

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК
Дослідна станція епізоотології
Інституту ветеринарної медицини

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІННО-
МІНЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ЕНЕРГОЛІТ» У
ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ**
(Методичні рекомендації)



м. Київ – 2018

УДК

*Затверджено та рекомендовано до друку
методичною радою Інституту ветеринарної медицини НААН
23 жовтня 2018 р. (протокол № 4)*

Рецензенти:

Лисиця А.В., д.б.н., доцент, старший науковий співробітник лабораторії хвороб хутрових, м'ясоїдних і мисливських тварин Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН;

Костишин Є.Є., к.вет.н., доцент, доцент кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розробники:

Р.М. Сачук – кандидат ветеринарних наук, директор

С.В. Жигалюк – науковий співробітник, заступник директора
Дослідна станція епізоотології ІВМ НААН;

Я.С. Стравський – доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник;
Тернопільська дослідна станція ІВМ НААН;

М.С. Мандигра – доктор ветеринарних наук, професор, член-кор НААН;
Національна академія аграрних наук

О.А. Кацараба – кандидат ветеринарних наук, викладач

Н.В. Магрело – кандидат ветеринарних наук, доцент

Г.В. Сус – кандидат ветеринарних наук, старший викладач

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького

Л.В. Калиновська – старший науковий співробітник

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок

Рекомендації щодо застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» у ветеринарній медицині (методичні рекомендації) / Р.М. Сачук, С.В. Жигалюк, Я.С. Стравський, М.С. Мандигра, О.А. Кацараба, Г.В. Сус, Н.В. Магрело, Л.В. Калиновська – К., 2018. – 36 с.

ISBN

У рекомендаціях подано інформацію про доклінічні та клінічні випробування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт», створеного на основі вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, в якості допоміжних речовин глюкоза, сорбітол, натрію ацетат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин і метіонін. Відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76, препарат належить до IV класу малотоксичних речовин (ЛД > 25000 мг / кг). Рекомендовано препарат при метаболічних зрушеннях (зниження вмісту загальних протеїнів, глобулінів, глюкози, активності АлАТ) в організмі сухостійних корів, для підвищення відтворювальної здатності кролематок, відстаючим у рості тваринам та для допоміжної терапії при лікуванні герпесвірусної інфекції у котів. Встановлено 100% лікувальну ефективність даного препарату при кетозі корів. Після проведених досліджень препарат «Енерголіт» рекомендовано для профілактики і лікування тварин за нестачі вітамінів, метаболічних порушень, як засіб регідратації, адаптоген та анаболічний засіб, для нормалізації і стимуляції обмінних процесів при токсикозах, профілактики кетозу та ацидотичних станів.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Вступ | 4 |
| Розділ 1. Роль вітамінів, мінеральних речовин і амінокислот у регуляції метаболічних процесів організму тварин | 5 |
| Розділ 2. Фармако-токсикологічна характеристика вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» | 7 |
| 1. Гостра токсичність та місцевоподразнююча дія препарату «Енерголіт»..... | 7 |
| 2. Дослідження ембріотоксичної дії препарату на лабораторних тваринах..... | 12 |
| 3. Дослідження алергізуючої дії..... | 15 |
| 4. Контроль готового продукту..... | 16 |
| Розділ 3. Клінічна ефективність вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» | 21 |
| 1. Діагностика метаболічних зрушень в організмі корів у період сухостою та розробка превентивних заходів..... | 21 |
| 2. Ефективність препарату «Енерголіт» для нормалізації обмінних процесів і відтворювальної здатності у кролематок..... | 25 |
| 3. Досліди із практики..... | 27 |
| Висновки | 32 |
| Список використаної літератури | 33 |
| Додатки | 35 |

ВСТУП

Для задоволення потреб ринку ветеринарних препаратів, з метою імпортозаміщення, ПП «Біофарм», спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН, розроблено новий вітамінно-мінеральний препарат «Енерголіт», застосування якого дозволить оптимізувати вартість і скоротити терміни виконання лікувальних процедур та спростити терапевтичні маніпуляції. До складу препарату входять вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, в якості допоміжних речовин глюкоза, сорбітол, натрію ацетат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин і метіонін. «Енерголіт» рекомендовано для лікування порушень обміну речовин різної етіології, у тому числі при кетозі та ацидозі; при гепатитах і токсикозах, а також у період одужання після перенесених захворювань; при зневодненні організму від проносу, блювоти та крововтрати. Препарат застосовують ослабленим та виснаженим тваринам для нормалізації обміну речовин при вагітності та у період лактації, для підвищення стійкості при фізичних навантаженнях і стресі, а також коням і собакам – перед інтенсивною роботою, змаганнями та тривалим транспортуванням.

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є попередні доклінічні та клінічні випробування.

Мета даних рекомендації – оцінити фармако-токсикологічні властивості та висвітлити результати клінічних випробувань вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» і дати рекомендації для його подальшого практичного використання.

Розділ 1

РОЛЬ ВІТАМІНІВ, МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН І АМІНОКИСЛОТ У РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН

Важливу роль у функціонуванні організму й регуляції метаболічних процесів відіграють вітаміни, мінеральні елементи й амінокислоти.

Вітамін B₁ (тіаміну гідрохлорид) входить до складу ферментів – карбоксилаз, транскетолази, піруватдекарбоксилази, які беруть участь у функціонуванні циклу Кребса, вуглеводному і білковому обміні, попереджує розвиток кортико-церебрального некрозу.

Вітамін B₂ (рибофлавін) підвищує секреторну функцію шлунка, покращує роботу печінки.

Вітамін B₃ (нікотинова кислота) — попередник коферментів НАД і НАДФ, які беруть участь у гліколізі, окисному фосфорилуванні, окисненні жирів, спиртів, амінокислот.

Вітамін B₅ (пантотенат кальцію) необхідний для синтезу коензиму А (КоА), якому належить провідна роль у вуглеводному і жировому обміні, функціонуванні циклу Кребса, синтезі лимонної кислоти, ацетил-холіну, стероїдних гормонів, жовчних кислот, окисненні жирних кислот, метаболізмі коротколанцюгових жирних кислот у передшлунках жуйних.

Вітамін B₆ (піридоксину гідрохлорид) входить як простетична група до складу більше 20 ферментів — трансаміназ, декарбоксилаз, дезаміназ, під впливом яких проходить синтез і розпад амінокислот, жиру, бере участь у синтезі адреналіну і норадреналіну, серотоніну, гістаміну та нуклеїнових кислот.

Вітамін B₁₂ (ціанокобаламін) бере участь у кровотворенні, синтезі метіоніну і холіну, нуклеїнових кислот, має ліпотропну дію, стимулює білоксинтезувальну функцію печінки, активує синтез білків, ретинолу.

Мінеральні елементи впливають на процеси синтезу й метаболізму гормонів і вітамінів, активність ензимів, входять до складу їх активних центрів, є компонентами неензимної ланки САЗ, регулюють процеси ПОЛ. За їх участі зв'язується і транспортується до тканин кисень, виводиться вуглекислий газ, підтримується у крові кислотно-лужна рівновага. Від концентрації макро- і мікроелементів залежить водний, протеїновий, вуглеводний, ліпідний та мінеральний обмін.

Одним із найважливіших макроелементів у організмі тварин й другим після Калію за вмістом у клітинах є Магній. Він сприяє вивільненню й дії медіаторів і гормонів, бере участь у генерації енергетичного потенціалу в мітохондріях, нервових та м'язових клітинах. Магній є універсальним регулятором біохімічних та фізіологічних процесів, кофактором 300 ензиматичних реакцій енергетичного метаболізму, синтезу протеїнів і нуклеїнових кислот. Іони Mg²⁺ стимулюють спонтанне об'єднання і-РНК з вільними рибосомами, що надає їм біосинтетичної активності. Магній забезпечує функціональну здатність нервово-м'язового апарату, є компонентом міозину, входить до складу кісток (1,5 % мінеральних речовин у кістках становить Mg). Він активує Фосфор і його органічні сполуки,

підтримує кислотно-лужну рівновагу та осмотичний тиск у рідинах і тканинах. Магній є позаклітинним іоном, наявним в ензимах, які пов'язані з перенесенням фосфатів. Магній регулює гліколіз, зменшує вміст лактату. Всередині клітинних структур 95–98 % Магнію зв'язано з АТФ у вигляді комплексу Mg^{2+} -АТФ. Підвищення рівня внутрішньоклітинного Магнію збільшує буферизацію Кальцію всередині мітохондрій і перешкоджає виснаженню клітинних запасів АТФ. Він виступає антагоністом Кальцію на рівні мембранних каналів і всередині клітин, регулює трансмембранне перенесення його іонів. Іони Mg^{2+} стабілізують всі типи NMDA-рецепторів, які контролюють роботу вольтаж-залежного іонного каналу для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} . Від Магнію залежить фіксація K^{+} у клітинах, адже він підтримує поляризацію клітинних мембран, впливає на їхню проникність шляхом зв'язування негативно заряджених карбоксильних груп.

Калій та Магній стимулюють захисні системи організму є кофакторами метаболічних процесів, що сприяють посиленню неспецифічної резистентності, шляхом активації біохімічних реакцій.

L-аргінін є умовно незамінною амінокислотою для дорослих індивідуумів і перетворюється в незамінну для молодняка в період інтенсивного росту та розвитку. Основна кількість аргініну в організмі утворюється в процесі обміну протеїну, але його ендогенний синтез не відіграє великої ролі у регуляції гомеостазу в дорослих тварин. В умовах стресу, особливо у молодих тварин, рівень цієї амінокислоти в організмі знижується й вона стає есенціальною. L-аргінін, будучи джерелом NO, обмежує деструктивний вплив стресу шляхом зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення й підвищення загального антиоксидантного статусу організму тварин.

Отже, використання вітамінів B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_{12} з ацетатом натрію, натрію хлоридом, калію хлоридом, кальцію хлоридом, магнію хлоридом з амінокислотами, усуває патологічні стани, викликані стресами й захворюваннями, проявляє протекторний вплив, сприяє підвищенню імунітету і збереженості тварин.

Розділ 2

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах. Передреєстраційні випробування визначають характер та вираженість можливої шкідливої дії лікувального препарату на організм лабораторних тварин і включають вивчення: гострої токсичності при одноразовому і повторних введеннях (підгострої, субхронічної та хронічної); специфічних видів токсичності: ембріотоксичності; тератогенності; гонадотоксичності; імунотоксичності; алергогенності; мутагенності; місцевоподразливої дії та пірогенності. Таким чином, за результатами кожного окремого етапу доклінічних досліджень препарату можна значною мірою гарантувати безпеку його клінічних випробувань та подальшого практичного застосування.

1. Гостра токсичність та місцевоподразнююча дія препарату

Гостру токсичність «Енерголіту» вивчали на щурах обох статей шляхом внутрішньошлункового введення, що є стандартною методикою випробувань [Коцюмбас І. Я. та ін., 2006].

Дослідження проведено на 40 білих безпородних щурах-самцях та самках масою 190–220 г. Для досліду використовували клінічно здорових тварин, яких утримували за температури 18–25 °С, вологості 50–60%, звичайному світловому режимі «день-ніч» на стандартному раціоні з необмеженим доступом до води. Розрахунок ЛД₅₀ здійснювали методом Літчфілда і Уїлкоксона в модифікації З. Рота [Косенко М.В. та ін., 1997] та методиками, викладеними у виданні «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (2006) [Коцюмбас І. Я. та ін., 2006].

Перед дослідженням гризунів поділили на 5 груп (по 4 самки та 4 самці у кожній). За 24 год до введення препаратів щурів обмежили у доступі до корму. Дослідній групі «Енерголіт» вводили внутрішньошлунково, натще, після чого тварин утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води. За схемою експерименту, відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76, випробувано лікувальний засіб у дозуванні від 5000 до 25000 мг/кг, з інтервалом 5000 мг/кг, що складало близько 0,89 мл препарату. Контрольній групі тварин (n=10) протягом всього досліду вводили фізіологічний розчин в аналогічних дозах і умовах. Лімітуючим фактором була фізіологічна можливість внутрішньошлункового введення максимально-допустимої дози препарату. Термін спостереження за тваринами при вивченні гострої токсичності, згідно з методичними рекомендаціями, склав 2 тижні [Косенко М.В. та ін., 1997]. Реєстрували можливі прояви порушень фізіологічного стану щурів, виживаність, динаміку маси тіла. Після закінчення часу спостереження, проводили розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів, розраховували коефіцієнти їх

маси. Всі маніпуляції з тваринами здійснювали відповідно до вимог до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 року).

Щоденне спостереження за тваринами мало на меті візуальну реєстрацію клінічних ознак токсичності чи загибелі. Оцінювання здійснювали за такими показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані, на 3, 7 і 14 добу після введення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (після завершення дослідження на 14 добу експерименту).

В основу вивчення місцево-подразнюючої дії препарату були покладені стандартні методики [Западнюк І.П. и др., 1983; Коцюмбас І. Я. та ін., 2006]. Дослідження проводили у декілька етапів. Тварин, використаних в обох етапах досліджень утримували в умовах віварію Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН, відповідно діючим «Санітарним правилам по будові, обладнанню та утримуванию експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» при стабільному температурному режимі 18–24 °С. Годівлю тварин, задіяних в експерименті, здійснювали повнораціонним комбікормом, за стандартною схемою, в уніфікований час. Перед початком експерименту, тварин протягом 14 діб витримували в адаптаційному періоді, під час якого проводили щоденне ретельне спостереження їх клінічного стану [Коцюмбас І. Я. та ін., 2006]. На першому етапі визначали місцево-подразнюючу дію досліджуваного препарату на шкіру кролів. Для досліду було відібрано вісім особин кролів-аналогів, масою 2,5–3,0 кг. На попередньо виголену ділянку шкіри кролів за допомогою піпетки наносили препарат у дозі 2,0 мл/см² та рівномірно розподіляли на поверхні шкіри. Досліджуваний засіб наносили відкритим способом за температури навколишнього середовища 18–24 °С. Виголена ділянка шкіри на протилежному боці слугувала контролем.

Реакцію шкіри піддослідних тварин оцінювали через 1, 4, 8, 12 та 16 год після однократної аплікації. Функціональний стан шкіри на ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю прояви еритеми та набряку; інтенсивність ознак оцінювали у балах: 0 балів – відсутність еритеми; 1 бал – слабе почервоніння (рожеве забарвлення); 2 бали – видиме почервоніння (рожево-червоний відтінок); 3 бали – почервоніння від видимого до значного (червоний відтінок); 4 бали – чітко виражена еритема (яскраво-червоний відтінок) з наступним утворенням кірочок.

Другий етап досліду полягав у вивченні місцево-подразнюючого впливу препарату на слизові оболонки очей. Дослід проводили на восьми особинах кролів. Кожній тварині у в нижнє кон'юнктивальне склепіння правого ока з піпетки вносили одноразово дві краплі розчину препарату в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 та нативний препарат. Ліве око слугувало контролем – у нього вносили дві краплі дистильованої води. Після внесення носослізний канал перетискали на 30 с. Реакцію спостерігали візуально через 30 хв.; 1, 6, 24 та 48 годин, за станом слизової оболонки і кон'юнктиви та реєстрували прояви подразнення (блефароспазм, птоз, сльозотечу, ін'єкцію судин, набряк повік) та

інтенсивність прояву ознак (табл.) [Куцан О. Т., Пономаренко О. В., 2003; Нагорна Л.В., 2016].

Експериментально встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 та 25000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були чистими, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не відзначали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. У ході експерименту не було встановлено загибелі в жодній з експериментальних груп (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати дослідження гострої токсичності препарату для інфузій
«Енерголіт» при внутрішньошлунковому шляху введення**

| Шлях введення препарату | № групи | Стать | Доза, мг/кг | Загиблі щурі / виживши щурі |
|-------------------------|---------|-------|-------------|-----------------------------|
| Внутрішньошлунковий | 1 | самці | 5000 | 0/4 |
| | | самки | 5000 | 0/4 |
| | 2 | самці | 10000 | 0/4 |
| | | самки | 10000 | 0/4 |
| | 3 | самці | 15000 | 0/4 |
| | | самки | 15000 | 0/4 |
| | 4 | самці | 20000 | 0/4 |
| | | самки | 20000 | 0/4 |
| | 5 | самці | 25000 | 0/4 |
| | | самки | 25000 | 0/4 |

Порівнюючи поведінкові рефлекси і фізіологічні норми споживання води і корму дослідних та контрольних тварин відмінностей не виявлено. Аналізуючи результати спостережень за динамікою маси тіла щурів обох груп: тварини рівномірно набирали масу, їхня вага упродовж 14 діб збільшилася на 12,4% у самців та 12,5% у самок контрольної групи і відповідно 9,9% та 12,2% у дослідної групи відносно початкової маси (табл. 2).

Розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів щурів проводили через 14 діб після початку експерименту. При патоморфологічному дослідженні встановили, що щури дослідних і контрольних груп були нормальної вгодованості, шерсть блискуча, охайна, без облісінь та щільно прилягала до тіла, без виразок. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Виділень з носа, очей та інших природних отворів не виявлено, шкіра та шерсть у області піхви та ануса чиста, без ознак подразнень. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту. При розтині грудної та черевної порожнин патологічних змін внутрішніх органів не виявлено. Усі органи мали правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунка, а також кишечника на момент огляду звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів під час вивчення гострої токсичності препарату «Енерголіт» при внутрішньошлунковому шляху введення, $M \pm m$, $n=5$

| № групи | Група тварин | Маса тварин, г | | | |
|--------------|--------------|----------------|-------------|--------------|----------------|
| | | вихідні дані | 3 доби | 7 діб | 14 діб |
| Самці | | | | | |
| 1 | Контроль | 191,6±0,570 | 200,6±0,447 | 202,2±0,418 | 214,2±0,418 |
| 2 | Дослід | 194,2±0,418* | 200,0±0,791 | 205,4±0,758* | 218,6±0,570*** |
| Самки | | | | | |
| 3 | Контроль | 195,4±0,570 | 200,0±0,791 | 206,6±0,570 | 219,6±1,351 |
| 4 | Дослід | 194,6±1,151 | 197,2±0,742 | 207,8±0,418 | 217,4±0,570 |

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Після розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що даний показник не виходить за межі фізіологічної норми, має статеві залежності, але не відрізнявся у тварин контрольної та дослідної групи (табл. 3).

Таблиця 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих нелінійних щурів-самців та щурів-самок після внутрішньошлункового введення препарату «Енерголіт», $M \pm m$, $n=5$

| Коефіцієнти маси органів, г / 100 г | Група тварин щурів-самців | | Група тварин щурів-самок | |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Контроль | Дослід | Контроль | Дослід |
| Печінка | 3,68±0,07 | 3,69±0,06 | 3,71±0,12 | 3,74±0,11 |
| Права нирка | 0,361±0,07 | 0,348±0,06* | 0,331±0,018 | 0,322±0,008 |
| Ліва нирка | 0,359±0,04 | 0,361±0,03 | 0,325±0,011 | 0,336±0,011 |
| Серце | 0,359±0,05 | 0,371±0,010 | 0,351±0,02 | 0,350±0,01 |
| Легені | 0,457±0,02 | 0,430±0,08 | 0,801±0,04 | 0,802±0,06 |
| Селезінка | 0,483±0,03 | 0,488±0,03 | 0,432±0,05** | 0,450±0,04 |
| Наднирникові залози | 0,027±0,02 | 0,026±0,02 | 0,027±0,2 | 0,028±0,1 |
| Тимус | 0,141±0,02 | 0,145±0,09 | 0,150±0,01*** | 0,154±0,05 |
| Правий сім'яник | 0,725±0,02 | 0,721±0,03 | - | - |
| Лівий сім'яник | 0,718±0,07 | 0,720±0,05 | - | - |

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Отже, результати вивчення гострої токсичності ін'єкційного препарату не виявили будь-яких токсичних проявів при внутрішньошлунковому введенні в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 та 25000 мг/кг щурам-самцям та самкам.

Експериментальні дослідження щодо визначення можливої місцево-подразнюючої дії препарату «Енерголіт» на шкірний покрив кролів, було проведено в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500. Встановлено, що одноразове нанесення препарату на оголені ділянки шкіри не викликало летальних наслідків та жодних видимих змін в поведінці, чи клінічному стані у місці нанесення препарату: почервоніння шкіри, набряків, потовщення шкірної складки та

больової реакції при не спостерігали. Реакція шкіри у експериментальних тварин була оцінена в 0 балів. Аналогічний результат дало нанесення на непошкоджену шкіру кролів нативного препарату. Нанесення препарату не викликало у дослідних тварин видимих ознак токсичних отруєнь впродовж спостереження за ними.

На другому етапі досліджень встановили ступінь місцево-подразнюючої дії препарату на слизову оболонку ока. Нанесення нативного препарату призводило до появи ознак гіперемії, сльозотечі та незначного набряку. Кожна зі вказаних ознак була оцінена в 1 бал. Виявлений симптомкомплекс реакцій на введення препарату зникав без стороннього зовнішнього втручання наприкінці другої доби спостереження за тваринами. При внесенні засобу в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 вищевказаного симптомокомплексу не відмічено. Тварини виявляли неспокій лише під час нанесення препарату. Ознак гіперемії, набряку та появи виділень впродовж спостереження за піддослідними тваринами не відмічено.

2. Дослідження ембріотоксичної дії препарату на лабораторних тваринах

Експерименти проведені на 24 безпородних білих щурах-самках масою 180-240 г, що містилися в умовах віварію Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН. Для досліду використовували клінічно здорових тварин, яких утримували за температури 18–25 °С, вологості 50–60%, звичайному світловому режимі «день-ніч» на стандартному раціоні з необмеженим доступом до води. Всі маніпуляції з тваринами здійснювали відповідно до вимог до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 року).

Дозу препарату розраховували на одиницю маси тіла самки. Ін'єкційний розчин «Енерголіту» вводили внутрішньочеревно в дозі (250 мг / кг (2 мл / кг)), з 1-шої по 6-ту (період передімплантаційного розвитку), з 6-ї по 16-ту (період плаценталії і органогенезу), з 16-тої по 20-ту добу вагітності (плодовий період розвитку). Контрольним тваринам в зазначені терміни внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин. Кожна група складалася з 12 вагітних самок. При оцінці ембріотоксичної дії досліджуваного препарату проводили щоденне спостереження за станом вагітних щурів. На 20 добу вагітності під легким ефірним наркозом, після евтаназії тварин шляхом дислокації шийних хребців, робили розтин черевної порожнини і рогів матки. При цьому враховували такі показники: кількість жовтих тіл вагітності, кількість живих плодів, кількість мертвих плодів, кількість місць резорбції. Плоди і плаценти зважували, вимірювали краніо-каудальному відстань, обчислювали масо-ростовий коефіцієнт плодів і плідно-плацентарний коефіцієнт. Резорбовані плоди, загиблі на ранніх стадіях розвитку, мають вигляд невеликих темних утворень (розмірами з точку), на більш пізніх етапах - гомогенних тіл діаметром 2,5-3 мм і більше. Результати розтину вагітних самок реєстрували в протоколі. Після лапаротомії у тварин виділяли роги матки з яєчниками. Переносили їх в чашку Петрі з фізіологічним розчином. За допомогою біокулярної лупи ретельний огляд яєчників, підраховували кількість жовтих тіл вагітності. Жовті тіла - це виноградоподібні новоутворення в яєчниках жовтуватого або рожевого кольору. Число їх зазвичай буває рівним або трохи вище, ніж число місць імплантацій. На підставі даних експериментів визначали наступні параметри: а) загальну ембріональну смертність (%) - $(B - A) : Y \times 100$; б) доімплантаційна смертність ((%) - $[B - (A + B) : B] \times 100$; в) постімплантаційна смертність (%) - $B : (A + B) \times 100$, де А - кількість живих плодів; Б - кількість мертвих і резорбованих ембріонів; В - кількість жовтих тіл вагітності.

Внутрішньочеревне введення препарату в терапевтичній дозі не привело до зміни морфологічних ознак, якісного і кількісного стану гонад, місць плаценталії, в порівнянні з контролем. Кількість місць плаценталії склало 5, кількість резорбції – 1, кількість живих плодів – 4. В контролі (після внутрішньочеревно введення фізіологічного розчину) кількість місць плаценталії – 6, кількість резорбції, як і в експерименті, – 1, кількість живих плодів – 5. Місця плаценталії представляють собою білясті ущільнення, злегка підняті над слизової стінок рогів матки, діаметром в середньому 6-10 мкм, більш-менш рівномірно віддалені один від одного. У деяких випадках в центрі місць плаценталії проглядаються

розширені кровоносні судини (як в контролі, так і в експерименті). Зрідка зазначалося міжрогове розташування місця імплантації, на місці входу в піхву, якщо кількість плодів було більше 8-9 в посліді. Місця розробці мали вигляд ущільнень чорного кольору розмірами з макове зерно (до 5-6 мм). На пізніх етапах розробці ембріональні тіла набували розплавлений характер і чорно-зелений колір. Після внутрішньочеревного введення препарату з 1 по 6 добу доімплантаційна смертність склала 9,5%, в контролі – 8,5%, а постімплантаційна смертність - на рівні контрольних значень. Загальна ембріональна смертність в експерименті склала 15,5%, проти 10,0% в контролі. Внутрішньочеревне введення препарату з 6-го по 16-й дні вагітності показало, що кількість місць плацентації - 4, в першому періоді цей показник становив 5 одиниць, а в контролі - 6, кількість резорбції - 1. Загальна кількість живих плодів - 4. Порівняльні показники після введення препарату «Енерголіт» внутрішньочеревно в першому періоді вагітності і в другому, відзначається загальне збільшення смертності у другому періоді до 18,0%, що трохи вище, ніж в першому періоді. Практично не збільшилася доімплантаційна смертність, порівняно з першим періодом вагітності, і становить 9,0%. Контрольні показники – 8,5%. Постімплантаційна смертність знаходиться на рівні значень показників першого періоду вагітності та контролю і становить 5,0% Внутрішньочеревне введення препарату з 16-тої по 20-ту добу вагітності не впливає на структуру яєчників, будову матки і місць плацентації. Кількість жовтих тіл - 6, що менше, чим в першому періоді вагітності (7) і співпадає з другим (6). В контролі показник вище - 7. Кількість місць плацентації становить 5, а в контролі - 6. Кількість резорбції - 1, в контролі - 2. В попередніх термінах спостережень кількість резорбції також становило 1. Кількість живих плодів - 23, в контролі - 28.

Після внутрішньочеревного введення препарату з 16 по 20 добу доімплантаційна смертність склала 10%, що на 2% нижче, ніж в контролі (12,0%). Постімплантаційна смертність - на рівні контрольних значень. Загальна ембріональна смертність в експерименті склала 14,0, проти 19,0% в контролі. Стан плаценти, її маса, колір не відрізнялися від контролю. Відшарування плаценти не зустрічалося. У групі щурів, які отримували препарат з 6 по 16 день вагітності, спостерігали відкладення білястого нальоту по периметру плаценти. Плодово-плацентарний коефіцієнт в групах порівняння однаковий (табл. 1).

Таблиця 1

Показники маси плаценти щурів після внутрішньочеревного введення «Енерголіту» в терапевтичній дозі вагітним тваринам

| Показник | Група тварин | Термін введення препарату, доба вагітності | | |
|--------------------------------|--------------|--|--------------|--------------|
| | | 1-6 | 6-16 | 16-20 |
| Маса плаценти, мг | Дослід | 618,05±16,73 | 611,26±23,68 | 598,5±9,3 |
| | контроль | 634,77±17,84 | 613,16±12,13 | 617,11±17,17 |
| Плідно-плацентарний коефіцієнт | Дослід | 0,15 | 0,16 | 0,14 |
| | контроль | 0,16 | 0,15 | 0,15 |

Примітка: * - результат достовірний, в порівнянні з контролем.

Аналіз досліджень з вивчення ембріотоксичної і тератогенної дії ін'єкційної форми «Енерголіт» показав, що даний лікарський препарат у терапевтичній дозі не має ембріотоксичної дії. Введення медикаменту в другому триместрі вагітності знижує постімплантаційних смертність плодів. Таким чином, введення ін'єкційного препарату «Енерголіт» в терапевтичній дозі вагітним самкам щурів не робить ембріотоксичної дії «Енерголіт» не володіє ембріотоксичністю і тератогенністю.

Отже, розчин для ін'єкцій «Енерголіт», що вводився внутрішньочеревно в терапевтичній дозі (2 мл / кг) з 1-ої по 6-ту; з 6-ої по 16-ту; з 16-тої по 20-ту добу вагітності, не викликає збільшення показників предімплантаційної і постімплантаційної смертності плодів, в порівнянні з контролем. Внутрішньочеревне введення вагітним самкам щурів ін'єкційного розчину в терапевтичній дозі не чинить ембріотоксичної дії. «Енерголіт» не володіє ембріотоксичністю і тератогенністю. Ін'єкційний розчин не робить ембріотоксичну дію і знижує рівень постімплантаційної смертності, тому може бути рекомендований для завершення реєстраційних досліджень.

3. Дослідження алергізуючої та місцевоподразнюючої дії

Вивчення алергізуючої дії препарату «Енерголіт» проводили на 10 морських свинках білої масті обох статей масою 540-700 г, розділених на 2 групи. Для одержання контактної сенсibilізації на вистрижену ділянку шкіри тварин розміром 4×4 см протягом 20-ти діб наносили: дослідній групі – препарат; контрольній – фізіологічний розчин. Стан шкіри тварин оцінювали після 20-ти діб нанесення препарату в балах по вираженості гіперемії на ділянці інтактної та скарифікованої шкіри. Крім того, з метою оцінки вираженості запальної реакції, до початку та на 20-ту добу експерименту модифікованим лабораторним термометром визначали температуру шкіри, за допомогою штангенциркуля вимірювали товщину шкірної складки, підраховували кількість лейкоцитів в крові тварин.

При вивченні алергізуючої дії препарату протягом 20 діб нашкірних аплікацій явищ сенсibilізації у дослідних тварин не виявлено. Маса тварин до кінця експерименту практично не змінилась. На шкірі не спостерігали явищ гіперемії та інфільтрації, що свідчить про відсутність місцево-подразнюючої дії препарату «Енерголіт». Температура шкіри, товщина шкірної складки також практично не змінились як у контролі, так і в досліді, що свідчить про відсутність алергізуючої дії препарату.

Вивчення можливого місцевоподразнюючого впливу препарату на слизову оболонку проводили на 3 кролях. «Енерголіт» вносили у кількості 50 мг в кон'юнктивальний мішок правого ока одноразово, на 1 хв притискали слезово-носовий канал внутрішнього кута ока та проводили спостереження за слизовою оболонкою ока тварин. Ліве око служило контролем. Оцінку ушкоджуючої дії проводили за бальною шкалою.

При вивченні можливого місцевоподразнюючого впливу препарату «Енерголіт» не виявлено іритативної дії препарату при його контакті зі слизовою оболонкою ока. Протягом усього періоду хронічних досліджень препарату (1 та 4 міс – щури; 3 міс – кролі) тварини були активними, охоче поїдали корм, у них збільшувалась маса тіла. Тестування методом «відкрите поле» не виявило порушень рухової, орієнтовно-дослідної та емоційної активності щурів, на підставі чого можна зробити висновок про відсутність впливу препарату «Енерголіт» на функціональний стан ЦНС.

4. Контроль готового продукту «Енерголіт»

Визначення ідентичності вітамінів B₁, B₂, B₃, B₅, B₆ та B₁₂. Визначення ідентичності проводили методом рідинної хроматографії, порівнюючи час виходу піків вітамінів B₁, B₂, B₃, B₅, B₆ та B₁₂ на хроматограмах робочих розчинів стандартних зразків (РРСЗ) та піків, що відповідають вітамінам B₁, B₂, B₃, B₅, B₆ та B₁₂ на хроматограмі робочого розчину випробної проби (РРВП) в лабораторії високоефективної рідинної хроматографії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Різниця в часі виходу не перевищувала відносного стандартного відхилення, розрахованого для РРСЗ з п'яти послідовних хроматограм, але не більше рекомендованого у ДФУ 1.2, 2008, с. 84.

Устаткування, посуд, реактиви:

- система високоефективної рідинної хроматографії, яка забезпечує створення достатнього тиску для прокачування елюента крізь аналітичну хроматографічну колонку зі швидкістю 1,0 мл/хв;
- оптичний детектор, який забезпечує виявлення сигналу від елюента за оптичною густиною за довжини хвилі 195 та 265 нм (або за використання скануючого спектрофотометричного детектора в області 192 – 400 нм);
- колонка хроматографічна, розміри: (250 × 4,6) мм, заповнена сорбентом Luna[®] Omega 5 μm Polar C18 100 Å;
- ваги аналітичні з точністю зважування 0,0001 г;
- баня ультразвукова УЗУ-01 або аналогічна;
- ацетонітрил для хроматографії;
- натрію гідроксид, ч.д.а.;
- вода очищена Р, згідно з ДФУ, 1.2, 2008, с. 391;
- кислота фосфатна, ч.д.а.;
- вітаміну B₁ (тіаміну гідрохлориду), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 67-03-8);
- вітаміну B₂ (рибофлавін фосфату), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 130-40-5);
- вітаміну B₃ (нікотинамід), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 98-92-0);
- вітаміну B₅ (кальцію пантотенату), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 137-08-6);
- вітаміну B₆ (піридоксин), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 58-56-0);
- вітаміну B₁₂ (кобаламін), сертифікований стандартний зразок (CAS Number 68-19-9);
- фільтри мембранні з розміром пор 0,2-0,5 мкм;
- посуд лабораторний згідно з ДСТУ ISO 4787:2009 «Посуд лабораторний скляний. Посуд мірний. Методи використання та перевіряння місткості».

Визначення кількісного вмісту вітамінів B₁, B₂, B₃, B₅, B₆ та B₁₂.
Готування до проведення контролювання.

Готування розчину рухомої фази. Рухомою фазою є суміш ацетонітрил: буферний розчин (А : В) у градієнтному елююванні, яке наведено у табл. 1.

Таблиця 1

| Т, хв | А, % | В, % |
|-------|------|------|
| 0 | 3 | 97 |
| 6 | 3 | 97 |
| 7 | 10 | 90 |
| 13 | 15 | 85 |
| 23 | 20 | 80 |
| 31 | 3 | 97 |
| 45 | 3 | 97 |

Готування буферного розчину. У склянку місткістю 1000 мл вносять 3,41 мл концентрованої кислоти фосфатної, додають 900 мл дистильованої води, перемішують до розчинення. Доводять рН розчину до 3,0 за допомогою 1 М р-ну натрію гідроксиду. Вміст склянки переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл та доводять об'єм розчину до позначки водою очищеною Р, перемішують.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₁. 50 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₁ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином (**розчин 1**).

1 мл розчину 1 вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають буферний розчин до позначки, перемішують (**розчин 2**).

Розчин 2 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 2 містить близько 50 мкг вітаміну В₁.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₂. 10 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₂ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином до позначки (**розчин 3**). 1 мл розчину 3 вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають буферний розчин до позначки, перемішують (**розчин 4**). Розчин 4 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 4 містить близько 10 мкг вітаміну В₂.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₃. 75 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₃ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином до позначки (**розчин 5**). Розчин 5 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 5 містить близько 750 мкг вітаміну В₃.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₅. 25 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₅ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином до позначки (**розчин 6**). 1 мл розчину 6 вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають буферний розчин до позначки, перемішують (**розчин 7**). Розчин 7 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 7 містить близько 25 мкг вітаміну В₅.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₆. 75 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₆ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином до позначки (**розчин 8**). 1 мл розчину 8 вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають буферний розчин до позначки, перемішують (**розчин 9**). Розчин 9 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 9 містить близько 75 мкг вітаміну В₆.

Готування робочого розчину стандартного зразка (РРСЗ) вітаміну В₁₂. 15 мг (точна наважка) сертифікованого стандартного зразка вітаміну В₁₂ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють та доводять об'єм буферним розчином до позначки (**розчин 10**). 1 мл розчину 10 вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають буферний розчин до позначки, перемішують (**розчин 11**). Розчин 11 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді. 1 мл розчину 11 містить близько 15 мкг вітаміну В₁₂.

Готування робочого розчину випробної проби (РРВП). 5 мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють та доводять буферним розчином до позначки, перемішують (**розчин 12**). Розчин 12 придатний впродовж двох діб за умов зберігання в холодильнику у закритому пришліфованим корком посуді.

Проведення визначання. Одержують по чергово не менше 5 хроматограм кожного із розчинів стандартних зразків вітамінів (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆ та В₁₂) і випробної проби за наступних умов:

– колонка хроматографічна, розміри: (250 × 4,6) мм, заповнена сорбентом Luna[®] Omega 5 μm Polar C18 100 Å;

– рухома фаза: згідно з пунктом «Готування розчину рухомої фази», дегазована будь-яким зручним способом;

– швидкість потоку рухомої фази – 1,0 мл/хв;

– виявлення за довжини хвилі 195/265 нм (вітаміни В₃, В₅ та В₁₂ – 195 нм, вітаміни В₁, В₂, В₆ – 265 нм,);

– температура колонки +25 °С;

– масштаб реєстрації – 0,5 одиниці оптичної густини;

– інтегрування сигналу – комп'ютерне інтегрування;

– об'єм ін'єкції – 0,010 мл.

Перевіряння придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піками діючої речовини повинна бути не менше 5000 теоретичних тарілок (ДФУ 1.2, 2008, с. 80);
- відносне стандартне відхилення для площі піку, розраховане з хроматограм РРСЗ повинно бути не більше ніж рекомендовано у ДФУ 1.2, 2008, с. 84;
- коефіцієнт асиметрії піків, розрахований за хроматограмами РРСЗ повинен бути не менше 0,85 та не більше 1,5.

Коефіцієнт асиметрії піку (T) обчислюють за наступною формулою:

$$T = \frac{M_{0,05}}{2f};$$

де, $M_{0,05}$ – ширина піку на висоті 5 % від базової лінії, в міліметрах або одиницях часу;

f – відстань від початку піку на висоті 5 % від базової лінії до перпендикуляра, проведеного з його вершини, в міліметрах або одиницях часу.

Обчислення за результатами визначання. За комп'ютерного (графічного) інтегрування хроматографічних піків візуально контролюють правильність виявлення початку та закінчення піку.

Обчислення вмісту кожного з вітамінів (V_1, V_2, V_3, V_5, V_6 та V_{12}) у препараті «Енерголіт» (X), у мг/мл проводять за співвідношенням площ відповідних піків на хроматограмах випробної проби і стандартних зразків, за наступною формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot F_1 \cdot P_0}{S_0 \cdot V_1 \cdot F_0 \cdot 100};$$

де, S_0 – середнє значення площ піків вітамінів, обчислене за хроматограмами РРСЗ;

S_1 – середнє значення площ відповідних піків, обчислене за хроматограмами РРВП;

F_0 – розрахунковий кінцевий об'єм за умови одноступеневого розведення при приготуванні РРСЗ, мл;

F_1 – розрахунковий кінцевий об'єм за умови одноступеневого розведення при приготуванні РРВП, мл;

m_0 – маса наважки речовини порівняння, використаної для приготування РРСЗ, мг;

V_1 – об'єм препарату, використаний для приготування РРВП, мл;

P_0 – ступінь чистоти речовини порівняння у відсотках.

З використанням розробленої методики проведені аналітичні дослідження препарату «Енерголіт», виробництва ТОВ «ДЕВІЕ», виготовленого 04.2018 р., серії 010418. Результати проведених досліджень наведені в табл. 2.

Аналітичні дослідження препарату «Енерголіт»

| № | Назва показника за НД | Значення | | Відмітка про відповідність НД |
|-----|--|-----------|------------------|-------------------------------|
| | | за НД | факт. | |
| 1. | Ідентичність вітаміну В ₁ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 2. | Вміст вітаміну В ₁ , мг/мл | 0,100±10% | 0,100* | Відповідає |
| 3. | Ідентичність вітаміну В ₂ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 4. | Вміст вітаміну В ₂ , мг/мл | 0,020±10% | 0,022* | Відповідає |
| 5. | Ідентичність вітаміну В ₃ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 6. | Вміст вітаміну В ₃ , мг/мл | 1,50±10% | 1,53* | Відповідає |
| 7. | Ідентичність вітаміну В ₅ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 8. | Вміст вітаміну В ₅ , мг/мл | 0,050±10% | 0,054* | Відповідає |
| 9. | Ідентичність вітаміну В ₆ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 10. | Вміст вітаміну В ₆ , мг/мл | 0,150±10% | 0,141* | Відповідає |
| 11. | Ідентичність вітаміну В ₁₂ | Позитивна | Позитивна | Відповідає |
| 12. | Вміст вітаміну В ₁₂ , мг/мл | 0,030±10% | 0,032* | Відповідає |

* - сумарна невизначеність аналізу згідно ДФУ не перевищує 2 %.

Отже, за вказаними показниками якісний та кількісний склад ветеринарного препарату «Енерголіт», серії 010418, виготовленого 04.2018 р., придатного до 04.2020 р., відповідає вимогам НД.

Розділ 3

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ЕНЕРГОЛІТ»

Клінічне дослідження являє собою науковий експеримент, який проводиться на цільових тваринах, є ключовою й обов'язковою передумовою створення та апробації вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт».

1. Діагностика та корекція метаболічних зрушень в організмі корів у період сухостою та розробка превентивних заходів

Дослідження проведені у ФГ «Мрія» с. Велика Омеляна Рівненського району Рівненської області на коровах української чорно-рябої молочної породи віком 4 – 6 років, живою масою 470 – 500 кг, продуктивністю 4700 – 5500 кг молока за лактацію, які утримуються за стійлово-пасовищною системою. Наявність можливих метаболічних зрушень в організмі сухостійних корів за 14 діб до очікуваного отелу визначали за біохімічними показниками у пробах сироваток крові (n=6), які досліджували загальноприйнятими методами на біохімічному аналізаторі *Cobas c 311* [16, 17]. Визначення вмісту неорганічних елементів сироваток крові (n=6) проводили атомно-абсорбційним методом на приладі СФ-115.

Діагностику на кетоз проводили аналізом сечі із застосуванням тест-смужок або аналізом крові із застосуванням кетометра. Проба сечі бралася катетеризацією або при природному сечовипусканні. При користуванні кетометром бралася невелика кількість крові з підхвостової вени у вакуумну пробірку. Тест-смужка вставлялася в кетометр, і коли на моніторі з'являється значок «Крапля», крапелька крові поміщається на край смужки. Через кілька секунд з'являвся результат. При користуванні новою партією смужок прилад відкалібровували спеціальною смужкою, що додається до них в упаковці. Кетозом вважалися: показник від 1,1 до 2,5 одиниць включно легка ступінь, вище 2,6 – важка ступінь (за кетометру – числові значення; за тест смужок - колірний індикатор (порівняти зі шкалою на упаковці)). При постановці діагнозу кетоз виключали інші захворювання (зміщення сичуга, метрит, хвороби копитець та ін), при яких кетоз є їх наслідком. При цьому кетоз як вторинне захворювання, спільно з лікуванням основної патології, лікується згідно з схеми.

Статистичну обробку результатів виконано за загальноприйнятою біометричною методикою [18].

Результатами біохімічних досліджень крові ВРХ виявили, що в сироватці крові корів значення показників загальних протеїнів, загальних глобулінів, глюкози та рівня активності гепатоспецифічної аланінамінотрансферази (АлАТ) у середньому є зниженими відносно середнього рівня референтних значень цих показників. Це може свідчити про порушення функції перетравлення білків або дисбалансу раціону годівлі за протеїновою та вуглеводною компонентами та нестачею життєво необхідних мінералів, що у подальшому може призвести до

зниження імунної реактивності та розвитку гепатодистрофічних процесів у організмі тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень біохімічних показників сироватки крові корів з ФГ «Мрія» (M±m; n=6)

| Показники | Середні показники крові | Референтний рівень |
|---|-------------------------|--------------------|
| Показники білкового обміну | | |
| Загальний білок, г/л | 58,49±1,53 | 72,0–86,0 |
| Альбуміни, г/л | 37,70±0,7 | 40,0-50,0 |
| Загальні глобуліни, г/л | 24,14±1,63 | 28,9–48,6 |
| Сечовина, ммоль/л | 4,60±0,42 | 3,50–6,00 |
| Креатинін, мкмоль/л | 99,65±5,80 | 80,0–130,0 |
| Показник вуглеводного обміну | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 2,15±0,09 | 2,50–3,50 |
| Показник жирового обміну | | |
| Загальний холестерол, ммоль/л | 3,22±0,31 | 2,30–4,50 |
| Активність гепатоспецифічних ферментів | | |
| АлАТ, ммоль/год л | 0,55±0,018 | 0,60–1,80 |
| АсАТ, ммоль/год л | 1,73±0,24 | 0,60–3,00 |

У п'яти корів при діагностиці кетозу значення коливалися від 1,1 до 2,5 одиниць, що підтверджувалось результатами біохімічних досліджень з визначення вмісту макро-мікроелементів в пробах сироваток крові, які представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст макро-мікроелементів у сироватці крові корів у період сухостою ФГ «Мрія» (M±m; n=6)

| Елемент | Середні показники крові | Референтний рівень |
|----------------|-------------------------|--------------------|
| Цинк, мкг% | 92,18±0,88 | 100,00-150,00 |
| Купрум, мкг% | 65,13±1,28 | 80,00-120,00 |
| Ферум, мкг% | 385,35±11,41 | 90,00-210,00 |
| Манган, мкг% | 3,53±0,19 | 4,00-6,00 |
| Селен, мкг% | 3,68±0,38 | 7,50-10,00 |
| Свинець, мкг% | Не виявлено | - |
| Нікель, мкг% | 5,45±0,068 | 2,80-5,40 |
| Стронцій, мкг% | Не виявлено | - |
| Кобальт, мкг% | 1,83±0,037 | 3,00-5,00 |
| Бром, мг% | 1,15±0,062 | 0,70-1,30 |
| Кальцій, мг% | 12,06±0,58 | 9,00-13,50 |

За результатами досліджень встановлено, що в організмі корів була нестача Цинку, Купруму, Мангану, Селену і Кобальту та надлишок Феруму і Нікелю.

Потрібно врахувати те, що нестача Цинку може негативно вплинути на ріст і розвиток тварин, викликати порушення обміну речовин, репродуктивної функції, стан кісток і суглобів, призвести до розвитку дерматитів, тощо. Нестача Купруму призводить до аліментарної анемії, захворюванню особливо небезпечному в кінці стійлового періоду, а також до порушення росту і розвитку тварин, зниження продуктивності, ураженню суглобів. Хронічна нестача цього елемента призводить до зміни тканини кісток. Нестача Марганцю може привести до затримки росту і розвитку тварин, порушення репродуктивної функції, розладів нервової системи. За нестачі Марганцю порушуються вуглеводний, мінеральний і вітамінний обміни, знижується кислотна ємність крові. Нестача Селену викликає, порушення обміну вітамінів А і Е; некроз печінки; порушення репродуктивної функції; розлад діяльності ендокринної, серцево-судинної, дихальної, травної і нервової систем, тощо. Селен в організмі виконує функцію антиоксиданту і має імуностимулюючу дію. З дефіцитом Селену пов'язують такі захворювання корів, як метрити, цистити, захворювань яєчників, набряки вимені. Нестача Кобальту призводить до порушення споживання кормів і зниження продуктивності, розвитку кетозів. Новонароджені телята з гіпокобальтозом фізіологічно недорозвинені, з загальмованими функціями і зниженою резистентністю організму. За умов надлишкового надходження Феруму відбувається його накопичення в органах і тканинах тварин (особливо у печінці) у вигляді токсичного гемосидерину, порушується засвоєння Кальцію, Марганцю, Цинку, вітамінів А і Е, знижується споживання кормів і продуктивність тварин. Надлишок Нікелю при тривалому надходженні чинить імунотоксичний вплив на організм. Він накопичується в кістковій тканині, нирках, селезінці, серці, викликає масовий тромбоз судин.

В групі сухостійних корів, які підлягали дослідженню, рекомендовано дотримуватися плану превентивних заходів з урахуванням результатів досліджень, спрямованих на надходження вуглеводів, підтримку мінерального живлення тварин (поповнення нестачі Цинку, Купруму, Мангану, Селену і Кобальту), оскільки тривалий дисбаланс за цими елементами, може спровокувати погіршення стану тварин, народження нежиттєздатних телят.

Для забезпечення організму енергетичним субстратом, підвищення вмісту глюкози в крові, зниження рівня кетонових тіл та мінімізацію навантаження на печінку, підшлункову залозу ввести в план превентивних заходів вітамінно-мінеральний препарат “Енерголіт” (вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, глюкоза моногідрат, сорбітол, ацетат натрію, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин, метіонін). “Енерголіт” вводити внутрішньовенно один раз на добу протягом 3 діб у дозі – 50-100 мл на 100 кг маси тіла 1 раз на місяць, остання ін’єкція – за 7 діб до очікуваних родів. По завершенні курсу (з 4 дня) проводили дослідження на кетоз. Згідно даних дослідження значення проведених досліджень були нижче 1,0.

У якості допоміжної терапії нестачу Селену нормалізувати шляхом введення тільним коровам селеніту натрію, у вигляді підшкірних ін’єкцій препарату “Девівіт Селен” 1 мл препарату на 50 кг маси тіла, 2 рази з інтервалом 1 місяць,

остання ін'єкція – за 30 діб до очікуваних родів. До складу препарату “Девівіт Селен” входять альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е), Селен (натрію селеніт) та лікопен. Можна також застосовувати органічні форми селену (Сел-плекс, ДАСФ, Е-селен тощо) згідно з інструкціями до використання, а також комплексне використання препаратів селену і вітамінів А і Е).

Корекцію мінерального живлення ВРХ здійснити за рахунок введення орального препарату “Кальфомін”, який містить Кальцій, Фосфор, Магній, Натрій, Марганець, Цинк, Купрум, Кобальт, Ферум, Метіон і Лізин.

Крім складеного плану превентивних заходів для господарства рекомендовано наступне. Для своєчасного визначення проблемних ланок у стані обміну речовин в організмі сухостійних корів, періодично (навесні і восени) досліджувати проби крові, а далі від усіх статевих-вікових груп тварин (особливо телят до місячного віку, теличок, перед першим заплідненням, корів, перед зміною умов утримання) на біохімічні показники (глюкоза, загальний холестерол, кислотна ємкість, загальний білок, альбумін, сечовина, креатинін, активність індикаторних гепатоспецифічних ферментів тощо) та на вміст неорганічних елементів, сечу на кетоз.

Дослідити корми, які використовують в господарстві, на поживну цінність і вміст неорганічних елементів з метою визначення взаємозв'язку стану білкового, вуглеводного, жирового і мінерального обміну в організмі тварин з наявністю протеїнів, жирів, вуглеводів, а також життєвонеобхідних неорганічних елементів у кормах, що дасть змогу рекомендувати формування раціонів з урахуванням результатів досліджень.

Для визначення джерела надлишку Феруму і Нікелю дослідити воду, і корми, які споживають тварини.

Отже, біохімічними дослідженнями сироваток крові сухостійних корів з ФГ «Мрія» встановлені метаболічні зрушення (зниження вмісту загальних протеїнів, глобулінів, глюкози, активності АлАТ) в організмі тварин, на фоні підвищення рівня кетонових тіл і дисбалансу мінерального живлення (нестача Цинку, Купруму, Мангану, Селену і Кобальту та надлишок Феруму та Нікелю). Для забезпечення надходження енергетичного субстрату в організм, зниження рівня кетонових тіл та підтримку мінерального живлення тварин в план превентивних заходів господарства у даний період тварин ввести наступні препарати “Енерголіт”, “Девівіт Селен” та “Кальфомін”.

2. Ефективність препарату «Енерголіт» для нормалізації обмінних процесів і відтворювальної здатності у кролематок

Клінічні випробування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» та дослідження його ефективності на відтворювальну здатність кролематок проводили в умовах міні-ферми особистого селянського господарства Неизвестного Р.С. с. Тучин Гощанського району Рівненської області. Для постановки досліду було відібрано 45 кролематок породи радянська шиншила, яких утримували у клітках-батареях КБК-4, з площею відділення – 0,54 м². Маточне стадо і відсаджений молодняк утримували окремо. Клітки були обладнані підвісними бункерними годівницями для гранульованих комбікормів. Напування тварин відбувалося через автопоїлки. Для досліду було сформовано 2 групи тварин (дослідна і контрольна) за принципом аналогів. Контрольній групі кролематок підшкірно вводився фізіологічний розчин у розмірі 0,5 мл, дослідній групі підшкірно вводився вітамінно-мінеральний препарат «Енерголіт» в дозі 5 мл/кг маси тіла протягом 5 діб за 10 діб до окролу та протягом 5 діб після окролу. Раціон усіх тварин був однаковим (кормові гранули та сіно).

При вивченні репродуктивних якостей дослідних кролематок враховували такі показники: плодючість кролематок, збереженість, молочність самок, вихід кроленят при відлученні. Молочність дослідних кролематок кожного окролу визначали за формулою:

$$M = (W_2 - W_1) \times 2$$

де W_2 – маса тіла кроленят у 20-добовому віці;

W_1 – маса тіла новонароджених кроленят;

2 – коефіцієнт, що характеризує затрати молока на 1 г приросту маси тіла кроленят (Бала В.І. та ін., 2009).

У період клінічних випробувань вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» на кролях значних відхилень клінічного стану не виявлено. У тварин дослідної групи, які в підготовчий період отримували препарат «Енерголіт», відхилень у роботі шлунково-кишкового тракту не відмічали. Проте, частина поголів'я кролематок контрольної групи (від 3 до 33%), якій не вводили препарат, потерпала від розладів травлення (симптоми дискомфорту в ділянці шлунку, погіршення апетиту та ін.) в різні періоди спостереження. При розробці показань до застосування препарату для кролів був проведений науково-господарський дослід на кролематках. Результати основних зоотехнічних показників, отриманих під час досліду, представлені у табл. 1.

Дані табл. 1 свідчать, що плодючість кролематок в обох групах була майже однаковою (8,21 та 8,54 гол). Молочність кролематок, що має виключно велике значення для розвитку молодняка як в підсисний період, так і в період відлучення, була в дослідній групі на 9,2% вищою порівняно з контрольною групою і склала 4,24 кг проти 3,85 кг.

Доцільність застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» в схемах підвищення відтворювальної здатності кролематок є економічно виправданим, оскільки витрати на вартість використаних препаратів на 16,0%

менші порівняно із виходом кроленят до відлучення та збереженості молодняку до реалізації.

Таблиця 1

Відтворювальна здатність кролематок

| Показники | Група | |
|---|-------------|-------------|
| | Дослідна | Контрольна |
| | М±m | М±m |
| Кількість кролематок, гол | 25 | 20 |
| Плодючість кролематок, гол | 8,54±0,29 | 8,21±0,25 |
| Залишено кроленят під кролематкою, гол | 8,12±0,12 | 7,96±0,13 |
| Жива маса кроленяти, г: | | |
| новонародженого | 57,56±1,22 | 58,31±1,70 |
| в 20 діб | 365,23±8,22 | 329,30±9,64 |
| в 45 діб, кг | 1,29±0,02 | 1,18±0,03 |
| Молочність кролематок, кг | 4,24±0,19 | 3,85±0,16 |
| Вихід кроленят до відлучення, гол на кролематку | 7,01±0,02 | 6,35±0,65 |
| Збереженість, %: | | |
| кролематок | 97,0 | 93,0 |
| молодняку до реалізації (90 діб) | 91,5 | 87,0 |

3. Досліди із практики

Характерними прикладами терапевтичної ефективності застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» є наступні досліди із практики.

Дослід №1. Біохімічний аналіз сироватки крові цуценят відстаючих у рості при застосуванні вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт».

Об'єктом дослідження слугували собаки розплідника службових собак Городищенської виправної колонії №96 Управління державної пенітенціарної служби в Рівненській області, відстаючі у рості, кров і сироватка крові від них. Біохімічні дослідження сироватки крові (концентрацію альбуміну, загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, активності ферментів АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинінкінази, лужної фосфатази, кальцію, фосфору, глюкози) – визначали на біохімічному фотометрі “Stat fax 1904® Plus”, згідно рекомендованих методик.

Дані біохімічного аналізу крові цуценят двох сформованих груп наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Біохімічний аналіз сироватки крові цуценят двохмісячного віку

| Показники | До введення препарату (n = 4) | Через 5 діб після введення препарату (n = 9) | Норма |
|-------------------------------|-------------------------------|--|-----------------------|
| Білок загальний, г/л | 57,2±1,2 | 68,4±0,86 | 50-72 |
| Альбуміни, г/л | 26,9±2,8 | 35,1±0,8 | 31-45 (27-38)* |
| Сечовина, ммоль/л | 3,95±0,1** | 2,9±0,1 | 3,5-9,2 (2,5-7,5)* |
| Креатинін, мкмоль/л | 71,6±2,6** | 39,7±5,1 | 44,2-114,32 (27-106)* |
| Холестерин, ммоль/л | 2,3±0,3 | 2,66±0,2 | 2,8-9,2 |
| Білірубін загальний, Мкмоль/л | 4,57±0,3 | 4,0±0,47 | 0-10 |
| АЛТ, од. | 41,2±0,1 | 44,5±4,1 | 6-70 |
| АСТ, од. | 44,3±3 | 46,2±3,2 | 10-43 |
| ЛДГ, од. | 46,7±6 | 123,5±19,1 | 46-350 |
| Лужна фосфатаза, од. | 149,9±11,5 | 89,5±50,8 | 8-76 |
| Кальцій, ммоль/л | 2,13±0,2* | 2,54±0,12 | 2,2-3,0 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,5±1,08** | 1,9±0,1 | 0,7-1,7 |
| Креатинінкіназа, од. | 990,8±24,7 | 528,3±10,1 | 54-440 |
| Глюкоза, ммоль/л | 3,2±0,2* | 5,16±0,2 | 3,3-6,3 |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Як видно з даних таблиці показники рівня сечовини (3,95±0,8 і 2,9±0,1), креатиніну (71,6±2,6 і 39,7±2,1), фосфору (1,5±1,08 і 1,9±0,1) у цуценят, що відстають у рості вірогідно відрізняються меншим значенням порівняно з цуценятами, яким вводили вітамінно-мінеральний препарат «Енерголіт». Показники рівня кальцію (2,54±0,12 і 2,13±0,3), глюкози (5,16±0,2 і 3,2±0,2) у цуценят, що відстають у рості були вірогідно вищими ніж у цуценят, яким ввели

ВМП відповідно. Також відмічено підвищення активності лужної фосфатази і креатинінкінази у тварин обох груп.

Отже, препарат «Енерголіт», застосований комплексно при відставанні у рості цуценят, являється ефективним терапевтичним засобом, а його використання сприяє відновленню показників крові до фізіологічних норм. Біохімічні дослідження сироватки крові показали зниження кількості сечовини з $3,95 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,1$ Ммоль/л, креатиніну з $71,6 \pm 2,6$ до $39,7 \pm 5,1$ Мкмоль/л у цуценят, яким вводили «Енерголіт» порівняно до введення, при одночасній тенденції до зниження активності у них креатинінкінази.

Дослід №2. Ефективність застосування «Енерголіту» та «Тілодеву» в якості допоміжної терапії при лікуванні котів хворих на герпесвірусну інфекцію.

Діагноз на герпесвірусну інфекцію котів встановлювали на підставі характерних клінічних ознак, таких як катаральне запалення верхніх дихальних шляхів, лихоманка, гнійний кон'юнктивіт, випадіння третьої повіки, нежить, слинотеча, задишка. Лікування котів, хворих на вказану патологію, проводилося комплексно за схемами апробованими в Пункті ветеринарної медицини Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН. Спостереження проведено на 30 тваринах, умовно розділених на три групи по 10 голів в кожній.

При лікуванні котів першої дослідної групи застосовували імуностимулятор, кардіопротектор, гепатопротектор “Трифузол 1%” внутрішньом’язово в дозі 1,0 мл на 10 кг маси тіла, один раз на добу, протягом трьох днів, засоби симптоматичної терапії і антибіотик “Тілодев” (тилозину тартрат 5%) у дозі 1,0 мл на 10 кг маси тіла один раз на добу, протягом п’яти днів. При лікуванні котів другої дослідної групи застосовували імуностимулятор “Анфлурон” внутрішньом’язово в дозі 0,5 мл/гол, один раз на добу, протягом трьох днів, засоби симптоматичної терапії і антибіотик “Тілодев” за дозуванням і схемою як в попередній групі. При лікуванні котів контрольної групи застосовували глобулін “Глобфел-4” та засоби симптоматичної терапії і антибіотик “Тілодев”.

В якості засобів симптоматичної терапії першій та другій дослідній групі тварин застосовували: 1) вітамінно-мінеральний препарат “Енерголіт” (вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, а у якості допоміжних речовин – глюкоза, сорбітол, натрію ацетат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин і метіонін) – 2,5 мл. на 1 кг маси тіла підшкірно або внутрішньовенно струйно, 1 раз на добу протягом 3 діб; 2) “Целексиб” 0,2 мл/гол, 1 рази на 48 год, дворазово; 3) “Тіопротектин 2,5%” – 0,5 мл/гол 1 раз на добу протягом 5 діб. Контрольній групі тварин замість “Енерголіта” застосували глюкозу (5%) 5 мл/гол, підшкірно або внутрішньовенно струйно, разом з розчином натрію хлориду (0,9%) 5,0 мл/гол підшкірно чи внутрішньовенно струйно 1-2 рази на добу протягом 3 діб. Період спостереження за піддослідними тваринами склав 14 днів.

Застосування імуностимулятора “Трифузол 1%” та “Анфлурон” у поєднанні із засобами симптоматичної (“Енерголіт” і “Тілодев”) виявилось ефективним при лікуванні котів, хворих на герпесвірусну інфекцію. Так в першій дослідній групі загинув котів не було, залишилися хворими 2 тварини (20%). Тривалість

лікування 6-8 діб. Одужали 8 котів (80%). Збереженість котів - 100%. Менш ефективним виявилось застосування препарату “Анфлурон”, засобами симптоматичної терапії і антибіотиком “Тілодев”. В другій дослідній групі загинув 1 кіт (10%), залишились хворими 2 коти (20%), тривалість хвороби 6-10 днів. Збереженість котів – 90%. В контрольній групі, де застосовували глобулін “Глобфел-4”, засоби симптоматичної терапії, а саме антибіотик “Тілодев”, загинули 3 коти (30%), 2 коти (20%) залишилися хворими. Маніфестуючі ознаки хвороби спостерігалися протягом 9-12 днів. Збереженість котів – 70% (табл. 2).

Таблиця 2

Ефективність застосування різних схем при лікуванні котів, хворих на герпесвірусну інфекцію

| № п/п | Показники | Групи котів | | | | | |
|-------|----------------------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| | | Перша дослідна | | Друга дослідна | | Контрольна | |
| | | Кількість, гол. | % | Кількість, гол. | % | Кількість, гол. | % |
| 1 | Хворих котів на початку досліджу | 10 | 100 | 10 | 100 | 10 | 100 |
| 2 | Із кількості хворих: | | | | | | |
| | а) загинуло | - | - | 1 | 10 | 3 | 30 |
| | б) залишилося хворими | 2 | 20 | 2 | 20 | 2 | 20 |
| | в) одужало | 8 | 80 | 7 | 70 | 5 | 50 |
| 3 | Тривалість хвороби, днів | 6-8 | | 6-10 | | 9-12 | |

Отже, використання імуностимулятора “Трифюзол 1%” у поєднанні з засобами симптоматичної та патогенетичної терапії, а саме вітамінно-мінеральним препаратом “Енерголітом” та антибіотиком “Тілодев” є експериментально підтверджено найбільш ефективною схемою для лікування котів, хворих на герпесвірусну інфекцію.

Дослід №3. Ефективність застосування вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» та «БТФ плюс» при кетозі у корів.

Для вивчення ефективності терапевтичних заходів за кетозу в умовах ФГ «Мрія» Рівненського району Рівненської області нами було сформовано за принципом аналогів дві групи корів по 10 голів. Коровам першої групи для усунення: гіпоглікемії внутрішньовенно вводили по 500 мл препарату «Енерголіту»; ацидозу – 250 мл препарату «Ацидостоп»; для зниження рівня кетонових тіл у крові – 15 мл. препарату «БТФ плюсу» протягом 5 діб. Тваринам другої групи для усунення гіпоглікемії внутрішньовенно вводили по 200 мл 10%-ного розчину глюкози, для усунення ацидозу – по 200 мл 20%-ного розчину кальцію борглюконату протягом 12 діб; »; для зниження рівня кетонових тіл у крові – 15 мл. препарату «БТФ плюсу» протягом 5 діб. За дослідними тваринами

вели клінічне спостереження. Гематологічні дослідження крові проводили на 5, 10 та 15 добу лікування.

Нами було проведено клінічне обстеження поголів'я. При перебігу хвороби корови на початку лікування були збудливі, чутливість шкіри підвищена, спостерігався тремор м'язів, скрегіт зубами. Збудження змінюється пригніченням. Тварини сонливі, повільно реагують на роздавання корму, стоять з опущеною головою, більше лежать, піднімаються важко. Іноді відзначали сопорозний і навіть коматозний стан. Вгодованість і продуктивність швидко знижуються. Температура тіла – в межах норми. Спостерігають тахікардію ($91,11 \pm 1,23$ ударів за 1 хв), тахіпное ($46 \pm 1,0$). У окремих тварин видихуване повітря мало запах ацетону. Апетит погіршений, відзначається запор, а потім діарея. Ділянка притуплення печінки збільшена, болюча.

Результати терапевтичної дії схеми лікування відображені в таблиці 3 з якої видно, що застосування «Енерголіт» у комплексі терапії кетозу корів є ефективним. У тварин цієї групи були значно коротші терміни одужання, тоді як у тварин другої (контрольної групи), терміни одужання були вірогідно довшими. У дослідних тварин швидко відновлювалася молочна продуктивність та стабілізувалися морфологічні, біохімічні та імунологічні показники.

Таблиця 3

Ефективність терапевтичних заходів за кетозу у корів, $M \pm m$, $n=10$

| Групи тварин | Одужало | | Терміни одужання, діб |
|--------------|---------|-----|-----------------------|
| | гол | % | |
| Дослідна | 10 | 100 | $8,2 \pm 2,3$ |
| Контрольна | 10 | 100 | $14,0 \pm 0,2^*$ |

Примітка. * - $p < 0,05$.

Що стосується гематологічних показників крові, а саме вмісту гемоглобіну та еритроцитів у крові тварин дослідної групи вже 5 добу після лікування поступово відновлювалися до фізіологічної норми. При дослідженні вмісту кетонових тіл у крові встановлено їх зниження до норми на 10-ту добу досліду у крові тварин дослідної групи до $6,6$ мг/100 мл. з $51,1$ мг/100 мл, тоді як цей показник у контрольних тварин знизився тільки на 15-ту добу до $6,5$ мг/100 мл з $53,2$ мг/100 мл.

Отже, препарат «Енерголіт» у комплексній терапії являється ефективним терапевтичним засобом за кетову корів, дозволяє відновити показники крові, значно скоротити термін одужання хворих тварин та підвищити їх продуктивність.

Дослід №4. Імунобіологічні показники у коней при застосуванні вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт».

Важливою ланкою до збільшення поголів'я коней, покращення їх відтворення, раціонального використання на сільськогосподарських роботах, розведення цінних порід є використання препаратів, що підвищують резистентність організму до захворювань. Одним з таких препаратів є «Енерголіт» – який має сукупні фармакологічні властивості окремих вітамінів та

допоміжних речовин — мінералів і амінокислот, які сприяють нормалізації обміну речовин в організмі, підвищенню його резистентності, позитивно впливають на продуктивність, збереженість і відтворювальні функції тварин.

Дослідження по впливу комплексного вітамінного препарату «Енерголіт» на імунобіологічні показники коней проводили в особистих сільських господарствах Рівненської області. Для досліджень відбирались клінічно здорові тварини. З них було сформовано дві групи – дослідну та контрольну по 12 голів у кожній. Препарат вводили внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж 4-5 діб у дозі 35 см³ на 100 кг маси тіла коня. Контрольній групі коней препарат «Енерголіт» не вводили.

Гематологічні дослідження (гемоглобін, підрахунок кількості еритроцитів) проводили за загальноприйнятими методиками. Кількість загального білка, альбумінів, фракцію G - глобулінів визначали за методичними рекомендаціями Чумаченка В.Ю. Показники фагоцитозу визначали згідно методичних рекомендацій Бусола В. О. та співавторів; лізоцимну активність сироватки крові за методикою П.Н. Смирнова та співавторів. В основу методу визначення лізоцимної активності сироватки крові покладено здатність лізоциму швидко лізувати еталонну культуру *Micrococcus lysodecticus*. Вітамін С визначали за методикою Краснікова Г.А. в нашій модифікації.

Упродовж проведених досліджень на конях побічних відхилень від застосування препарату «Енерголіт» помічено не було. Встановлено, що у коней, яким вводили препарат спостерігали підвищення досліджуваних імунобіологічних показників на 10-15% відносно тих, що визначали у групі коней в якій не вводили препарат. Так у коней яким вводили «Енерголіт» уже на 2 добу концентрація гемоглобіну становила 143,2±3,17 г/л, що вище на 12,5% (P < 0,05) ніж у тих тварин, яким не вводили препарат. За результатами дослідження показників гемопоезу встановлено, що кількість еритроцитів у крові дослідних коней в середньому становила 8,3±0,25 Т/л, у контрольних – 7,3±0,21. Нами встановлено, що рівень загального білка в сироватці крові до введення препарату знаходився у межах 60,0–71,0 і становив у середньому 68,3±1,04 г/л. Вміст загального білка в коней вже на 4 добу введення препарату вірогідно (p<0,001) зменшується, порівняно з початком дослідження та контрольними тваринами, і в середньому становив 56,4±0,57 (51,6-61,6 г/л). У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування комплексного вітамінного препарату «Енерголіт» підвищує резистентність організму у коней.

Отже, застосування комплексного вітамінного препарату «Енерголіт» для коней має позитивний вплив на підвищення резистентності організму. Відсутність побічних ефектів надає можливість до його широкого використання у конярстві.

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Енерголіт» не проявляє ембріотоксичної, місцевоподразнюючої та алергізуючої дії у лабораторних тварин.
2. Препарат «Енерголіт» відноситься до четвертого класу небезпеки (СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76).
3. Рекомендовано препарат при метаболічних зрушеннях (зниження вмісту загальних протеїнів, глобулінів, глюкози, активності АлАТ) в організмі сухостійних корів, для підвищення відтворювальної здатності кролематок, відстаючим у рості тваринам та для допоміжної терапії при лікуванні герпесвірусної інфекції у котів.
3. Встановлено 100% лікувальну ефективність вітамінно-мінерального препарату «Енерголіт» при кетозі корів.
4. Після проведених досліджень препарат «Енерголіт» рекомендовано для профілактики і лікування тварин за нестачі вітамінів, метаболічних порушень, як засіб регідратації, адаптоген та анаболічний засіб, для нормалізації і стимуляції обмінних процесів при токсикозах, профілактики кетозу та ацидотичних станів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Косенко М.В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
2. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за редакцією І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.
3. Методичні рекомендації по експериментальному вивченню ембріотоксичної дії лікарських засобів. – К., 2000. – 42 с.
4. Wilson J.G. Embryological considerations in teratology // *Teratology principles technigens*. London, New-York, 1965. – P. 251 – 277. Yakuri to Chiryu. *Pharmacology and Therapeutics*. – 1978. – Vol. 6. – P. 2599.
5. Dawson A.B. Note on the staining of the sceleton cleared specimens with alizarin reds / A.B. Dawson // *Stain TecnoI*, 1926. №1. – P. 123-128.
6. Lopez P., Sanchez C., Batlle R., Nerin C. Vapor-phase activities of cinnamon, thyme, and oregano essential oils and key constituents against foodborne microorganisms. *J Agric Food Chem*, 2007.55 : 4348–4356.
7. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: [Учебное пособие] / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
8. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-ХІІ (зі змінами і доповненнями).
9. Определение естественной резистентности и обмена веществ у сельскохозяйственных животных / В.Е. Чумаченко, А.М. Высоцкий, Н.А. Сердюк, В.В. Чумаченко. – К.: Урожай, 1990. – 136 с.
10. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. – Минск: Высшая школа, 1973.- 318с.
11. Куцан О. Т. Вивчення впливу лікувального засобу «Нуріцид» на клінічний стан та гематологічні показники кролів за умови аплікації його на шкіру тварин / О. Т. Куцан, О. В. Пономаренко // *Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб.* / ІЕКВМ УААН. – Харків, 2003. – Вип. 82. – С. 343–349.
12. Нагорна Л.В. Фармако-токсикологічна оцінка препарату «Цифлур» / Л.В. Нагорна // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. – Львів, 2016. – Т. 18. – Вип. № 3 (71). – С. 214–217.
13. СОУ 85.2-37-736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності». – К. : Мінагрополітики України, 2011. – 16 с.
14. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности / ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. – [Введ. 1977-01-01; Изменен № 1; Переиздан 01.12.81]. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.
15. Технологія виробництва продукції кролівництва та звірівництва : підручник / В. І. Бала, Т. А. Донченко, І. Ф. Безпалій, А. А. Карченков. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 272 с.
16. Биохимические методы исследований в клинике [Текст] // под ред. А. А.

Покровского// – М. : Медицина, 1969. – 652 с.

17. Лабораторные исследования в ветеринарии: Справочник [Текст] / Под ред. Б.И. Антонова // – М. : Агропромиздат, 1989. – 320 с.

18. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. – Минск: Высшая школа, 1973.- 318 с.

19. Сачук Р.М. Ефективність застосування “Енерголіту” та “Тілодеву” в якості допоміжної терапії при лікуванні котів хворих на герпесвірусну інфекцію / Р.М. Сачук, Л.В. Калиновська // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених “Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин”. – К., ЦП “Компринт”, 2018. – С. 87-89.

20. Катюха С.М. Біохімічний аналіз сироватки крові цуценят відстаючих у рості при застосуванні нового вітамінно-мінерального препарату “Енерголіт” / С.М. Катюха, Л.В. Калиновська, Н.В. Магрело // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених “Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин”. – К., ЦП “Компринт”, 2018. – С. 43-45.

21. Визначення параметрів гострої токсичності та подразнюючої дії вітамінно-мінерального препарату “Енерголіт” / Р.М. Сачук // Бюлетень “Ветеринарна біотехнологія”. – Вип. 33. – К., 2018. – С. 109-117.

22. Сачук Р.М. Діагностика метаболічних порушень в організмі корів у період розтелу / Р.М. Сачук, С.В. Жигалюк, Л.В. Калиновська, О.А. Кацараба, Є.Є. Костишин // Матеріали Шістнадцятого міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини 16 жовтня 2018 р. – К., 2018. – С. 25-26.

ДОДАТКИ

Енерголіт (розчин для ін'єкцій) Листівка-вкладка

Опис

Розчин помаранчевого кольору

Склад

1 мл препарату містить діючі речовини:

вітамін В₁ – 0,1 мг, В₂ – 0,02 мг, В₃ – 1,5 мг, В₅ – 0,05 мг, В₆ – 0,15 мг, В₁₂ – 0,03 мг.

Допоміжні речовини: глюкоза моногідрат, сорбітол, ацетат натрію, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин, метіонін, вода для ін'єкцій – до 1 мл.

Фармакологічні властивості

АТС vet класифікаційний код: QA11AB Полівітаміни, інші комбінації.

Енерголіт – комплексний препарат у етіотропній, симптоматичній, заміщуючій терапії неінфекційних та інфекційних захворювань, корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин. Препарат має сукупні фармакологічні властивості окремих вітамінів, мінералів і амінокислот, які сприяють нормалізації обміну речовин в організмі, підвищенню його резистентності, позитивно впливають на продуктивність, збереженість і відтворювальні функції тварин.

Вітамін В₁ (тіаміну гідрохлорид) входить до складу ферментів – карбоксилази, транскетолази, піруватдекарбоксилази, які беруть участь у функціонуванні циклу Кребса, вуглеводному і білковому обміні, попереджує розвиток кортико-церебрального некрозу.

Вітамін В₂ (рибофлавін) підвищує секреторну функцію шлунка, покращує роботу печінки.

Вітамін В₃ (нікотинова кислота) — попередник коферментів НАД і НАДФ, які беруть участь у гліколізі, окисному фосфорилуванні, окисненні жирів, спиртів, амінокислот.

Вітамін В₅ (пантотенат кальцію) необхідний для синтезу коензиму А (КоА), якому належить провідна роль у вуглеводному і жировому обміні, функціонуванні циклу Кребса, синтезі лимонної кислоти, ацетил-холіну, стероїдних гормонів, жовчних кислот, окисненні жирних кислот, метаболізмі коротколанцюгових жирних кислот у передшлунках жуйних.

Вітамін В₆ (піридоксину гідрохлорид) входить як простетична група до складу більше 20 ферментів — трансаміназ, декарбоксилаз, дезаміназ, під впливом яких проходить синтез і розпад амінокислот, жиру, бере участь у синтезі адреналіну і норадреналіну, серотоніну, гістаміну та нуклеїнових кислот.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) бере участь у кровотворенні, синтезі метіоніну і холіну, нуклеїнових кислот, має ліпотропну дію, стимулює білоксинтезувальну функцію печінки, активує синтез білків, ретинолу.

У якості допоміжних речовин препарат містить вуглеводи як джерело енергії у двох формах – швидко метаболізуємого (глюкоза) та сповільнено метаболізуємого (сорбітол). Це забезпечує організм енергетичним субстратом на тривалий час, мінімізує коливання вмісту глюкози в крові та навантаження на печінку, підшлункову залозу, тощо.

Ацетат натрію володіє буферними властивостями і нейтралізує надлишкові органічні кислоти, які накопичуються при ацидозах.

Катіони натрію, калію, магнію та кальцію є життєво необхідними електролітами для підтримки водно-сольового балансу організму, тонуусу мускулатури, тощо.

Амінокислоти є не тільки мономерами структурних, регуляторних та ензимних білків, а й регуляторами судинного тонуусу (аргінін) та акцепторами аміаку (глютамінова кислота). Метіонін — незамінна амінокислота, яка допомагає переробці жирів, запобігаючи їх відкладенню в печінці і на стінках судин.

Таким чином, комплексний вплив діючих речовин препарату призводить до підвищення інтенсивності росту і розвитку тварин, резистентності та продуктивності через стимуляцію протікання обмінних процесів.

Застосування

Застосовують препарат для профілактики і лікування тварин за нестачі вітамінів, метаболічних порушень, а саме в якості засобу регідратації, адаптогену та анаболічного засобу, для нормалізації і стимуляції обмінних процесів при захворюваннях різної етіології, токсикозах, профілактики кетозу та ацидотичних станів.

Дозування

Енерголіт вводять внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно та внутрішньочеревно **один раз на добу протягом 3 діб** у наступних дозах:

Велика рогата худоба, свині, коні, дрібна рогата худоба – 50-100 мл на 100 кг маси тіла,

Телята, лоша́та, молодняк дрібної рогатої худоби та свиней – 10-25 мл на 10 кг маси тіла,

Собаки, коти, хутрові звірі – 3-5 мл на кілограм маси тіла.

Протипоказання

Даних немає.

Застереження

Продукція тваринництва використовується без обмежень.

Не змішувати з іншими препаратами!

При роботі з препаратом потрібно дотримуватись правил особистої гігієни і техніки безпеки, передбачених при роботі з ветеринарними препаратами. Під час роботи з препаратом забороняється курити, приймати їжу або пити рідину.

Форма випуску

Скляні флакони по 250 см³.

Зберігання

Зберігають препарат у пакуванні виробника, в сухих темних місцях, при температурі від +5°C до +25°C.

Термін придатності – 2 роки.

Для застосування у ветеринарній медицині!

Власник реєстраційного посвідчення:

ПП "Біофарм"

22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт. Літин, вул. Богдана Хмельницького, 37. Тел./факс (04347) 2-21-44.

Виробник готового продукту:

ТОВ "ДЕВІЕ" 22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт. Літин, вул. Богдана Хмельницького, 37. Тел./факс (04347) 2-21-44.