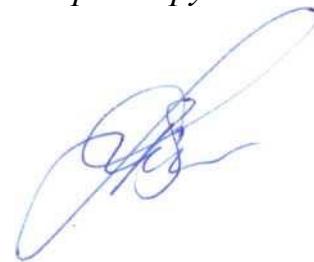


На правах рукописи



ВАСИЛЬЕВА СВЕТЛАНА АЛЕКСЕЕВНА

**ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ВЕТЕРИНАРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ
«СМЕЙК-ХУВС»**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,
фармакология и токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Краснодар, 2023 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова».

Научный руководитель: **Родионова Тамара Николаевна**
доктор биологических наук

Официальные оппоненты: **Николаенко Василий Павлович**
Доктор ветеринарных наук, профессор,
профессор кафедры эпизоотологии
и микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский
аграрный университет»

Лунегов Александр Михайлович
кандидат ветеринарных наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакологии
и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербург-
ский государственный университет ветерина-
рной медицины»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московская государственная
академия ветеринарной медицины и биотехно-
логии – МВА имени К.И. Скрябина»

Защита состоится «20» апреля 2023 г., в 09 часов 00 минут в аудитории № 1 факультета ветеринарной медицины на заседании диссертационного совета 35.2.019.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке университета и на сайтах: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» – <http://www.kubsau.ru> и ВАК – <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время скотоводство и молочное производство является одной из ведущих отраслей сельскохозяйственной промышленности повсеместно. На многих молочных предприятиях России в связи с нарушениями условий содержания животных заболеваемость дистального отдела конечностей среди крупного рогатого скота достигает 25 %, а при грубых дефектах ухода и 50 % поголовья, что приводит к существенному снижению молочной продуктивности (Е. М. Марьин, 2018). Наиболее широко распространены некробактериоз, пальцевый дерматит, болезни пальцев и копыт незаразной этиологии (Э. И. Веремей, 2003). Эти заболевания чаще всего возникают в условиях безвыгульно-стойлового содержания, механизации основных процессов, нарушений рациона и режима кормления, переполненности помещений для животных, приводящей к высокой влажности воздуха и травмам конечностей (В. И. Волгин, 2018), а также активации условно-патогенных микроорганизмов, зачастую резистентных к системной антибактериальной терапии (А. М. Лунегов, 2021).

Эффективной и безопасной для здоровья животных альтернативой является местное применение антисептиков (В. П. Николаенко, 2022; А. А. Дельцов, 2022). В последнее время чаще всего используют препараты на основе глутарового альдегида. Механизм его действия основан на высокой способности алкилировать amino-, карбоксильные и сульфгидрильные группы бактериальных аминокислот и белков, что приводит к подавлению синтеза последних. В кислой среде проникает внутрь клетки, в щелочной мгновенно прекращает деление клеток (М. С. Сайпулаев, 2014).

В состав препаратов-антисептиков кроме глутарового альдегида обычно входят четвертичные аммониевые соединения и другие поверхностно активные вещества, в частности алкилдиметилбензиламмония хлорид. Основным механизмом его действия является изменение проницаемости бактериальной клеточной стенки, что приводит к изменению осмотического давления внутри клетки и денатурации белков (А. И. Мирошникова, 2016). Композиция оригинального препарата «Смейк-ХУВС» дополнена медным купоросом, вызывающим повреждение липопротеинов и ферментов бактерий. Благодаря комбинации антисептических средств спектр действия «Смейк-ХУВС» охватывает все известные условно-патогенные микроорганизмы, вирусы и грибы. При этом токсикологические, фармакологические свойства и оптимальный режим дозирования «Смейк-ХУВС» требуют детального изучения и обобщения.

Степень разработанности проблемы. На сегодняшний день, как показывают научные исследования и практика чаще всего для профилактики и лечения заболеваний копытного рога у крупного рогатого скота применяется регулярное использование ножных ванн. Применение ножных ванн совместно с своевременной обрезкой копыт может свести заболевания копыт к минимуму.

В настоящее время чаще всего при заболеваниях дистального отдела конечностей применяются ножные ванны с использованием антисептических

препаратов, содержащими формальдегид, медный купорос, ЧАС (четвертично-аммониевые соединения) и глутаровый альдегид.

В связи с тем, что на фармацевтическом рынке Российской Федерации не представлено антисептического средства, работающего в сложных условиях, таких как: присутствие органических загрязнителей, различных температурных условий. Возникла необходимость разработки антисептического средства, подходящего по этим параметрам. Исходя из этого, степень разработки доклинических и клинических исследований антисептического средства «Смейк-ХУВС», разработанного ООО «Группа Фокина, г. Шиханы является недостаточно изученным.

Цель и задачи исследований. Целью проведения исследований является изучение фармакотоксикологических свойств, профилактической и терапевтической эффективности антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС».

Для реализации цели были сформированы следующие задачи для проведения исследования:

1. Определить токсичность антисептического средства «Смейк-ХУВС».
2. Исследовать бактерицидную активность антисептического средства «Смейк-ХУВС».
3. Установить оптимальную концентрацию антисептического средства «Смейк-ХУВС при профилактике заболеваний копытцев крупного рогатого скота».
4. Изучить оптимальную концентрацию терапевтического применения «Смейк-ХУВС» при пододерматитах у крупного рогатого скота.
5. Рассчитать экономическую эффективность применения препарата «Смейк-ХУВС».

Научная новизна. Впервые на основании комплексного изучения оценены фармакотоксикологические свойства оригинального антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС». Экспериментально доказана его профилактическая и терапевтическая эффективность в отношении заболеваний дистального отдела конечностей у КРС, обоснована экономическая эффективность применения препарата «Смейк-ХУВС».

Теоретическая и практическая значимость работы. Данные полученные при изучении антисептического препарата «Смейк-ХУВС» позволяют практически обосновать его бактерицидные свойства при лечении заболеваний копытцев у КРС. Входящие в его состав глутаровый альдегид, алкилдиметилбензил аммония хлорид и медный купорос повышают его бактерицидное действие. Препарат обладает высоким профилактическим и терапевтическим эффектом.

В связи с чем, высокий уровень заболеваний дистального отдела конечностей крупного рогатого скота обуславливает повышенный интерес исследователей в решении данной проблемы. Разработаны оптимальные концентрации применения нового антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» при профилактике и лечении заболеваний конечностей в условиях современного животноводства.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Физико-химические свойства антисептического средства «Смейк-ХУВС».
2. Оценка токсичности антисептического средства «Смейк-ХУВС».
3. Изучение бактерицидной активности антисептического средства «Смейк-ХУВС».
4. Определение оптимальной концентрации и изучение профилактической эффективности антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» для предотвращения заболеваний копытцев у крупного рогатого скота.
5. Применение антисептического средства «Смейк-ХУВС» при пододерматитах у крупного рогатого скота.
6. Экономическая эффективность антисептического средства «Смейк-ХУВС».

Личное участие автора. Личное участие автора заключается в изучении и выборе научных методов исследования, постановке цели и задач испытаний, организации и проведении экспериментов при его непосредственном личном участии, сборе и анализе данных, полученных в ходе научно-исследовательской работы, проведении статистической обработки полученных результатов, формировании выводов и предложений производству, написании и оформлении научных публикаций. Проведение экспериментальной части исследования, статистическая обработка данных проведена лично автором под руководством доктора биологических наук, профессора Родионовой Тамары Николаевны. Доля участия соискателя при выполнении работы 85 %.

Апробация работы. Основу диссертационной работы составляют результаты доклинических и клинических испытаний антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС». Полученные данные обсуждены и получили положительную оценку на: Конференциях профессорско-преподавательского состава и аспирантов, (Саратов, 2017; 2018; 2019 гг.); XLVIII научной конференции «Актуальные вопросы теории и практики радиационной, химической и биологической защиты» (г. Вольск-18, 2018 г.; Международной научно-практической конференции «Современные тенденции и инновации в науке и производстве» (Уфа, 30 ноября 2019 г.), VI Международной научно-практической конференции «Теория и практика современной науки» (Пенза, 20 ноября 2021 г.).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, из них 3 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Список использованной литературы включает 267 источника, в том числе иностранных 141. Работа включает в себя 31 таблицу,

11 рисунков, представленных в виде фотографий и диаграмм, а также 8 приложений.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Программа экспериментальных исследований основана на проведении научно-хозяйственного опыта. Научно-исследовательская работа выполнялась в период с 2015-2019 гг. в научно-исследовательских лабораториях кафедры «Болезней животных и ветеринарно-санитарной экспертизы» и кафедры «Микробиологии, биотехнологии и химии», «Испытательном центре ветеринарных препаратов» ФГБОУ ВО «Саратовского государственного аграрного университета им. Вавилова», в КФХ ИП «Е. Н. Демидова» Саратовской области с. Шевыревка.

Экспериментальная часть исследовательской работы посвящена исследованиям по изучению токсико-фармакологических свойств антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС», его профилактической эффективности для предотвращения заболеваний копытцев КРС, изучения терапевтической эффективности на примере пододерматита у крупного рогатого скота.

Основной объект исследования – препарат «Смейк-ХУВС» ООО «Группа Фокина, г. Шиханы, согласно ТУ 21.20.10-016-12253752-2016 представляет собой водный раствор голубого цвета, с ароматом зеленого яблока. В состав препарата входит глутаровый альдегид – 15 %, алкилдиметилбензиламмония хлорид – 5 %, медь сернокислая 5 водная – 10 %; алюминий сернокислый 18 водный – 10 %; полидон- ПВП- ВМ, поливинил- пирролидон высокомолекулярный 15 % раствор – 5 %; краситель метиленовый синий – 0,002 %; отдушка зеленое яблоко – 0,4 %; вода питьевая, очищенная – до 100 мл.

Все проведенные исследования были проведены в соответствии с требованиями к биологическому эксперименту, постановке контроля, при соблюдении одинаковых условий кормления и содержания животных на момент проведения экспериментов, учета и анализа результатов. Схема проведения исследования по оценке фармакотоксикологических свойств антисептического средства «Смейк-ХУВС» представлена на рис. 1

При определении острой и субхронической токсичности антисептического средства «Смейк-ХУВС» руководствовались методическим описанием в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармацевтических средств под ред. А. Н. Миронова, 2012 г.

При изучении острой токсичности, антисептическое средство «Смейк-ХУВС» в нативном виде однократно вводилось внутрижелудочно белым мышам при помощи канюли в дозах 500; 1250 и 2500 мг/кг. Животным контрольной группы вводили стерильный физиологический раствор.

Для определения кумулятивных свойств антисептического средства «Смейк-ХУВС» применяли метод Лима и соавт., который предусматривает введение средства в условиях повторного эксперимента (24 ± 4 дня) в дозе, составляющей 1/10 от среднесмертельной.



Рисунок 1 – Схема проведения исследований по оценке фармакотоксикологических свойств антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС»

Состояние периферической крови определяли по общепринятым методикам при помощи гематологического анализатора Beckman Coulter. Определение биохимических показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Metrolab 2300».

Оценка кожно-резорбтивного действия антисептического препарата ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» проводилась на 20 белых нелинейных крысах с массой тела от 130 до 200 г при повторном опыте путем однократного нанесения исследуемого препарата в установленной дозе на предварительно выстриженный участок кожи. Было создано 4 группы: 3 опытных и 1 контрольная. Каждая группа включала в себя по 5 особей.

Подготовка к проведению исследования проводилась следующим образом: на спине выстригали участок шерстного покрова площадью 3 см², предотвращая механические повреждения кожного покрова, затем при помощи пластыря «Silkofix» фиксировали ватный диск, пропитанный исследуемым антисептическим средством.

При изучении раздражающего и аллергического действия антисептического средства «Смейк-ХУВС» основываясь на руководстве (Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфицирующих средств для оценки их эффективности и безопасности, 2010).

Лабораторное исследование проводили на 20 особях кроликов породы «Шиншила» с массой тела 3000 – 3300 г. Первый этап проведения опыта заключался в проведении тестирования антисептического средства в 2, 5, и 10 % концентрациях водного раствора «Смейк-ХУВС».

Схема по оценке раздражающего и аллергенного действия заключалась в следующем: на боковых поверхностях кролика выстригали участки шерстного покрова площадью 3 см², предотвращая механические повреждения кожного покрова, затем исследуемое средство наносили на боковую поверхность кожи кроликов однократно. Опыт и наблюдение проводили ежедневно на протяжении 14 суток с экспозицией 4 часа, после чего средство смывали водой. Реакцию кожи оценивали по шкале Суворова С. В.

Данный опыт позволяет определить опасность развития неаллергического контактного дерматита и подобрать оптимальную концентрацию, не обладающую раздражающим действием (рабочую дозу).

На втором этапе эксперимента, средство в «рабочей дозе» наносилось на выстриженный левый участок кожного покрова боковой поверхности кролика. Размер участка составлял 4×4 см. Эксперимент проводили 5 раз в неделю в течение 20 дней, с экспозицией 4 часа.

Первоначальную оценку проводили спустя 10 дней по шкале оценки кожных проб. При этом выстригали участок шерстного покрова на противоположном боку кролика и наносили средство в той же дозе на кожу. Реакцию кожи оценивали через 24, 48, 72 часа после смывания исследуемого препарата.

После отрицательной реакции опыт продолжили и довели число аппликаций до 20. Затем провели повторное тестирование.

Определение раздражающего действия антисептического препарата «Смейк-ХУВС» проводили на слизистой оболочке глаза кролика с применением метода конъюнктивальной пробы.

Средство в количестве 3 капель вносилось в конъюнктивальный мешок правого глаза кролика. Левый глаз служил контролем. Опыт проводился в 3-х повторениях. Наблюдение за общим состоянием животных проводилось в течение 2 недель.

Бактерицидное действие средства «Смейк-ХУВС» на культуры бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus acidophilus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Campylobacter jejuni subsp. jejuni*.

Исследования выполняли согласно ГФ XII, ч. 1 ОФС 42-0068-07 «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

При изучении профилактической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС» в результате диспансеризации, по данным клинико-эпизоотологических исследований, заключений лабораторных анализов крови, которые отражены в журнале первичного эпизоотологического осмотра, были выбраны клинически здоровые особи в количестве 40 голов из основного стада. В соответствии с полученными показателями при проведении клинического обследования по методу аналогов в каждом опыте. Было сформировано 4 исследуемые группы: 3 опытных и 1 контрольная группы животных по 10 голов в каждой.

Схема проведения исследования заключалась в следующем: коровы, сформированным в первую опытную группу (контроль) не получали профилактических обработок.

Во вторую опытную группу, антисептическое средство применялось путем обработки дистального отдела конечностей методом погружения в ванны с 2 % водным раствором исследуемого средства таким образом, чтобы копыто животного было погружено полностью по путовый сустав. Частота применения – ежедневно (двукратно) в течение 30 дней.

Особи третьей опытной группы обрабатывались рабочим раствором препарата, с 5 % водным раствором исследуемого препарата. Частота приемов составляла 7 суток при обработке 2 раза в день методом погружения в специально оборудованные ножные ванны таким образом, чтобы копыто было полностью погружено в раствор по путовый сустав. Экспозиция в растворе составляла 1,5 мин.

Для животных четвертой опытной группы использовали стандартную для хозяйства схему обработки конечностей с применением 10 % водного раствора формалина, метод применения – ножные ванны. Обработку копытцев повторяли 2 раза в неделю.

Статистическая обработка данных проводилась по методу U-критерия Манна-Уитни.

Для изучения терапевтической эффективности антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС», на первоначальном этапе опыта было сформировано 3 группы коров по 5 голов в каждой с выраженными проявлениями клинических симптомов гнойного пододерматита. Было сформировано 3 группы: 2 опытные и 1 контрольная (стандартная методика терапии в данном хозяйстве), содержащих по 5 особей в каждой методом случайной выборки.

Схема проведения исследований заключалась в следующем: 1 опытная группа обрабатывалась 5 % водным раствором антисептического средства «Смейк-ХУВС» ежедневно в течение 5 дней, утром и вечером, затем обработка проводилась 5 % раствором ежедневно в течение 5 дней в виде «ножных ванн». Вторая опытная группа обрабатывалась 5 % водным раствором в виде наложения бинтовых повязок, ежедневно в течение 5 дней, в дальнейшем обработка проводилась 5 % водным раствором в виде «ножных ванн» в течение 5 дней. Контрольной группе обработку проводили по традиционной методике хозяйства: предварительно опытные животные прогонялись через «ножные ванны» с 10 % раствором формалина, затем проводилось наложение бинтовой повязки с ихтиоловой мазью совместно с порошком медного купороса в течение 7 дней, смена повязки проводилась каждые 2 дня.

Оценку лизоцимной и бактерицидной активности проводили согласно «Методические рекомендации по определению естественной резистентности животных в условиях интенсивного их использования (И. Ф. Храбустовский, Ю. М. Макаров, 1974). Определение фагоцитарной активности проводили согласно методу В. М. Бермана, Е. М. Славской.

Полученные результаты исследований были статистически обработаны посредством персонального компьютера с применением программ Microsoft Excel 2007 и Statsoft Statistica 13.3. Полученные количественные значения оценивались по методу t-критерия Стьюдента. При сравнении качественных показателей, полученных данных, применялся метод U-критерий Манна – Уитни.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Физико-химические свойства действующих веществ

По внешнему виду антисептический препарат ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» представляет собой жидкость синего цвета с запахом зеленого яблока.

Его плотность составляет – 1,128 г/см³, а значение pH = 2,6.

Антисептический препарат ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» состоит из:

- Глутаровый альдегид – 15 %
- Алкилдиметилбензил аммония хлорид – 5 %
- Медь сернокислая 5 водная – 10 %
- Алюминий сернокислый 18 водный – 10 %

- Полидон ПВП-ВМ, поливинил-пирролидон высокомолекулярный, 15 % раствор – 5 %
- Краситель метиленовый синий – 0,002 %
- Отдушка зеленое яблоко – 0,4 %
- Вода питьевая, очищенная – остальное до 100 мл.

Основными действующими веществами данного препарата являются: глутаровый альдегид и алкилдиметилбензиламмония хлорид.

3.2 Изучение острой и подострой токсичности

Для определения острой токсичности, были испытаны 3 дозы препарата в диапазоне 500-2500 мг/кг при внутрижелудочном введении на белых мышах. Дозы для опытов были выбраны так, чтобы самая низкая из них была максимально переносимой, а самая высокая вызвала 100 % гибель животных.

Для этого сформировали 4 группы белых мышей группе 3 опытных и 1 контрольную по 6 голов в каждой.

Наблюдение за животными проводилось в течение 14 дней с учетом их сохранности, общего состояния и поведения. Результаты острой токсичности на подопытных животных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты острой токсичности антисептического средства «Смейк-ХУВС»

Дозы, мг/кг	Выжило	Пало	Z	d	Zd
500	5	1	4	750	3
1250	–	6	6	1250	7,5
2500	–	6			
Контроль	6	–			

Обозначения:

Z – среднее арифметическое из числа животных, у которых отмечен учитываемый эффект под влиянием 2 смежных доз;

d – средний интервал между двумя смежными дозами.

$$LD_{50} = \frac{LD_{100} - S(zd)}{n}, \text{ где}$$

LD₁₀₀ – доза средства, которая вызвала эффект у всех тест-объектов в группе;

d – интервал между двумя смежными дозами;

z – среднее арифметическое из двух значений числа тест-объектов, у которых проявился положительный эффект при воздействии каждой из двух смежных доз;

n – число тест-объектов в группе.

$$LD_{50} = 1250 - 500 = 750 \text{ мг/кг}$$

С помощью графического метода анализа зависимости «доза-эффект» определяли LD_{16} и LD_{84} , которые составляли 600 мг/кг и 1240 мг/кг соответственно. (М. Л. Беленький, 1963)

Стандартная ошибка устанавливалась по формуле Гаддама и составила:

$$S = \frac{K \times s \times d}{n}, \text{ где}$$

$$K = 0,564;$$

$$d = 0,75;$$

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = 0,32 \text{ г/кг}$$

$$S = \sqrt{\frac{0,564 \times 0,5 \times 0,5}{6}} = 0,15 \text{ г/кг}$$

Из таблицы 5 видно, что LD_{50} составляет 750 ± 150 мг/кг массы тела. Исходя из классификации (ГОСТ 12.1.007-76) антисептическое средство «Смейк-ХУВС» это умеренно токсичное соединение, относится к 3 классу опасности.

Изучение кумулятивных свойств антисептического средства «Смейк-ХУВС» осуществляли согласно методу Lim et all (Метода Лима). Для постановки опыта использовали клинически здоровых линейных белых крыс в количестве 20 особей. Было сформировано 2 группы опытная и контрольная в каждая из которых состояла из 10 животных. Первоначально (4дня) антисептическое средство «Смейк-ХУВС» вводилось ежедневно внутривентриально в дозе 1/10 от LD_{50} , каждые 4 дня данную дозу увеличивали в 1,5 раза. Эксперимент проводили на протяжении 21 дней.

Расчет $LD_{50п}$ (средняя летальная доза при многократном введении) по результатам данного опыта проводился по аналогии обработки данных при однократном введении антисептического средства «СМЕЙК-ХУВС» и составила 2,55 г/кг. Коэффициент кумуляции рассчитывали отношением средне эффективной дозы при подостром и остром опыте.

$$K_{cum} = \frac{LD_{50n}}{LD_{50_1}}$$

В результате полученных данных, коэффициент составил – 3,4.

Согласно классификации Ю.С. Кагана, антисептическое средство «Смейк-ХУВС» - умеренно кумулятивное соединение, относящееся к 3 классу опасности.

При выявлении функциональной кумуляции животные дважды на 7-ой и 15-й дни (пока количество оставалось достаточным для их количественной обработки) обследовались. Определяли их массу тела, регистрировали суммарно-пороговый показатель (СПП), проводили общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин), измеряли ректальную температуру и оценивали поведенческие реакции животных и их работоспособность, проводили оценку функционального состояния почек и печени.

В условиях интермиттирующего воздействия (увеличения дозы через

каждые 4 дня в 1,5 раза) средство при получении суммарной дозы 1125 мг/кг, что соответствует $3LD_{50}$, вызвало изменения со стороны нервной системы, крови, печени, почек, и тенденцию к снижению поведенческих показателей. Эти данные показывают, что антисептическое средство «Смейк_ХУВС» при длительном введении обладает как материальной, так и функциональной кумуляцией. Однако, ожидать высокую кумулятивную способность данного средства не приходится, так как проявление функциональной токсичности совпадает с материальной, т.е. гибелью животных. Учитывая, что все изменения проявлялись только на уровне доз, в несколько раз превышающих практические, можно исключить реальную опасность данного средства.

3.2 Изучение раздражающего, аллергенного и кожно-резорбтивного действия

Первым этапом в изучении раздражающего действия антисептического средства «Смейк-ХУВС» являлось выявление контактного дерматита, при этом с целью получения оптимально недействующей дозы, (т.е. «рабочей дозы», были испытаны 3 концентрации в разведении с водой – 10, 5, 2 %. Средство наносили однократно кроликам на выстриженный участок кожи размером 3×3).

Результаты по оценке раздражающего действия на кожу показывают, что 10 % раствор вызвал умеренный отек и эритему с нормализацией в течение 2 суток, препарат в 5 % концентрации вызвал слабое покраснение с нормализацией в течении суток, при аппликации 2 % раствором раздражения на кожных покровах не наблюдалось.

Исследование аллергенного действия антисептического средства «Смейк-ХУВС» проводили путем 20-ти повторных накожных аппликаций 5 % раствора на участок боковой поверхности туловища, размером 3×3 см, по 5 раз в неделю. Первое тестирование проводили после нанесения 10 аппликаций. При этом, выстригали участок кожи на противоположном боку кролика и наносили продукт. Реакцию кожи анализировали через 24, 48, 72 часа после смывания средства.

Результаты исследования показали отсутствие каких-либо признаков сенсibilизации кроликов к препарату. У животных не было отмечено покраснения кожи, расчесов, отека, утолщения кожной складки, изменения цвета кожи, при пальпации выстриженных участков кожи не наблюдалось болезненной реакции у животных. Также не было выявлено каких-либо проявлений беспокойства в поведении опытных животных в сравнении с контролем. Опыт продолжили и довели число аппликаций до 20, после чего проводили повторное тестирование, которое выявило незначительное покраснение кожного покрова. На основании полученных результатов исследования, можно сделать вывод о том, что средство в данных условиях (20 аппликаций) и на данном виде животных обладает слабым аллергическим действием при длительном контакте с кожей.

При оценке раздражающего действия антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» конъюнктивальной пробой

растворов в концентрациях 10 %, 5 % и 2 % было установлено, что 10 % раствор относится ко 2 классу, а 5 % и 2 % раствор к 3 классу.

На основании полученных показателей можно сделать вывод о том, что выраженность раздражающего действия антисептического средства «Смейк-ХУВС» на слизистые оболочки глаз зависит от концентрации раствора и может служить предостережением при применении его на с/х животных.

Основной путь применения препарата направлен на воздействие через кожный покров. На основании этого было проведено исследование, по оценке кожно-резорбтивного действия средства.

Было создано 4 группы крыс. Все животных содержались в одинаковых условиях. На выстриженный участок кожи спины с помощью пластыря «Silkofix» фиксировался ватный диск, пропитанный средством в концентрациях:

1-ая группа – 2 % раствор, ежедневно в течение месяца;

2-ая группа – 5 % раствор, 7 дней;

3-ая группа – 10 % раствор, 2 раза через день;

4-ая группа – контроль.

При наблюдении за животными опытных групп в течение 30 дней не выявили внешних отличий от контрольной группы.

Статистическая обработка данных показателей массы тела, общего белка в сыворотке крови, гематологических показателей, ректальной температуры и мышечной силы не выявила достоверной разницы между величинами анализируемых показателей между контрольными и опытными животными.

3.3 Изучение бактерицидной активности

Антисептический препарат ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» проявлял свою бактерицидную активность в отношении всех изучаемых культур микроорганизмов, в сравнении с контрольным действующим веществом – глутаровым альдегидом (таблица 2).

При определении бактерицидной активности *S.aureus* ATCC 6538 и *B.cereus* ATCC 11778 исследования показали статистически достоверные отличия в сравнении с контролем. При определении бактерицидной активности *E.coli* 1027, *P.aeruginosa* ATCC 9027, *C.jejuni* subsp. *jejuni* 70.2 Т ВКШМ-Б-59П и *F.necrophorum* 20 ВКШМ-Б-160М, препарат «Смейк-ХУВС» также проявлял свое бактерицидное действие, однако статистическая обработка данных не выявила достоверных отличий.

Таблица 2 – Бактерицидная активность препарата «Смейк-ХУВС» (в сравнении с глутаровым альдегидом)

Культуры микроорганизмов	Размеры зоны угнетения роста, мм			
	Смейк-ХУВС		Контроль (глутаровый альдегид)	
	2 %	5 %	2 %	5 %
<i>S.aureus</i> ATCC 6538	27,5±0,37*	29,5±0,7*	12,8±0,62	19,93±0,42
<i>E.coli</i> 1027	14,6±0,3	19,7±0,5	11,3±0,3	18,9±0,5
<i>B.cereus</i> ATCC 11778	21,0±0,6	24,3±0,91*	нет зоны угнетения	12,6±1,52
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	11,8±0,2	13,4±0,3	13,1±0,4	13,4±0,3
<i>S.jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i> 70.2 Т ВКШМ-Б-59П	19,3±0,2	21,1±0,6	16,9±0,3	19,8±0,5
<i>F.necrophorum</i> 20 ВКШМ-Б-160М	15,3±0,3	18,6±0,6	14,7±0,4	17,1±0,4
* Достоверность при $p < 0,05$				

3.4 Изучение профилактической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС»

Всего для исследования были задействованы 40 голов коров основного стада. Животные были разделены на 4 группы: 3 опытные и 1 контрольную по 10 особей в каждой группе.

Схема проведения исследования заключалась в следующем: коровам, сформированным во вторую опытную группу, антисептическое средство применялось путем обработки дистального отдела конечностей методом погружения в ванны с 2 % водным раствором исследуемого средства таким образом, чтобы копыто животного было погружено полностью по путовый сустав. Частота применения – ежедневно (двукратно) в течение 30 дней.

Особи третьей опытной группы обрабатывались рабочим раствором препарата, с 5 % водным раствором исследуемого препарата. Частота приемов составляла 7 суток при обработке 2 раза в день методом погружения в специально оборудованные ножные ванны таким образом, чтобы копыто было полностью погружено в раствор по путовый сустав. Экспозиция в растворе составляла 1,5 мин.

Для животных четвертой опытной группы использовали стандартную для хозяйства схему обработки конечностей с применением 10 % водного раствора формалина, метод применения – ножные ванны. Обработку копытцев повторяли 2 раза в неделю.

Опытные животные первой контрольной группы не получали профилактических обработок.

Исследуемые группы животных формировались методом случайной выборки. Для изучаемых групп были созданы идентичные условия кормления и

содержания. Животных, вовлеченных в эксперимент, ежедневно подвергали клиническому осмотру. Обращая особое внимание на положение животных в пространстве, наличие и степень хромоты, аппетит, общее физиологическое состояние животного. Наличие и степень хромоты определяли методом прогона при хорошем освещении. Отмечали характер воспаления, наличие припухлости, присутствие болезненности конечностей. Наблюдение за опытными животными осуществляли в течение 30 суток с момента начала эксперимента.

Эффективность проведенных обработок учитывали по результатам клинического обследования всех животных, выявления наличия симптомов поражений копыт, признаков ухудшения общего состояния испытуемого поголовья, аппетита, болезненности, наличия и степень хромоты.

Оценку профилактической эффективности проводили по клиническим признакам, выраженной в баллах. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Полученные результаты по изучению профилактической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС» (n=40)

Изучаемые группы	Клинические признаки (сумма баллов)					U эмп
	Припухлость	Повышение температуры	Выделение экссудата	Хромота	Болезненность	
I -контроль	3	6	2	8	2	
II опытная группа	0	1	0	1	0	0*
III опытная группа	0	0	0	1	0	0*
IV опытная группа	2	2	1	3	1	4.5
* Достоверность при $p \leq 0,01$						

При оценке профилактической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС» отмечено, что клиническая картина заболевших особей в опытных группах, обработанных антисептическим средством «Смейк-ХУВС» была достоверно менее выраженной, чем у животных в контрольной группе. Анализ показателей исследования клинических признаков по изучению профилактической эффективности в опытной группе, обработанных по стандартной методике хозяйства 10 % р-ром формалина не выявила достоверных различий в сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты исследования наглядно показывают высокую профилактическую эффективность антисептического средства «Смейк-ХУВС» при применении 2 и 5 % концентраций против заболеваний дистального отдела конечностей крупного рогатого скота.

3.5 Изучение терапевтической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС»

На первоначальном этапе опыта было сформировано три группы коров: 2 опытные и 1 контрольная, по 5 голов в каждой группе с выраженными симптомами пододерматита. Опытные группы формировались методом случайной выборки.

Схема проведения исследований заключалась в следующем: 1 опытная группа обрабатывалась 5 % водным раствором антисептического средства «Смейк-ХУВС» методом орошения ежедневно в течение 5 дней, утром и вечером, затем обработка проводилась 5 % раствором ежедневно в течение 5 дней в виде «ножных ванн». Вторая опытная группа обрабатывалась 5 % водным раствором в виде наложения бинтовых повязок, ежедневно в течение 5 дней, в дальнейшем обработка проводилась 5 % водным раствором в виде «ножных ванн» в течение 5 дней. Контрольной группе обработку проводили по традиционной методике хозяйства: предварительно опытные животные прогонялись через «ножные ванны» с 10 % раствором формалина, затем проводилось наложение бинтовой повязки с ихтиоловой мазью совместно с порошком медного купороса в течение 7 дней, смена повязки проводилась каждые 2 дня.

Клинические признаки нарушений функционального состояния конечностей исследуемых особей до начала проведения эксперимента были выявлены во время движения при прогоне коров при хорошем освещении. Во всех опытных группах обнаружена хромота опирающейся конечности. В покое животные старались выставить пораженную конечность вперед, освобождая от веса тела и опираясь не на всю подошвенную поверхность, а чаще зацепной или пяточной частью. При клиническом осмотре пораженных конечностей отмечали патологические очаги, истончение рогового слоя копытца, наличие обильного гнойного экссудата с примесью крови и выраженным ихорозным запахом. При проведении пальпации пораженного участка наблюдалась припухлость, в месте поражения отмечалась гипертермия, сильная болезненность, характерная при заболевании пододерматитом.

Для максимальной оценки изучения заживляющего действия 5 %-ного водного раствора антисептического средства «Смейк-ХУВС» при лечении пододерматитов у коров проводили исследования морфологических и иммунологических показателей крови. Анализ крови проводился после проведения клинического осмотра животных до начала проведения эксперимента и по окончании проведения терапевтических мероприятий.

Анализ гематологических показателей крови включал в себя определение уровня эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гемоглобина, оценку показателей факторов естественной резистентности организма. Результаты исследования представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Гематологический анализ крови коров при лечении пододерматитов 5 % раствором антисептического средства «Смейк-ХУВС» в сравнении с применением препаратов по стандартной схеме лечения в хозяйстве

Показатели крови	Опытные группы животных					
	I		II		III	
	До проведения терапевтических мероприятий	По окончании проведения эксперимента	До проведения терапевтических мероприятий	По окончании проведения эксперимента	До проведения терапевтических мероприятий	По окончании проведения эксперимента
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	13.5±0,4	10,2±0,6	13,7±0,68	10,13±0,6	13.3±0,6	11,3±0,33
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	5.2±0,13	6.8±0,15*	5,13±0,15	6,99±0,18*	5.15±0,14	6,2±0,18
Лимфоциты (%)	46.5±0,36	56.7±0,4*	45,64±0,33	57,5±0,5*	46.55±0,53	53,4±0,2
Гемоглобин (г/л)	95.5±1,44	106.23±1,95	95,12±1,36	105.17±1,95	96.15±1,35	100,15±1,94
* Достоверность при $p \leq 0,05$						

На основании вышеприведенных данных показателей морфологического состава крови до и после проведения терапевтических мероприятий в опытных группах можно отметить, что показания эритроцитов до начала эксперимента находились в нижних границах физиологической нормы, свойственных для данного вида исследуемых животных. Повышенное содержание лейкоцитов свидетельствует о протекающем воспалительном процессе в организме животного. Все эти показатели, а также низкий уровень гемоглобина обуславливаются наличием стрессовой ситуации, болевой реакции. Пониженный уровень эритроцитов объясняется проникновением продуктов распада жизнедеятельности микроорганизмов через пораженный участок в кровь, которые в свою очередь поражают эритроциты.

После окончания лечения во всех опытных группах отмечается снижение показателей лейкоцитов и увеличение показателей гемоглобина до уровня физиологической нормы, что свидетельствует об ослаблении воспалительного процесса в организме животного. Уровень показателей лейкоцитов в группах с применением антисептического средства «Смейк-ХУВС» был незначительно ниже, чем в контрольной группе, где применялся метод по стандартной схеме хозяйства, а показатели гемоглобина незначительно выше, чем в контрольной группе. Однако при обработке полученных данных достоверных различий выявлено не было.

В опытных группах с применением препарата «Смейк-ХУВС» наблюдалось достоверное увеличение показателей эритроцитов в сравнении с контрольной группой.

При исследовании гематологического анализа крови по окончании проведения терапевтических мероприятий можно сделать вывод об ослаблении воспалительного процесса и увеличении иммунного ответа в организме животных.

При оценке факторов показателей естественной резистентности организма были исследованы такие показатели как: бактерицидная, фагоцитарная и лизоцимная активность сыворотки крови, данные исследования которых представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Бактерицидная, фагоцитарная и лизоцимная активность сыворотки крови при определении терапевтической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС» методами спрея и перевязок в сравнении с контрольной группой

Показатели сыворотки крови	Опытные группы животных					
	I		II		III	
	До начала проведения терапевтических мероприятий	После окончания эксперимента	До начала проведения терапевтических мероприятий	После окончания эксперимента	До начала проведения терапевтических мероприятий	После окончания эксперимента
Лизоцимная активность, %	14,43±0,98	18,48±0,85*	14,3±0,77	18,88±0,95*	14,55±0,9	17,66±0,79*
Фагоцитарная активность, %	52,51±0,84	61,92±0,97*	51,37±0,79	63,1±0,88*	54,74±0,88	61,41±0,93*
Бактерицидная активность, %	63,6±0,96	73,16±1,13*	62,51±0,85	74,62±1,54*	64,54±0,65	71,22±1,31*
* Достоверность при $p \leq 0,05$						

Анализируя выше приведенные показатели естественной резистентности организма можно отметить, что во всех опытных группах показатели лизоцимной, фагоцитарной и бактерицидной активности после проведения терапевтических мероприятий достоверно увеличились в сравнении с показателями до начала проведения эксперимента.

Сроки заживания пораженных участков у опытных групп, обработанных антисептическим средством «Смейк-ХУВС» варьируют в пределах $9,1 \pm 1,3$ и $8,8 \pm 0,4$, что достоверно на 3,1 и 3,4 дня короче восстановительного периода коров, обработанных по стандартной для хозяйства схеме.

Сравнительная характеристика заживляющего действия при проведении терапевтических мероприятий представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика заживляющего действия антисептического средства «Смейк-ХУВС» со стандартной методикой лечения в хозяйстве ($n=15$; $M \pm m$)

Показатели оценки заживляющего действия	Исследуемые опытные группы		
	I	II	III
Количество исследуемых животных в каждой опытной группе	5	5	5
Полное заживление пораженной конечности (сут)	$9,1 \pm 1,3^*$	$8,8 \pm 0,4^*$	$12,2 \pm 1,1$
* Достоверность при $p \leq 0,05$			

Полученные данные по испытанию 5 % водного раствора антисептического средства «Смейк-ХУВС» в производственных условиях в виде спрея и перевязок, свидетельствуют о его высокой терапевтической эффективности, при лечении пододерматитов конечностей крупного рогатого скота.

3.5 Экономическая эффективность антисептического средства «Смейк-ХУВС» при проведении профилактических и терапевтических мероприятий

При проведении расчетов экономической эффективности проведения профилактических мероприятий, было установлено, что использование 2 % раствора антисептического средства «Смейк-ХУВС» снизил стоимость затрат на ветеринарные мероприятия на 8,29 % в сравнении с традиционной методикой использования в хозяйстве, а использование 5 % раствора снизил стоимость затрат на 3,85 %. Анализируя полученные данные, можно отметить, что использование антисептического раствора «Смейк-ХУВС» в данных концентрациях позволил свести к минимуму затраты хозяйства на профилактические мероприятия в сравнении с традиционной методикой

хозяйства, снизить процент и степень тяжести заболевания конечностей у заболевших животных.

Анализируя полученные показатели расчета экономической эффективности от проведенных терапевтических ветеринарных мероприятий на рубль затрат показывают, что в опытной группе, обработанной антисептическим средством «Смейк-ХУВС» методом спрея, эффективность на рубль затрат составила 11,17 рублей, в опытной группе, обработанной данным средством методом перевязок, эффективность составила 10,14 рублей, что на 4,19 и 3,16 рублей больше в сравнении с опытной группой, обработанной по традиционной методике хозяйства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведя анализ показателей заболеваемости дистального отдела конечностей у крупного рогатого скота показал, что и в настоящее время проблема заболеваний копытного рога остается актуальной и является одной из распространенных среди всех заболеваний коров в сельском хозяйстве. Разработанное новое антисептическое средство ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» по полученным результатам исследований показало высокую антимикробную активность, профилактическую и терапевтическую эффективность препарата при заболеваниях дистального отдела конечностей крупного рогатого скота.

ВЫВОДЫ

1. В состав антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» входят глутаровый альдегид – 15 %, алкилдиметилбензиламмония хлорид – 5 %, в качестве вспомогательных веществ: алюминий серноокислый 18 водный – 10 %, полидон ПВП- ВМ, поливинил- пирролидон высокомолекулярный, 15 % раствор – 5 %, краситель метиленовый синий – 0,002 %, отдушка зеленое яблоко – 0,4 %, вода питьевая, очищенная – до 100 мл. По степени токсичности препарат «Смейк-ХУВС» относится к 3 классу опасности – коэффициент кумуляции составляет – 3,4, умеренно-токсичное соединение (ГОСТ 12.1.007-76). Изучаемое средство «Смейк-ХУВС» обладает слабым аллергическим действием при длительном контакте с кожей; при оценке раздражающего действия препарата в конъюнктивальный мешок глаза растворов в концентрациях 10 %, 5 % и 2 % было установлено, что 10 % раствор относится к 2 классу опасности, а 5 % и 2 % раствор к 3 классу опасности; препарат не способен проникать в кожу животных.

2. Антисептическое средство «Смейк-ХУВС» обладает бактерицидным действием в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* 1027, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Fusobacterium necrophorum* 20 ВКШМ-Б-160М, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* 70.2 Т ВКШМ-Б-59П показал достоверное отличие показателей бактерицидной активности к микроорганизмам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* 1027, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Fusobacterium*

necrophorum 20 ВКШМ-Б-160М, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* 70.2 Т ВКШМ-Б-59П.

3. Оптимальной профилактической концентрацией препарата «Смейк-ХУВС» является 2 % раствор препарата, применяемый утром и вечером в течение 30 дней и 5 % водный раствор препарата «Смейк-ХУВС», применяемый утром и вечером в течение 7 дней в виде ножных ванн.

4. Оптимальной терапевтической концентрацией является 5 % водный р-р препарата «Смейк-ХУВС» в виде спрея или перевязок, затем 5 % водный раствор в виде ножных ванн в течение 5 дней.

5. Экономическая эффективность антисептического средства «Смейк-ХУВС» при заболевании пододерматитом от проведенных терапевтических ветеринарных мероприятий на рубль затрат составила 11,17 рублей в опытной группе, обработанной антисептическим средством «Смейк-ХУВС» методом спрея. В опытной группе, обработанной данным средством методом перевязок, эффективность составила 10,14 рублей; в сравнении с опытной группой, обработанной по традиционной методике хозяйства, экономическая эффективность которой составила 6,98 рублей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для современного животноводства разработан новый высокоэффективный антисептический препарат ветеринарного назначения. Высокая его эффективность, безопасность и отсутствие негативного влияния на здоровье животных делает средство «Смейк-ХУВС» перспективным при проведении профилактических мероприятий для предотвращения заболеваний копытцев КРС и в лечении пододерматитов КРС.

Препарат предлагается использовать в разных схемах: 1) для профилактики заболеваний в виде ножных ванн в концентрации 2 % двукратно утром и вечером в течение 30 дней, либо в концентрации 5 % двукратно утром и вечером в течение 7 дней; 2) для лечения заболеваний – в концентрации 5 % в виде спрея или повязок, затем переходят к ножным ваннам с применением 5 % водного раствора средства двукратно утром и вечером в течение 5 дней.

Результаты исследования по изучению фармакотоксикологических свойств нового антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» могут быть использованы в научной и информационной литературе, учебном процессе профильных образовательных учреждений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:***Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:***

1. Васильева С. А. Раздражающее, аллергенное и кожно-резорбтивное действие антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова, М. П. Мариничева, С. В. Савина, А. И. Фокин // Аграрный научный журнал. – 2017. – № 4. – С. 7–11.

2. Васильева С.А. Бактерицидные свойства антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова, М. П. Мариничева, С. В. Савина, А. И. Фокин // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2019. – №2. – С. 53–56.

3. Васильева С. А. Изучение профилактической эффективности антисептического средства «Смейк-ХУВС» при заболевании копытного рога крупного рогатого скота / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова, М. П. Мариничева, С. В. Савина, А.И. Фокин // Ветеринарная патология. – 2021. – №4 (78). – С. 36-42

Статьи, опубликованные в других изданиях:

1. Рыжова А. И. Изучение острой токсичности нового антисептического препарата / А. И. Рыжова, И. Д. Шарафутдинова, С. А. Васильева, М. П. Мариничева // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, Пищевых и биотехнологий Материалы Международной научно-практической конференции /20.06.2017/ ISBN 978-5-7011-0791-3. – С. 333–336.

2. Васильева С. А. Изучение бактерицидной эффективности антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова // XLVIII научная конференция «Актуальные вопросы теории и практики радиационной, химической и биологической защиты». – 2018. – С. 132–140.

3. Васильева С. А. Определение подострой токсичности нового антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова // Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Современные тенденции и инновации в науке и производстве». Уфа. –2019. – С. 17–25.

4. Васильева С. А. Изучение острой токсичности нового антисептического средства ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС» / С. А. Васильева, Т. Н. Родионова, М. П. Мариничева, А. И. Фокин // Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Теория и практика современной науки». Пенза. – 2021. – С. 191–194.

Васильева Светлана Алексеевна

**Фармакотоксикологические свойства антисептического средства
ветеринарного назначения «Смейк-ХУВС»**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Подписано в печать 2023. Уч.-изд. л. – 1,0.
Тираж 100. Заказ №
Типография Кубанского государственного аграрного университета.
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13