: количество крысят, соответствующих по показателю физиологической норме/количество исследованных крысят.

Таким образом, изучение эмбриотоксичности и тератогенности зоокарба показало отсутствие этих свойств у данного препарата при введении самкам в разные сроки беременности.

2.5. Влияние зоокарба на организм сельскохозяйственных животных

Цель исследований, проведенных на сельскохозяйственных животных, – определение переносимости и терапевтической эффективности зоокарба при некоторых патологических состояниях.

В опытах по определению зависимости «доза-эффект» использовали 27 телят красной степной и черно-пестрой пород 1-1,5 месячного возраста. Зоокарб вводили телятам внутрь в дозах 0,2 и 0,5 г/кг массы тела, предварительно смешивая его с обратом. Препарат назначали двукратно в течение 10 суток. До начала и по окончании опыта у телят брали кровь для биохимических исследований и проводили взвешивание животных. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Биохимические показатели сыворотки крови телят, получавших зоокарб в течение 10 суток (n = 9)

Показатели	До опыта	После введения зоокарба в дозах:	
		0,2 г/кг	0,5 г/кг
1	2	3	4
Общий белок, г/л	65,96 ± 0,89	66,16 ± 1,67	67,48 ± 1,48
P		>0,05	>0,05
Белковые фракции, %			

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
альбумины	36,04±1,61	37,04±0,88	38,1±1,8
P		>0,05	>0,05
альфа-глобулины	5,98±0,54	6,74±0,53	5,82±0,8
P		>0,05	>0,05
бета-глобулины	33,26±1,24	35,42±2,03	32,84±1,6
P		>0,05	>0,05
гамма-глобулины	24,72±1,87	20,8±2,13	23,24±0,8
P		>0,05	>0,05
Общий кальций, ммоль/л	3,16±0,12	3,22±0,16	2,32±0,1
P		>0,05	>0,05
Фосфор неорг., ммоль/л	1,66±0,09	1,82±0,12	1,52±0,06
P		>0,05	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	7,26±0,19	6,74±0,2	5,86±0,19
P		<0,001	<0,001
Вит. А, мкг%	17,2±0,28	17,0±0,3	14,46±0,26
P		>0,05	<0,01
Вит. С, мг%	1,4±0,46	1,4±0,12	0,98±0,12
P		>0,05	>0,05
Щелочной резерв, об%СО ₂	48,96±1,39	50,44±1,4	43,16±0,92
P		>0,05	<0,05

Данные таблицы свидетельствуют о том, что десятидневное введение зоокарба в дозе 0,5 г/кг массы тела приводит к статистически достоверному снижению концентрации билирубина, общего кальция, неорганического фосфора, витамина А и щелочного резерва, хотя клинический статус животных остается при этом удовлетворительным. Масса тела телят по сравнению с контрольной и первой опытной группами снижается. В связи с этим в последующих экспериментах использовали дозу 0,2 г/кг, позволяющую повысить среднесуточные привесы животных без проявления выраженного токсического действия препарата.

У поросят уже через 5 суток после начала опыта статистически достоверно, хотя и в пределах физиологических колебаний, снижается концентрация витамина А, несколько повышается содержание неорганического фосфора. Уровень общего билирубина в сыворотке крови имеет лишь тенденцию к снижению. По истечении 10 суток отмечается статистически достоверное снижение концентрации кальция и фосфора, витамина А и общего билирубина. Клинические признаки интоксикации зоокарбом отсутствуют, общее состояние животных остается удовлетворительным. Среднесуточные привесы через 5 суток составили 260 г/гол. в опытной группе и 200 г/гол. в контрольной группе, через 10 суток – 160 и 120 г/гол. соответственно. При патологоанатомическом исследовании органов и тканей поросят,

которым скормливали зоокарб в течение 5 и 10 дней в дозе 0,2 г/кг массы, не выявлено патологических изменений, которые бы свидетельствовали о токсическом действии энтеросорбента.

Результаты производственного опыта на цыплятах, представленные в таблице 6, свидетельствуют о целесообразности и высокой экономической эффективности использования зоокарба.

Таблица 6. Влияние зоокарба на производственные показатели при выращивании бройлеров

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Посажено суточных цыплят, гол.	21850	24000
Падеж, гол.	3605	2999
Валовый прирост живой массы, кг	32279	32580
Среднесуточный прирост живой массы, г	37,5	34,9
Сохранность, %	83,5	87,5
Выход мяса на 1 м ² площади, кг	20,18	20,89
Расход кормов на 1 ц прироста живой массы, ц	2,20	2,06
Расход кормов на 1 кормодень, г	82	73
Расход кормов на 1 выращенную голову, кг	4,03	3,41
Чистый прирост живой массы, кг	29468	30495
Скармливание к/смеси, кг	70911	68331

Опыты по изучению терапевтической эффективности зоокарба при диспепсии телят были проведены на 50 телятах 2-5 суточного возраста. Препарат вводили орально с молоком через сосковые поилки в дозах 0,1; 0,2 и 0,5 г/кг массы дважды в день. Продолжительность лечения зависела от тяжести заболевания, но не превышала 3-4 дней. После 2-3-х-кратного введения зоокарба в дозах 0,2 и 0,5 г/кг у телят нормализовалась перистальтика кишечника, улучшался аппетит, повышалась двигательная активность. Средняя продолжительность курса лечения составляла 2,5 дня. Побочных эффектов при введении зоокарба в указанных дозах за отмеченный период не наблюдали. Применение противомикробных средств в течение эксперимента было исключено. Сохранность телят составила 100%. При снижении дозы до 0,1 г/кг терапевтический эффект был менее выражен.

При использовании зоокарба на фоне хронической интоксикации коров смесью адониса и суми-альфа отмечали уменьшение содержания остатков пестицидов в сыворотке крови и молоке (табл. 7).

Аналогичный детоксицирующий эффект зоокарба установлен при хронической интоксикации соединениями тяжелых металлов. Особого внимания заслуживает отсутствие прямой зависимости интенсивности адсорбции токсичных элементов (железа и цинка) от введенной дозы энтеросорбента. Следует учитывать возможность

критического снижения концентрации необходимых организму микроэлементов и других биологически активных веществ, что требует объективной оценки исходного состояния и строгой корректировки длительности лечения с учетом результатов исследования сыворотки крови.

Таблица 7. Влияние зоокарба на содержание адониса и суми-альфа (мг/л) в сыворотке крови и молоке коров (n=5)

Исследуемые пробы	Контрольная группа	Опытная группа:	
		через 5 суток	через 10 суток
Адонис			
Сыворотка крови	6,6±0,2	3,24±0,12	2,66±0,12
Р		<0,001	<0,001
Молоко	16,84±0,6	9,2±0,37	6,92±0,34
Р		<0,001	<0,001
Суми-альфа			
Сыворотка крови	3,9±0,18	2,52±0,24	2,08±0,76
Р		<0,01	<0,05
Молоко	8,28±0,14	3,4±0,14	2,28±0,17
Р		<0,001	<0,001

Введение зоокарба щенкам при остром экспериментальном отравлении синтетическим пиретроидом циткором замедляет развитие клинических признаков и патоморфологических изменений. На фоне энтеросорбции менее выражены сосудистые расстройства и признаки метеоризма. Эффективность фармакокоррекции подтверждают результаты хроматографического исследования, указывающие на снижение содержания циткора в печени щенков опытной группы по сравнению с животными, не подвергавшимися лечению.

3. ВЫВОДЫ

1. Разработан способ получения зоокарба, предусматривающий гидромеханическую обработку пористого углеродного материала с целью обеспыливания, сушку и упаковку лекарственного средства. Зоокарб является высокочистым углеродным энтеросорбентом, содержащим не менее 99,5% углерода. Остаток после прокаливания не превышает 0,5%, адсорбционная активность по метиленовому голубому - не менее 30 мкг/мг.

2. Зоокарб является малотоксичным препаратом. При однократном введении лабораторным животным в дозах 2,5; 5,0 и 10,0 г/кг и ежедневном введении в дозах 0,5 и 1,0 г/кг в течение 3-х месяцев не оказывает влияния на клинический статус и поведение

животных, не вызывает статистически достоверных изменений гематологических показателей.

3. Относительная масса внутренних органов у крыс при введении в различных вариациях энтеросорбента не отличается от аналогичных показателей животных контрольной группы. При патологоанатомическом исследовании не выявлено изменений, которые могли бы свидетельствовать о нежелательном побочном действии энтеросорбента.

4. При введении зоокарба в рацион беременных крыс в различные периоды эмбриогенеза в дозе 2,0 г/кг достоверно не изменяются пред- и постимплантационная смертность, соотношение самцов и самок в потенциальных пометах.

5. Зоокарб не обладает тератогенным действием. Единичные случаи аномалий развития внутренних органов и скелета с одинаковой вероятностью регистрируются в опытных и контрольных группах животных. Энтеросорбция в течение всей беременности не оказывает выраженного влияния на динамику массы тела и продолжительность беременности крыс. Сохранность и физиологическое развитие крысят в опытных группах соответствуют данным показателям в контроле.

6. Сельскохозяйственные животные и птица лучше переносят зоокарб в дозе 0,2 г/кг массы при двукратном введении в течение 5-7 суток. Более длительное применение препарата характеризуется тенденцией к снижению концентрации общего кальция, неорганического фосфора, билирубина, а в отдельных случаях – витаминов А и С в сыворотке крови животных.

7. Зоокарб обладает высокой детоксицирующей активностью на фоне интоксикации пестицидами и соединениями тяжелых металлов, а также терапевтической эффективностью при диарейных заболеваниях. Краткосрочные или прерывистые курсы фармакокоррекции зоокарбом способствуют повышению среднесуточных привесов животных и снижению затрат корма на единицу продукции.

4. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Энтеросорбент углеродный зоокарб рекомендуем применять крупному рогатому скоту, свиньям, птице, мелким домашним животным в качестве детоксицирующего средства при острых и хронических отравлениях ядовитыми веществами с низко- и среднемолекулярной массой, а также в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся развитием септических процессов и

эндотоксикоза, в соответствии с разработанной нами и утвержденной в установленном порядке нормативной документацией:

- Технические условия на препарат (ТУ 9337-064-00152150-01);
- Временное наставление по применению энтеросорбента углеродного зоокарба (одобрено Ветфармбиосоветом и утверждено Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 19.02.2002).

2. Препарат сертифицирован (сертификат соответствия № 4828967 от 30.05.2002 г.), производство его аттестовано (аттестат № 775 от 30.07.2002 г.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Червяков П.И., Пьянова Л.Г., Коптина Е.А. Электрохимические свойства дисперсных и компактных углеродных материалов в окислительно-восстановительных средах // Тр. Междунар. симпозиума по адсорбции и жидкостной хроматографии эластомеров. – М.: ПАИМС, 1994. – С. 59.
2. Сурувикин В.Ф., Червяков П.И., Пьянова Л.Г. Исследование новых высокоэффективных сорбентов медицинского и ветеринарного назначения // Тез. докл. научно-практич. конф. «Углеродные материалы». – Новокузнецк, 1995. – С. 12-13.
3. Сурувикин В.Ф., Червяков П.И., Пьянова Л.Г., Земцов А.Е. Лузянина Л.С. Применение углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 для детоксикации организма как медицинского сорбента нового поколения // Тез. докл. регион. научно-практич. конф. «Химическая и химико-фармацевтическая промышленность в современных условиях». – Новосибирск, 1999. – С. 52-53.
4. Сурувикин В.Ф., Червяков П.И., Сурувикин Ю.В., Пьянова Л.Г., Коптина Е.А. Энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2, ВФС-42-3240-98 (временное фармакопейная статья).
5. Герунова Л.К., Герунов В.И., Околелов В.И., Пьянова Л.Г., Бойко Т.В. Влияние нового углеродного энтеросорбента зоокарба на организм телят // Омский научный вестник. – Омск, 2002. – С. 138-140.
6. Герунова Л.К., Пьянова Л.Г. Зоокарб – новый углеродный энтеросорбент для использования в ветеринарии // Журн. для специалистов птицеводческих и животноводческих хозяйств «БИО». – Екатеринбург, 2002. – № 3 (18). – С. 202.
7. Герунова Л.К., Довгань Н.Б., Пьянова Л.Г., Малошевич В.Э. Применение зоокарба при хронической интоксикации пестицидами // Матер. Всерос. научно-производ. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. – Казань, 2002. – С. 88-89.
8. Пьянова Л.Г. Сравнительная характеристика сорбентов, применяемых в ветеринарии // Матер. Междунар. конф. «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве». – Троицк, 2002. – С. 82-83.