

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский
институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко
Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

На правах рукописи



Резниченко Алексей Александрович

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕБИОТИКОВ И НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ-
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В БРОЙЛЕРНОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ**

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

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

Научный консультант:
Дорожкин В.И.
доктор биологических наук,
профессор, академик РАН

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	17
2.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
2.1.1 Значение пребиотиков для человека и животных.....	17
2.1.2 Влияние антиоксидантов на организм сельскохозяйственных животных и качество получаемой продукции.....	23
2.1.3 Роль ферментов в рационах сельскохозяйственной птицы.....	36
2.1.4 Основные заболевания печени сельскохозяйственной птицы.....	52
2.1.5 Применение ветеринарных препаратов при заболеваниях печени сельскохозяйственной птицы.....	62
2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	82
2.1 Материал и методы исследования	82
2.2 Результаты собственных исследований	90
2.2.1 Изучение токсичности витаферма на лабораторных животных	90
2.2.2 Изучение токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах	96
2.2.2.1 Острая токсичность изучаемых препаратов.....	96
2.2.2.2 Субхроническая токсичность изучаемых препаратов.....	101
2.2.3 Изучение гепатопротекторных свойств гипоксена, гемива, распола, витаферма на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах	115
2.2.4. Фармакологическая свойства гипоксена	142
2.2.4.1 Влияние гипоксена на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата.....	142
2.2.4.2 Лечебно-профилактическое действие гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы при гепатозах цыплят.....	148
2.2.4.3. Гистологические изменения печени цыплят.....	155
2.2.5 Фармакологическая свойства гемива	159
2.2.5.1 Влияние гемива на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата.....	159
2.2.5.2 Сравнительная эффективность действия гемива, ветелакта и гептрана при гепатозах цыплят-бройлеров.....	166
2.2.5.3 Гистологические изменения печени цыплят.....	171
2.2.6 Фармакологическая свойства распола	176
2.2.6.1 Влияние распола на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата.....	176
2.2.6.2 Сравнительная эффективность действия распола и гемива при гепатозах цыплят-бройлеров.....	181
2.2.6.3. Гистологические изменения печени, фабрициевой сумки и кишечника цыплят.....	186
2.2.7 Фармакологическая свойства витаферма	198

2.2.7.1	Влияние витаферма на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата.....	198
2.2.7.2	Сравнительная эффективность действия витаферма и ларивитола при гепатозах цыплят-бройлеров.....	204
2.2.7.3.	Гистологические изменения печени цыплят.....	210
2.2.8	Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения изучаемых препаратов.....	213
2.2.8.1.	Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения гипоксена.....	213
2.2.8.2.	Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения гемива.....	214
2.2.8.3.	Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения распола.....	216
2.2.8.4.	Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения витаферма.....	218
2.2.9.	Производственные испытания и экономическая эффективность применения изучаемых препаратов цыплятам-бройлерам.....	222
2.2.9.1	Производственные испытания и экономическая эффективность применения гемива.....	222
2.2.9.2	Производственные испытания и экономическая эффективность применения распола.....	224
2.2.9.3	Производственные испытания и экономическая эффективность применения витаферма.....	227
2.2.9.4	Производственные испытания и экономическая эффективность применения гипоксена.....	230
3.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	235
	ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.....	255
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
	ПРИЛОЖЕНИЕ.....	294

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Промышленное птицеводство, являясь наиболее наукоемкой и динамичной отраслью агропромышленного комплекса, вносит значительный вклад в обеспечение населения страны продовольствием. В настоящее время выращивание цыплят-бройлеров характеризуется высокой сосредоточенностью поголовья птицы на птицефабриках, поточностью выполнения всех технологических процессов [128, 130, 131] Особенно быстрыми темпами растет производство мяса сельскохозяйственной птицы [9, 10, 100, 127].

Между тем значительную проблему в птицеводстве представляет высокая заболеваемость молодняка. Причём болезни пищеварительной системы занимают лидирующее положение. Эти заболевания имеют, как правило, полиэтиологическую природу, а развитие патологического процесса может начинаться по-разному и зависит от сочетания этиологических факторов [117]. Нередко они носят массовый характер и наносят хозяйствам большой экономический ущерб [205].

Наиболее часто встречается также токсическая дистрофия печени (гепатоз). В крупных промышленных птицеводческих хозяйствах это заболевание наблюдается в течение всего года и нередко сочетается с патологией других органов и систем, приводит к падежу цыплят и наносит большой экономический ущерб [17].

Многочисленные исследования ряда ученых показали, что заболевание развивается в тех хозяйствах, где птице скармливают недоброкачественные, прогорклые корма, где рационы не сбалансированы по протеину, витаминам и минеральным веществам, а также при дефиците незаменимых аминокислот и неудовлетворительном микроклимате [66, 79].

Многие авторы считают, что у цыплят-бройлеров преобладают экзогенные причины в развитии дистрофии печени [56, 73]. Некоторые исследователи

указывают, что основной причиной является кормовая интоксикация организма, возникающая при попадании в организм ксенобиотиков, а также применение птицы с первых дней жизни вакцин и антибиотиков. [5, 17]. Созданные условия зачастую сопровождается вредным воздействием комплекса факторов техногенного и иного характера, что приводит к существенному снижению сохранности и продуктивности птицы. [120, 291]. Следовательно, актуальным направлением современных научных исследований является применение сельскохозяйственной птице препаратов, обладающих гепатопротекторным эффектом и улучшающим работу печени [56, 86, 108, 109].

Новым направлением современных научных исследований считается разработка и использование пребиотиков в кормлении сельскохозяйственных животных (птицы), т. к. эти препараты, попадая в желудочно-кишечный тракт под действием микрофлоры кишечника подвергаются ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот (пропионовая, масляная, уксусная), которые, в свою очередь, оказывают выраженный противовоспалительный и бактерицидный эффект, кроме того, пребиотики обладают иммуномодулирующим действием [110, 122].

Многочисленными исследованиями показано, что препараты на основе полисахаридов проявляют иммуномодулирующее, антибактериальное, антиоксидантное, ранозаживляющее действие, а также, что очень важно, обладающие лечебно-профилактическим эффектом при токсической дистрофии печени птицы [292, 295].

Считается, что применение сельскохозяйственным животным с первых дней жизни ферментных препаратов вызывает повышение сохранности и среднесуточных приростов, увеличивает конверсию корма, что приводит к стимуляции иммунной системы, нормализуется физиологическое состояние [1, 40, 51, 67, 296].

Таким образом, добавление в рационы цыплят-бройлеров различных ферментов, приводит к улучшению работы желудочно-кишечного тракта, нормализует функцию печени, что влечёт за собой повышение естественной

резистентности и иммунной реактивности организма [4, 18, 59, 68, 321].

Особо следует отметить действие антиоксидантов на организм сельскохозяйственной птицы. Они ингибируют процессы окисления липидов, препятствуют образованию свободных радикалов, тем самым обеспечивают защиту печени от гепатотропных ядов, в этой связи для лечения и профилактики заболеваний печени целесообразно использование антиоксидантных препаратов [46, 90].

Степень разработанности темы.

В настоящее время в медицине и в ветеринарии широкое применение нашли препараты, которые как правило, не токсичны, не вызывают аллергических реакций, легко выводятся из организма. Всем этим требованиям соответствуют препараты, включающие в свой состав или состоящие только из полисахаридов.

После гликолиза кишечными микроорганизмами полисахариды могут способствовать росту полезной микробиоты в кишечнике [262]. В исследованиях учёных установлено, что корма с добавлением полисахаридов улучшали работу печени. Сообщалось, что полисахариды женьшеня изменяли разнообразие и состав микробиоты кишечника при антибиотик-ассоциированной диарее у мышей [247]. Полисахариды женьшеня могут увеличить численность полезных и уменьшить численность патогенных микроорганизмов [247].

Кроме того, Zhang et al. (2012) пришли к выводу, что растительные биологически активные вещества продуцируют метаболиты микробиотой кишечника в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта. Результаты этого исследования также подтверждают функцию пребиотиков для роста и развития полезной микрофлоры [334].

Изучению заболеваний печени сельскохозяйственной птицы посвящены труды многих учёных. Как считают Edward и Chinoy N.J et al. (1990) [194, 177] причинами токсических гепатозов и гепатитов выступают экзотоксины (токсины микроорганизмов, микотоксины, пестициды), поступающие с кормами и эндотоксины, образующиеся в организме при метаболических болезнях [142, 143].

Многие авторы указывают на большое значение в этиологии данных

заболеваний наличие стрессов, которые приводят к снижению естественной резистентности и иммунной реактивности организма [56, 164]. Считается, что недостаток в рационах биологически активных веществ приводит к поражению печени, когда под воздействием гепатотоксических факторов возникают глубокие дистрофические изменения в этом органе. Различные ксенобиотики, поступающие с кормом или водой, всасываются в кровь и затем поступают в печень, тем самым вызывают разрушение гепатоцитов. При этом уменьшается активность окислительных ферментов, что приводит к снижению уровня гликогена, затем развивается жировая инфильтрация, наблюдается распад печеночных клеток, а в дальнейшем их некроз.

Избыточное накопление в организме токсинов приводит к неспособности физиологических систем детоксикации обеспечить их эффективное выведение, что вызывает эндогенную интоксикацию организма [45, 48].

Установлено отрицательное воздействие на печень ряда лекарственных средств, микотоксинов и других экотоксикантов, гепатотоксичность которых резко возрастает в процессе биотрансформации в организме в связи с образованием активных метаболитов [80].

Считается, что заболевания печени связаны с дисбактериозом кишечника. В исследованиях многих учёных утверждалось, что микробиота кишечника прямо или косвенно влияет на патофизиологию печени через ряд сигнальных путей [157, 166, 264]. Таким образом, полисахариды могут регулировать состав кишечной флоры и влиять на её уровень в кишечнике хозяина [337].

Таким образом, печень является важным метаболическим органом, который нейтрализует продукты перекисного окисления липидов. Кроме того, сообщалось, что полисахариды проникают в печень через воротную вену после всасывания в желудочно-кишечном тракте. Эффект действия гетерополисахаридов, используемых в качестве антиоксидантов в рационах животных, можно объяснить их действием на печень.

Установлено, что дисбактериоз кишечной микробиоты связан с окислительным стрессом [338]. Кроме того, была доказана взаимосвязь между

окислительным стрессом и микробиотой кишечника [328]. Окислительный стресс изменяет концентрацию кислорода и смещает равновесие микробиоты от анаэробных к факультативно-анаэробным группам [339, 248].

Как известно, работа кишечника (микробиом) тесно взаимосвязана с функциональным состоянием печени. Эта особенность обеспечивает специфическое взаимодействие печени с микроорганизмами кишечника [334]. Соответственно, можно сделать вывод, что кормление птицы пребиотиками устраняет окислительный стресс в печени и помогает регулировать состав микробиоты в слепой кишке.

Таким образом, для роста и развития полезной микрофлоры кишечника птицы необходимо достаточное поступление в её организм различных гетерополисахаридов, которые во время ферментации под действием микрофлоры кишечника образуют короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительным действием, подавляют патогенную микрофлору и способствуют росту полезных микроорганизмов.

В связи с чем, наши разработки направлены на применение цыплятам-бройлерам гетерополисахаридов, которыми являются пребиотики гемив и распол, в качестве лечебно-профилактических препаратов при токсической дистрофии печени.

Считается, что в первые 10-дней откорма являются наиболее критическими для организма цыплят-бройлеров, так как в этот период происходит формирование микрофлоры желудочно-кишечного тракта и иммунной системы организма [55, 129]. Применение с первых дней жизни цыплятам различных антибиотиков и других антибактериальных препаратов часто приводят к угнетению развития ресничек эпителия кишечника, нарушению формирования в органах пищеварения полезной микрофлоры, дисбактериозу и некротическому энтериту, что снижает приросты птицы и вызывает отход поголовья [39].

Поэтому, ферментные препараты является важным компонентом рационов птицы, они способствуют улучшению усвояемости кормов, уменьшению загрязнения окружающей среды и снижению себестоимости продукции, что в свою

очередь приводит к увеличению сохранности и продуктивности птицы [107,69].

Ферменты (энзимы) – это специфические белки, выполняющие в живом организме роль биологических катализаторов. Ферменты в отличие от гормонов и биостимуляторов действуют не на организм птицы, а на компоненты комбикорма в желудочно-кишечном тракте, они не накапливаются в организме и животноводческой продукции [94].

Как известно зерновые (рожь, пшеница, ячмень, овес) являются основными составляющими рациона сельскохозяйственной птицы. Они лидируют по содержанию некрахмалистых полисахаридов – целлюлозы, пектиновых веществ, части бета-глюканов и пентозанов и являются трудноперевариваемыми, их избыток в корме у моногастричных животных препятствует доступу пищеварительных ферментов к питательным веществам, что соответственно ухудшает их использование [111].

Некрахмалистые полисахариды в пищеварительном тракте птицы образуют вязкий раствор, обволакивающий кормовую массу. При этом у птицы формируется жидкий клейкий помет, в котором может быстро распространяться инфекция. Это приводит к значительному снижению продуктивности птицы, уменьшению энергетической ценности корма и ухудшению его конверсии [89].

В настоящее время многие производители предлагают готовые комбикорма с ферментными добавками, большинство из которых имеют в своём составе ферменты, разрушающие некрахмальные полисахариды клеточной стенки зерна – целлюлазы, гемицеллюлазы, амилазы [1, 67].

Поэтому применение сельскохозяйственной птице ферментных препаратов с первых дней жизни, способствует формированию кишечной микрофлоры, что нормализует работу кишечника птицы, улучшает всасывание ингредиентов комбикормов [94]. Следует отметить, что очень важным компонентом в рационах цыплят-бройлеров являются также витамины [141]. В промышленных условиях, когда сельскохозяйственная птица подвергается различным внешним негативным воздействиям, особенно увеличивается потребность её организма в этих биологически-активных веществах.

Количество витаминных препаратов в рационах птицы должно полностью отвечать потребностям в них. Особенно следует обратить внимание на присутствие комбикормах антивитаминов и других веществ, приводящих к их инактивации [145]. Считается, что жирорастворимые витамины являются сильным антиоксидантами, что позволяет их применять при токсической дистрофии печени, как и витамины группы В [41].

Исходя из этого, нами совместно с сотрудниками ЗАО «Петрохим» (г. Белгород) была разработана новая витаминно-ферментная добавка витаферм.

Следует отметить, что современное птицеводство ориентировано на снижение антибактериальных препаратов, в связи с чем особенно актуально использование естественных стимуляторов роста птицы для получения экологически безопасной продукции [297, 298. 171].

В настоящее время накоплен огромный опыт применения сельскохозяйственной птице препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, основная цель которых предназначена для нейтрализации свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. [236, 114, 115].

Считается, что одной из составляющих патогенеза при заболеваниях печени птицы является высокая интенсивность реакций перекисного окисления липидов и снижение напряжённости антиоксидантной защиты. В этой связи для лечения и профилактики данных заболеваний целесообразно использование антиоксидантных препаратов. В животноводстве таким препаратом традиционно является витамин Е, который применяется в виде синтетического токоферола ацетата, как парентерально, так и при добавлении в корм. Имеются сведения о том, что применяемые синтетические препараты не всегда оказывают в организме физиологическое действие, присущее витамину Е [301, 305].

Наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления липидов удаляются главным образом биологическими антиоксидантами, к которым относятся фенольные антиоксиданты – альфа-токоферол, флавоноиды и др. [120]. Их действие усиливают цистеин, метионин, а также витамины А и С, бета- каротин [31]. К биоантиоксидантам относятся жирорастворимые

витамины.

Выяснению роли свободно-радикального окисления в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов в лечении различных заболеваний уделяется повышенное внимание [115]. Свободные радикалы образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и накапливающиеся при этом активные кислородные частицы вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Повреждающему действию свободных радикалов противостоит эндогенная антиоксидантная система организма [104, 316]. Свободно-радикальное окисление является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей и вовлекается в патогенез практически всех известных болезней [73, 101].

Таким образом, применение в промышленном птицеводстве эффективных антиоксидантов в качестве лечебно-профилактических препаратов при гепатозах сельскохозяйственной птицы, является актуальным направлением современных научных исследований. Таким препаратом, на наш взгляд является гипоксен.

Цель и задачи исследований.

Основная цель настоящей работы состояла в изучении токсикологических свойств и фармакологического действия пребиотиков гемива и распола, витаминно-ферментного комплекса витаферма, а также гипоксена на организм цыплят-бройлеров, с тем, чтобы предложить эти препараты для повышения естественной резистентности, продуктивности и сохранности птицы, а также в качестве лечебно- профилактических средств при гепатозах.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

- изучить безвредность витаферма на лабораторных животных; определить острую и субхроническую токсичность гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах;
- установить гепатопротекторные свойства изучаемых препаратов на модели острого токсического гепатита на лабораторных животных;
- разработать оптимальные схемы и выявить физиологически и экономически обоснованные дозы гемива, распола, витаферма и гипоксена для

цыплят-бройлеров;

- определить действие изучаемых препаратов на сохранность и продуктивность, морфологические и биохимические показатели крови, естественную резистентность организма;
- экспериментально обосновать фармакологическую эффективность гемива, распола, витаферма и гипоксена в качестве лечебно-профилактических средств при гепатозах сельскохозяйственной птицы;
- изучить гистологическую структуру печени, фабрициевой сумки и кишечника цыплят-бройлеров;
- провести ветеринарно-санитарную и товарную оценку птицеводческой продукции, получаемой после применения изучаемых препаратов;
- экономически обосновать применение гемива, распола, витаферма и гипоксена в рационах цыплят-бройлеров.

Научная новизна работы.

Впервые для применения в ветеринарии предложены пребиотики гимив и распол, витаминно-ферментный комплекс витаферм, а также гипоксен для повышения продуктивности цыплят-бройлеров. В результате научно-экспериментальных исследований установлена фармакологическая эффективность изучаемых препаратов при заболеваниях печени.

Впервые изучены токсикологические свойства гемива, распола, витаферма и гипоксена на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах.

На модели острого токсического гепатита определены гепатопротекторные свойства изучаемых препаратов. Получены новые данные о влиянии препаратов на гистоструктуру печени лабораторных животных, морфологические и биохимические показатели крови.

Установлены оптимальные дозы гемива, распола, витаферма и гипоксена для цыплят-бройлеров. Экономически обоснована возможность применения этих препаратов в бройлерном птицеводстве для увеличения среднесуточных приростов и сохранности птицы, повышения естественной резистентности организма.

Впервые установлена фармакологическая эффективность гемива, распола, витаферма и гипоксена при гепатозах цыплят-бройлеров, определено их влияние на продуктивность, морфологический и биохимический состав крови, гистологическую структуру внутренних органов, что позволяет применять изучаемые препараты в качестве лечебно-профилактических средств при токсическом поражении печени сельскохозяйственной птицы. В производственных условиях доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность изучаемых препаратов при заболеваниях печени.

Научная новизна проведённых исследований подтверждена патентами Российской Федерации: № 2767620 от 18 марта 2022 г., № 2769522 от 18 марта 2022 г., № 2771755 от 11 мая 2022 г., № 2771756 от 11 мая 2022 г.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Для бройлерного птицеводства предложены пребиотики гемив и распол, витаминно-ферментный комплекс витаферм и гипоксен в качестве препаратов, увеличивающих продуктивность и сохранность цыплят-бройлеров, повышающих иммунобиологическую резистентность, положительно влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта и печени птицы. Данные, полученные в ходе проведения исследований, позволили теоретически обосновать и практически подтвердить возможность применения изучаемых препаратов при выращивании цыплят-бройлеров.

Результаты экспериментальных исследований доказывают безвредность изучаемых препаратов для сельскохозяйственной птицы, что позволяет применять их без ограничений.

Дано экспериментальное обоснование использования гемива, распола, витаферма и гипоксена в бройлерном птицеводстве в качестве лечебно-профилактических средств при гепатозах сельскохозяйственной птицы.

Результаты диссертационного исследования позволяют расширить знания о влиянии пребиотиков, витаминов, ферментов и антиоксидантов на организм цыплят-бройлеров, а также обогащают и дополняют теоретические сведения о фармакологическом действии гепатопротекторов.

Материалы исследований включены в: Методические рекомендации по применению цыплятам-бройлерам пребиотиков гемива и распола, утвержденные на секции «Зоотехния и ветеринария» отделения сельскохозяйственных наук РАН (2020); Методические рекомендации «Эффективность применения витаминно-ферментного комплекса «Витаферм» цыплятам-бройлерам», утвержденные на секции «Зоотехния и ветеринария» отделения сельскохозяйственных наук РАН (2021).

Теоретические разработки диссертации используются в учебном процессе на факультете ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет». Практическое применение изучаемых препаратов осуществляется в хозяйствах Белгородской области.

Методология и методы исследования.

Исследования проводились с использованием следующих методов:

1. токсикологических – определение острой токсичности (ЛД₅₀) при однократном пероральном введении и хронической токсичности при многократном введении изучаемых препаратов, а также изучение аллергизирующих и местно-раздражающих свойств;
2. клинических – осуществляли клиническое обследование цыплят-бройлеров;
3. морфологических и биохимических – оценивали морфологический и биохимический состав крови птицы;
4. иммунологических – изучали бактерицидную и лизоцимную активность, определяли фагоцитарную активность псевдоэозинофилов;
5. зоотехнических – определяли среднесуточные приросты цыплят-бройлеров в течение всего экспериментального периода;
6. ветеринарно-санитарных – качество мяса птицы определяли при помощи органолептических и физико-химических методов исследования;

7. гистологических – анализ гистопрепаратов проведен при использовании программы «Видео-Тест-Мастер-Морфология»;

8. математических – обработку экспериментально полученного цифрового материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программного пакета Microsoft Excel, 2007.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения безвредности витаферма на лабораторных животных;
- результаты изучения острой и субхронической токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах;
- определение гепатопротекторных свойств гемива, распола, витаферма и гипоксена на модели острого токсического гепатита у белых крыс;
- экспериментально-экономическое обоснование оптимальных доз гемива, распола, витаферма и гипоксена в рационах цыплят-бройлеров;
- экспериментальное обоснование применения изучаемых препаратов в качестве лечебно- профилактических средств при гепатозах цыплят-бройлеров;
- результаты анализа гистоструктуры фабрициевой сумки, кишечника и печени цыплят;
- оценка качества мяса птицы после применения изучаемых препаратов;
- практические предложения по применению гемива, распола, витаферма и гипоксена в бройлерном птицеводстве.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Результаты исследований представлены на национальных и международных научно-производственных конференциях: Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 145-летию Академии (Казань, 2018); Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» Beijing. (China, 2019); Conference on Agribusiness, Environmental Engineering and

Biotechnologies (AGRITECH-2019); International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources” (FIES, 2020); Международной научно-производственной конференции по вопросам подготовки кадров для научного обеспечения развития АПК, включая ветеринарию (Белгород, 2020); Международной научно-практической конференции обучающихся, аспирантов и молодых ученых, посвящённой памяти заслуженного деятеля науки, доктора ветеринарных наук, профессора кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Колесова Александра Михайловича «Проблемы и пути развития ветеринарной и зоотехнической наук» (Саратов, 2021); Международном научном форуме «НАУКА И ИННОВАЦИИ – СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ» (Москва, 2021); Национальной научно-производственной конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии» (Белгород, 2021); BIO Web of Conferences 37, 00155 (2021); Международной научной конференция «Вызовы и инновационные решения в аграрной науке» (п. Майский, 2022).

Публикация результатов исследований. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 48 научных работах, из которых 41 статья опубликована в сборниках международных конференций, центральных журналах и отдельных изданиях, в том числе: 20 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в списке RSCI на платформе Web of Science, 8 – в базе Web of Science и Scopus. Опубликовано 2 методических рекомендации, рассмотренных и одобренных на заседании Учёного Совета ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, 1 монография и 4 патента.

Объем и структура диссертации.

Объём диссертации составляет 320 страниц стандартного компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, основного содержания работы, результатов исследований и заключения. Библиографический список включает 339 источников, в том числе – 201 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 63 рисунками. Имеется приложение.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1.1 Значение пребиотиков для человека и животных

Согласно недавнему определению, пребиотик — это «селективно ферментированный ингредиент, который допускает определенные изменения как в составе, так и/или в активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, что положительно сказывается на благополучии и здоровье хозяина» [149, 176, 160]. Пребиотики представляют собой неперевариваемые углеводы, в основном олигосахариды (НДО) с низкой степенью полимеризации, получаемые экстракцией из растительного сырья, путем ферментативного синтеза или путем частичного ферментативного гидролиза олигосахаридов и полисахаридов. Недавние исследования показали, что пребиотики могут обеспечить конкурентное преимущество конкретным представителям нативной микрофлоры (например, бифидобактериям и лактобактериям), которые, как известно, действуют антагонистически против патогенов [282].

Пребиотики могут снижать концентрацию аммиака в кишечнике, поскольку повышенная ферментация приводит к увеличению количества азота, превращаемого в бактериальный белок, и биогенные амины [283, 312]. Наконец, инулин и фруктоолигосахариды (ФОС) могут положительно модулировать активность иммунной системы [149, 253, 325]. При добавлении в рационы для бройлеров с целью улучшения показателей роста животных пребиотики, такие как фруктоолигосахариды (ФОС), приводили к противоречивым результатам [191, 209, 285, 315]. Тем не менее, несколько авторов наблюдали благотворное влияние пребиотиков на здоровье кишечника курицы, предполагая, что использование пребиотических веществ может привести к снижению частоты кишечных бактериальных заболеваний. Точно так же при скормливании свиньям галактоолигосахариды [251, 284, 288] и ФОС увеличивали количество

бифидобактерий и уменьшали присутствие кишечных патогенов. Наконец, модуляция кишечной микробиоты пребиотиками наблюдалась и у телят [256, 291].

В качестве недостатка использования пребиотиков следует учитывать, что их высокий уровень может привести к расстройству желудочно-кишечного тракта и снижению потребления корма. Несмотря на положительное влияние, которое они оказывают на здоровье кишечника животных, до сих пор отсутствуют доказательства того, что пребиотики могут значительно улучшить показатели роста животных [203, 205].

Фруктаны, такие как фруктоолигосахариды (ФОС) и инулин, а также галактаны, такие как галактоолигосахариды имеют наибольший эффект и действуют на микробиоту. Пребиотики, встречаются в продуктах, таких как лук-порей, чеснок, артишок, цикорий и спаржа, а также в зерне (жито, кукуруза) [243].

При сбалансировании рационов можно вводить 3-11 г натуральных пребиотиков в сутки. Для сравнения, в США сегодня ежедневно употребляется 1-4 г пребиотиков которые вырабатываются как добавка к рациону. Хотя эта часть доступных продуктов претендует на роль пребиотиков, таких как лактулоза с доказанным пребиотическим эффектом.

Другое поколение пребиотиков было описано в 2000-х годах для функционального развития. Стратегия заключалась в адаптации химической структуры пребиотиков для работы специфических ферментов. Его высокий пребиотический эффект проявлялся ростом бифидофлоры и повышением резистентности организма [180, 208].

Доказано, что пребиотики обладают антибактериальными свойствами (повышают резистентность к патогенам у здоровых и пожилых людей, а также пациентов с синдромом раздражённого кишечника (СРК) и людей с большим весом [314, 326, 327]. Это значительно уменьшает колонизацию кишечника патогенной микрофлорой, особенно сальмонеллами, а также снижает расстройство работы желудочно-кишечного тракта у человека. Иммуномодулирующий эффект

пребиотиков был отмечен у людей с ослабленной иммунной системой [327].

Механизмы действия пребиотиков.

Пребиотики действуют на организм животного различными способами: прямым и косвенным.

Косвенно пребиотики действуют как ферментируемый субстрат для некоторых специфических комменсальных бактерий. Этот источник питательных веществ обеспечивает рост определенных таксонов и приводит к модуляции кишечной микробиоты [167].

Короткоцепочечные жирные кислоты - это метаболиты, полученные в результате ферментации пребиотиков микробиотой [168, 176]. Они обнаруживаются в сыворотке крови, они взаимодействуют с различными подтипами иммунных клеток. На первом этапе короткоцепочечные жирные кислоты могут модифицировать гемопоэз (кровообразование) в костном мозге и индуцировать дендритные клетки в лимфатических узлах, дренирующих легкие. Они также способны модифицировать *in vitro* активность Т-клеток и транспортировать антиген к лимфатическому. В легких они способны ингибировать фермент HDAC9, что приводит к увеличению фактора транскрипции P3 (FoxP3). В кишечнике происходит увеличение активности фермента, синтезирующего ретиноевую кислоту, которая обеспечивает преобразование витамина А в ретиноевую кислоту. Затем ретиноевая кислота действует непосредственно на Т-клетки и индуцирует их дифференцировку [180, 190].

Прямое воздействие пребиотиков на эпителиальные клетки кишечника.

Пребиотики индуцируют ряд противовоспалительных цитокинов, чтобы ингибировать воспаление кишечника. Пребиотики значительно усиливают экспрессию галектина-9, коррелируют с уменьшенной острой аллергической кожной реакцией и дегрануляцией тучных клеток и стимулируют их ответы. Пребиотики способствуют образованию кишечного барьера для патогенных микроорганизмов [203, 209].

Прямое воздействие пребиотиков на иммунные клетки.

Пребиотики обладают способностью к брожению в желудочно-кишечном тракте животных. Эта способность приводит к увеличению численности полезной микрофлоры, таких как лакто- и бифидобактерий. Учёными установлено, что скармливание инулина повышает численность этих бактерий. Данные изменения в кишечнике повышают естественную резистентность организма вследствие подавления патогенной микрофлоры, в результате чего она не попадает в кровь. Кроме того, повышение бифидобактерий в кишечнике привело к увеличению продукции ацетата бифидобактериями [205, 224].

Недавние исследования показали, что новые пребиотики эффективно стимулируют пролиферацию *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающей противовоспалительным действием [323].

Действительно, пектин способствует размножению *Faecalibacterium prausnitzii*, а также *Eubacterium eligens*, что значительно улучшает *in vitro* секрецию противовоспалительного цитокина [180]. Из-за своей способности к ферментации бактериями желудочно-кишечного тракта, пребиотики взаимодействуют с микроорганизмами кишечника, в результате чего повышается всасываемость ворсинок, увеличивается их численность, что приводит к лучшему усвоению корма и улучшению физиологического состояния организма цыплят [323].

Эпителиальные клетки кишечника

Из-за способности пребиотиков стимулировать рост и развитие полезной микрофлоры, происходит нормализация работы кишечника, уменьшается его воспалительная реакция на внешние раздражители. Таким образом, пребиотики оказывают противовоспалительное действие.

Микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой сложную экосистему, состоящую из множества видов бактерий, некоторые из которых являются потенциально патогенными, в то время как другие считаются полезными для хозяина [330]. Полезные микроорганизмы, обитающие в толстом отделе кишечника, влияют на функциональность желудочно-кишечного тракта и

здоровье хозяина в целом в силу некоторых основных механизмов:

- 1) детоксикация некоторых токсических веществ, поступающих с пищей или вновь образующихся в результате метаболических процессов организма и кишечной микробиоты [274, 276].
- 2) «барьерный эффект» против размножения потенциально патогенных бактерий и их адгезии к слизистой оболочке кишечника, благодаря занятию мест атаки этих микроорганизмов и выработке селективных антимикробных веществ;
- 3) поглощение аммиака и аминов, используемых в качестве источника азота для поддержки синтеза микробного белка, с последующим снижением всасывания этих нежелательных веществ в кишечнике;
- 4) взаимодействие с иммунной системой хозяина;
 - 5) производство витаминов.
 - 6) Было показано, что увеличение количества полезных бактерий, которые находятся в кишечнике, является способом лечения различных кишечных расстройств и поддержания здоровья хозяина [229, 231].

Установлено, что синбиотики (пребиотики с короткой и длинной цепью в сочетании с пробиотиком *Bifidobacterium breve*) способствуют повышению уровня галектина-9 в кишечнике у животных. Установлено, что галектин-9 снижает дегрануляцию тучных клеток. Таким образом, комбикорм, содержащий симбиотики, способствует профилактике аллергии [189].

Доказано симулирующее действие пребиотиков на эпителий кишечника [332]. Данные эксперименты доказали, что пребиотики стимулируют иммунную систему животных, тем самым увеличивают целостность эпителиального слоя путем прямого воздействия на слизистую оболочку кишечника.

Иммунная система

Иммунная система кишечника имеет название – кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань. Она также представляет собой вторичный лимфоидный орган, который участвует в выработке антигенов, последние, контактируя со слизистой оболочкой кишечника, способствуют выработке иммунного ответа. Пребиотики обладают способностью проникать через кишечный барьер и, таким образом,

могут находиться в прямом контакте с циркулирующими клетками [167]. Инулин индуцирует секрецию моноцитами крови. Установлено, что эффективность действия пребиотиков приводит к лигированию рецепторов распознавания патогенов на поверхности кишечника [187, 189, 246].

Эффект от применения пребиотиков:

- увеличивается продуктивность животных;
- уменьшаются затраты корма на единицу продукции;
- улучшаются иммунитет и здоровье животных;
- нет противопоказаний и привыкания;
- пребиотики безопасны для животных, даже при многократной передозировке не токсичны;
- не накапливаются в органах, тканях и продуктах животноводства;
- полностью совместимы с компонентами корма и любыми кормовыми добавками;
- обладают отличной смешиваемостью, выдерживают гранулирование и экструдирование.

Основным компонентом пребиотиков являются пищевые волокна (полисахариды и лигнин), которые не перевариваются эндогенными секретами желудочно-кишечного тракта. Пищевые волокна способствуют улучшению пищеварения и формированию здоровой микрофлоры кишечника [110].

Свойства пребиотиков наиболее выражены во фруктоолисахаридах (ФОС), инулине, галактоолигосахаридах (ГОС), лактулозе. Мало изучены свойства таких пребиотиков, как маннозо-, мальтозо-, ксилозо- и глюкозоолигосахаридов.

Из отечественных пребиотиков следует отметить рекицен. Он повышает иммунитет у животных, отмечена его стрессоустойчивость, он способствует увеличению приростов и сохранности. После применения рекицена происходит активизация центральной нервной системы, улучшается гетомоторная и психомоторная саморегуляция, животное становится более работоспособным и выносливым. Данный препарат положительно влияет на работу желудочно-кишечного тракта, повышает обмен веществ в организме [122].

Следует также отметить пребиотик октафлор, который получен из натриевых и калиевых солей органических кислот. Его действие направлено на выработку полезной микрофлоры в желудочно-кишечном, что влечёт за собой улучшение усвояемости ингредиентов рациона. На основе этого пребиотика была разработана новая кормовая добавка для животных. Ее используют в рационах для нормализации пищеварения, профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта и в качестве антидота при отравлениях [96, 99].

Синбиотик относится к пищевым добавкам, сочетающим пребиотик и пробиотик в форме синергизма. Основная цель использования синбиотика заключается в том, что настоящий пробиотик без пребиотической пищи плохо выживает в пищеварительной системе. Синбиотик относится к пищевым добавкам, сочетающим пробиотик и пребиотик, которые, как считается, действуют вместе; т.е. обладают синергизмом. Было высказано предположение, что комбинация пробиотика и пребиотика, т.е. синбиотиков, может быть более эффективной, чем пробиотик или пребиотик по отдельности. Кроме того, синбиотик представляет собой смесь пробиотика и пребиотика, которые благотворно влияют на организм хозяина, улучшая выживаемость и имплантацию пищевых добавок с живыми микроорганизмами в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, улучшая здоровье хозяина. Синбиотик предназначен не только для представления популяций полезных микроорганизмов, но и для стимуляции пролиферации аутохтонно-специфических штаммов в кишечном тракте [328].

2.1.2 Влияние антиоксидантов на организм сельскохозяйственных животных и качество получаемой продукции

Антиоксидантами (АО) называются вещества растительного, животного, а также синтетического происхождения, способные тормозить развитие процессов окисления. По механизму действия они делятся на препараты прямого и непрямого действия. Антиоксиданты прямого действия подразделяются на четыре группы:

- антирадикальные – токоферолы, экранированные фенолы;
- разрушающие перекиси – тиоловые соединения;

- связывающие катализаторы – ионы переменной валентности;
- вещества, инактивирующие активные формы кислорода.

Известно большое количество синтетических и натуральных антиоксидантов, которые оказывают благоприятное воздействие на здоровье человека и животных и применяются при профилактике заболеваний. Однако соотношение структура-активность, биодоступность и терапевтическая эффективность антиоксидантов сильно различаются [90].

Если в кормах отсутствуют витамины А, Е или другие эффективные антиоксиданты, свободные радикалы в этом случае превращаются в перекись жирных кислот. Это блокирует окисление, при этом выделяется водород с образованием свободных радикалов, превращая их в исходную жирную кислоту. Таким образом, антиоксиданты предотвращают потерю витаминов А и Е, а также пигментов (бета-каротина) в комбикормах [41, 57].

Существует ряд генов, ответственных за синтез различных антиоксидантных соединений (белки, антиоксидантные ферменты и т. д.). Доказано, что карнитин, бетаин, витамин Е и некоторые другие элементы являются эффективными регуляторами витаминов. Основываясь на вышеупомянутом положительном влиянии пищевых антиоксидантов на защиту от различных стрессов в птицеводстве, был разработан ряд антистрессовых премиксов. Однако в стрессовых условиях потребление корма существенно снижается, поэтому влияние кормовых добавок также уменьшается [87].

Считается, что снабжение птицы различными антиоксидантами через воду может помочь им более эффективно справляться со стрессовыми состояниями. Действительно, было доказано, что включение в воду некоторых минералов, витаминов, электролитов и органических кислот может быть эффективным в борьбе с различными стрессами [6, 13].

Отсутствие потовых желез у птиц и относительно высокая температура приводит к тепловому стрессу. Это влияет на кислотно-щелочной баланс в крови птиц, с падением уровня плазмы и витамина С в коре надпочечников. Синтез антиоксидантных витаминов, таких как витамины А, Е и С, снижается во время

теплового стресса и стимулирует высвобождение кортикостерона и катехоламинов, инициируя окисление липидов клеточной мембраны [49].

Витамин Е снижает негативное действие кортикостерона; витамин С жизненно необходим для различного биосинтеза (коллаген, 1,25 дигидроксивитамина D и адреналина) и регуляции разноплановых реакций (секреция кортикостерона, регуляция температуры тела и активация иммунной системы) [184]. Витамин С усиливает активность витамина Е. Считается, что снижение доступности питательных веществ и прогорклость корма может вызвать разрушение витаминов А, D, Е и некоторых витаминов группы В [175, 177].

Когда в рационе птицы имеется жир, прошедший высокотемпературную обработку, образуются перекиси, которые вызывают окислительный стресс. Окисление липидов является серьезной проблемой при хранении кормов и влияющих на ее качество и безопасность [70]. Изменения липидов особенно усиливаются при высокотемпературной обработке. Окислительные изменения липидов приводят к потере липофильных витаминов (А, D, Е, К), незаменимых жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой) и других биологически активных веществ. Эти эффекты будут отражаться в снижении кормовой продуктивности с уменьшением прироста животных, плохой конверсией корма, повышенной восприимчивостью к болезням и большей смертностью. Витамин Е и витамин С обычно входят в состав натуральных продуктов питания и считаются хорошо известными эффективными антиоксидантами [177, 182, 184].

Были проведены исследования по оценке эффективности природных антиоксидантов (розмарина, мелкой красной фасоли, семян подсолнечника и экстрактов имбиря) по сравнению с синтетическим антиоксидантом по влиянию на качество мяса птицы. Результаты показывают, что природные антиоксиданты могут обладать способностью ингибировать окисление липидов и улучшать качество мяса [41, 57].

Однако, антиоксиданты, которые используются в кормах, должны быть тщательно протестированы, например, на отсутствие канцерогенности и других токсических эффектов в самом антиоксиданте. Более высокая дозировка

антиоксидантов может привести к остаточному воздействию и вызвать неблагоприятные последствия для потребителя. Синтетические антиоксиданты проявляют канцерогенную активность у человека при использовании в более высоких дозах.

Антиоксиданты – это соединения, способные нейтрализовать свободные радикалы и тем самым снизить или предотвратить повреждение клеток. В свою очередь, свободные радикалы (СР) представляют собой молекулы, несущие на внешней орбите один или несколько неспаренных электронов, – что делает их нестабильными и очень реактивными. Под реактивностью в данном случае понимается способность свободных радикалов вступать в различные биохимические реакции с другими молекулами.

Антиоксиданты предотвращают повреждение клеток, вызванное свободными радикалами, которые являются нестабильными молекулами, которые организм вырабатывает как реакцию на окружающую среду и другие стрессоры. Эти стрессоры увеличивают выработку активных форм кислорода, которые отрицательно влияют на показатели роста, снижают иммунный ответ, окисление липидов и низкое качество мяса [87].

Они занимают особое место в рационах, так как влияют на сохранность, продуктивность и репродуктивную деятельность животных. Во многом это связано с пагубным воздействием свободных радикалов и токсичных продуктов их метаболизма на различные обменные процессы. Антиоксидантный баланс в организме отвечает за поддержание здоровья человека и животных, продуктивных и репродуктивных показателей сельскохозяйственных животных. Антиоксидантный баланс может быть неблагоприятно модулирован неоптимальными рационами и потреблением питательных веществ или положительно влиять на пищевые добавки.

Антиоксиданты - это химические соединения, которые могут задерживать начало или замедлять скорость реакции окисления липидов в различных биологических системах, известны как антиоксидантные соединения [84, 85].

В организме свободные радикалы образуются в ходе нормальных эндогенных (внутренних) метаболических процессов, включая процессы энергообеспечения. Кроме того, организм человека вырабатывает свободные радикалы в ответ на внешние воздействия, а также на факторы, связанные с образом жизни: в качестве примера можно привести пребывание под открытым солнцем, курение, потребление спиртосодержащих напитков, психоэмоциональные перегрузки и т.д [40].

Антиоксиданты ингибируют (подавляют) процессы окисления, т.е. химические реакции соединения с активным кислородом. Молекула кислорода с неспаренным электроном – это очень активный свободный радикал. В результате реакций с ним повреждаются клетки, организм «закисляется» и появляются новые нестабильные, высоко реактивные и потому опасные молекулы с неспаренными электронами [116, 125].

Антиоксиданты взаимодействуют с такими молекулами безопасным для тканей образом, нейтрализуя их до того, как будут повреждены молекулы протеинов (белков), липидов (жиров) или ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота, носитель генетической информации) [12, 13].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭКЗОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

«Антиоксиданты (антиокислители, консерванты) - вещества, которые ингибируют окисление; любое из многочисленных химических веществ, в том числе естественные продукты деятельности организма и питательные вещества, поступающие с кормом, которые могут нейтрализовать окислительное действие свободных радикалов и других веществ» [21].

Антиоксиданты весьма разнообразны по своей химической структуре, механизму действия и происхождению. Существует множество классификаций антиоксидантов, но, к сожалению, нет идеальной. В качестве примера можно представить упрощенную классификацию экзогенных мембранных, межклеточных) антиоксидантов (по А.В. Кудрину и О.А. Громовой) [54]:

Витамины и провитамины: витамин А (ретиноиды), каротин (альфа-, бетта-, гамма-каротины), С (аскорбиновая кислота), Е (токоферол), К

(филлохинон).

Витамин А – активный антиоксидант. Установлено, что витамин А способствует в развитию иммунной системы и играет важную роль в клеточном и гуморальном иммунном ответе. Витамин А участвует в пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток [226]. Витамин А повышает кишечную барьерную функцию, регулирует состав кишечных бактерий и впоследствии помогает в поддержании врожденного иммунитета и целостности кишечника у человека. March, В. et al. (1972) показали, что пищевая добавка витамина А значительно изменила микробиоту кишечника и снизила хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта, известное как язвенный колит у мышей [254].

Добавки витамина А способствовали восстановлению поврежденной тонкого отдела кишечника у крыс, в то время как дефицит витамина А изменил соотношение бактерий и снизил количество короткоцепочечных жирных кислот [118, 252, 254, 263].

В рационах домашней птицы важности витамина А уделяется большое внимание из-за падежа, связанного с дефицитом витамина А, включая дисфункцию роста, слабость, взъерошенность перьевого покрова, снижение яйценоскости и иммунную депрессию [258]. Недостаточность витамина А часто приводит к появлению инфекции, через замену многих клеток секреторного эпителия несекреторными [154]. Угнетение выработки антител у цыплят и пролиферативные реакции Т-лимфоцитов были связаны с недостатком витамина А в рационе птицы. Дефицит витамина А также был связан со значительным снижением веса яичников и фолликулов [173, 174].

С другой стороны, в своих работах учёные установили, что повышенное содержание витамина А в кормах оказывает неблагоприятное воздействие на физиологическое состояние кур [254]. Избыток или недостаток витамина А повышает устойчивость цыплят к инфекции, вызванной *Eschericia coli*, за которой следуют депрессивные иммунные реакции. Отмечено, что добавление в корм витамина А в дозе 135000 МЕ/кг дифференциально снижало выработку Т-клеток периферической крови на 24-й неделе, отрицательно влияя на функцию печени и

репродуктивную функцию у цыплят-бройлеров. Аналогичным образом авторы показали, что добавки витамина А выше 6 МЕ / кг незначительно влияют на иммунную систему птицы [65,175].

Многие учёные своими исследованиями подтверждают, что использование таких антиоксидантов, как витамин А и бета-каротин способствует профилактике и лечению различных заболеваний незаразной этиологии [30, 31, 88]. Витамин А необходим для сохранения целостности слизистых оболочек пищеварительной, мочевыделительной, репродуктивной и дыхательной систем. Дефицит витамина А может возникнуть, когда в рационе недостаточен уровень этого витамина, или наличие в кормах прогорклых жиров.

Кроме того, неомидин, распространенный антибиотик, снижает усвоение витамина А. Витамин А является жирорастворимым витамином, и поэтому недостаточный уровень жира в рационе также может ограничить его усвоение, даже если в рационе он присутствует в большом количестве.

Симптомы дефицита витамина А включают в себя:

- выделения из одного или нескольких глаз;
- понижение упитанности;
- нарушение координации движения;
- взъерошенные перьевого покрова;
- слипшиеся веки.

Витамин Е также является эффективным антиоксидантом и предохраняет от разрушения незаменимые жирные кислоты (например, линоленовую кислоту), а также витамин А и витамина D3 [278].

Добавление витамина Е в рационы кур необходимо, потому что они не могут синтезировать его самостоятельно в нормальных и стрессовых условиях [306, 308]. Добавки витамина Е могут укрепить иммунную систему и уменьшить влияние кортикостерона, вызванного стрессом, помимо защиты клеток от окислительного повреждения [145]. Min et al. (2018) обнаружили, что пищевые добавки с витамином Е увеличивают массу тела и экспрессию мРНК GSH-Px у

петухов-производителей, подвергающихся окислительному стрессу, по сравнению с контрольным лечением, предполагается, что витамин Е может улучшить антиоксидантную способность и иммунную реактивность у кур с окислительным стрессом [265]. Дополнительное исследование показало, что добавки витамина Е улучшают продуктивность цыплят-бройлеров, смягчая окислительный стресс [307].

Помимо показателей роста, эффективность витамина Е в качестве антистрессового вещества также была доказана Niu et al. (2009), которые сообщили, что у цыплят-бройлеров с тепловым стрессом улучшается иммунный ответ при кормлении рационами, дополненными витамином Е [271]. Другое исследование подтвердило, что витамин Е помогает в стимулировании гуморального иммунного ответа, который может влиять на рост лимфоидных клеток и иммунокомпетентные органы цыплят. Puthongsiriporn et al. (2001) сообщили, что пищевые добавки витамина Е увеличивают качество яиц и увеличивают массу яичного желтка [293].

Дальнейшие результаты показали, что перекисное окисление липидов в желтке и плазме может быть улучшено с помощью добавок витамина Е. Исследования заводчиков показали, что увеличение концентрации витамина Е в рационе животных повышает устойчивость к различным формам стресса. Пищевые добавки эффективны для облегчения симптомов и неблагоприятных последствий хронических заболеваний у кур [163].

Кроме того, добавление витамина Е в рационы бройлеров, привело к значительному снижению смертности, связанной с асцитом [145]. Увеличение выработки антител наблюдалось у цыплят-бройлеров, подвергшихся экстремальному холодовому стрессу (5 ± 2 °C) после обогащения витаминами. Sandhu et al., (2013) обнаружили, что работа кишечника цыплят-бройлеров, улучшилось с добавлением витамина Е с кормом из расчёта 250 мг / кг [306]. Соответственно, патологические изменения в кишечнике кур (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка), вызванные

окислительным стрессом в ответ на вирусную инфекцию, исчезли полностью при добавлении витамина Е [299].

Птицы, которых кормили витамином Е, имели значительно более низкую воспалительную реакцию, о чем свидетельствуют более низкие уровни экспрессии РНК IL6, что свидетельствует о защитном эффекте от витамина Е природного типа, когда птица сталкивается с бактериальным воздействием [234].

Изучена роль кормовых добавок витамина, содержащих Е на организм птицы. При скармливание витамина Е из расчёта 200 мг / кг корма улучшились показатели роста, функции печени и уменьшилось количество патогенных микроорганизмов у бройлеров [188, 190]. El-Gogary et al. (2015) сообщили, что витамин Е положительно влияет на массу тела, коэффициент конверсии корма, работу печени у цыплят-бройлеров, при этом, витамин Е защищал лимфоидные органы, такие как селезенка, бурса, тимус от негативного воздействия окружающей среды, улучшая органы для производства большего количества лимфоцитов, которые помогли улучшить иммунитет птицы [199].

Дефицит витамина Е обычно вызван недостаточным уровнем этого витамина в рационе. Кроме того, витамин Е легко разрушается под действием тепловой обработки [13]. Дефицит селена также приводит к дефициту витамина Е. Уровень селена низок в некоторых районах страны, что приводит к снижению уровня питательности зерновых культур [241].

Симптомы дефицита витамина Е включают:

- Нарушение координации движения, тремор;
- Быстрые сокращения и расслабление мышц ног;
- Дегенерация половых органов
- Повышенная эмбриональная смертность

Дефицит витамина Е у птицы напоминает энцефаломиелит, болезнь Ньюкасла и дефицит витамина В1 [114].

Витамин В2 является кофактором во многих ферментных системах. Большинство из них связаны с окислительно-восстановительные реакции, которые

участвуют в дыхании. Дефицит витамина В2 можно ошибочно принять за болезнь Марека, поскольку оба имеют увеличенные периферические нервы.

Симптомы дефицита витамина В2 включают:

- скрюченные пальцы ног;
- отставание в росте и развитии;
- слабость и истощение у молодняка;
- атрофия мышц;
- сухость кожи;
- снижение выводимости и яйценоскости у кур;
- замершие эмбрионы с «булавовидными» пуховыми перьями;
- у индеек дерматит (воспаление кожи) в стопах и голнях, а также инкрустации в уголках рта [47].

Витамин С (аскорбиновая кислота) обладает антиоксидантными свойствами. Данный витамин тормозит перекисное окисление липидов, снижает уровень проканцерогенов и канцерогенов. Он обладает способностью повышать жизнедеятельность макрофагов и стимулировать их функцию. У него выявлены антиканцерогенные свойства. Кроме того, аскорбиновая кислота обладает иммуномодулирующим действием [261].

Витамин С обладает высокой антиоксидантной активностью. Особенно в отношении свободных радикалов. Он обладает способностью восстанавливать клетку, разрушенную действием различных ксенобиотиков [186]. Установлено его свойство быть посредником передачи импульсов к клеткам организма [316].

Растительные производные убихинон, кверцетин, полифенольные соединения, катехины, хлорофиллы, пигментные комплексы, гликозиды, эфирные масла, биофлавоноиды, сложные эфиры галловой кислоты, тиоловые соединения [2, 81]. Установлено положительное влияние антиоксидантов на качество мяса сельскохозяйственной птицы и длительность его хранения, т.к. окислительные реакции проявляются на каждом из этапов пищевой цепи: от выращивания животного до готового продукта. Характер и степень этих

последствий зависят от стадии между «животным и готовой продукцией», на которой вызвано окислительное повреждение, и затронутое реакциями окисления. Окислительные процессы отрицательно влияют на рост животных, продуктивность и качество пищи. Окисление липидов было признано серьезной угрозой для качества переработанных продуктов птицеводства [269].

Появление предубойного стресса у бройлеров приводит к образованию мышц с высокой восприимчивостью к окислению липидов, карбонилированию белков и различным физиологическим нарушениям. Кормление птицы рационами с высоким содержанием окисленного масла увеличивает окисление липидов и снижает активность ферментов антиоксидантной защиты тканей [223, 269].

Качество конечного продукта зависит от большого количества факторов, некоторые из которых связаны с сельскохозяйственным фоном (кормление животных, микроклимат и т. д.). Тот факт, что домашние животные и человек имеют одни и те же фундаментальные биологические и метаболические пути, подтверждает тот факт, что благополучие животных (снижение окислительного стресса за счет качественного кормления) также может принести пользу конечному потребителю.

Считается, что окисление липидов приводит к порче готовой животноводческой продукции [293]. Поэтому применение антиоксидантов может увеличить срок хранения мяса и мясопродуктов. Проведёнными исследованиями выявлено положительное влияние на организм человека употребляемых мясных продуктов, в которых был снижен уровень липидного окисления, что проявлялось снижением хронических заболеваний и повышением жизненных сил [185].

Мясо птицы обычно подвергается порче при хранении по двум основным причинам: ухудшение химического состава или рост микробной популяции. Липиды являются важным компонентом мяса и способствуют желаемым органолептическим характеристикам мяса. Липиды улучшают вкусовые и ароматические качества мяса, повышают нежность и сочность. Однако принято считать, что окисление липидов является основным процессом, ответственным за

ухудшение качества мяса при хранении. Многие растительные экстракты, применяемые птице, действуют как мощные антиоксиданты, изменяя качество и безопасность куриного мяса; снижение уровня холестерина и замедление процессов окисления липидов [43].

Были проведены исследования по оценке эффективности природных антиоксидантов (розмарина, мелкой красной фасоли, семян подсолнечника и экстрактов имбиря) по сравнению с синтетическим антиоксидантом по влиянию на качество мяса птицы. Результаты показывают, что природные антиоксиданты могут обладать способностью ингибировать окисление липидов и улучшать качество мяса [255, 281].

В экспериментах на животных было доказано влияние кормов, содержащих антиоксиданты, на длительность хранения и качество животноводческой продукции вплоть до её реализации. Антиоксиданты, применяемые в рационах животных, оказывали влияние на мышечную ткань, которая не подвергалась окислению в послеубойный период [267]. Степень окисления липидов вызывает внешние изменения мяса и снижение питательной ценности [182]. В результате чего ухудшаются органолептические показатели: цвета, запаха консистенции мышечной ткани [324]. Следует отметить, что применение животным витамина Е в течение всего периода выращивания, улучшает качество продукции [258, 334, 336].

Данные изменения можно объяснить антиоксидантным действием этого витамина, который поступая в организм, депонируется в мышечной ткани, оказывая положительный эффект на сырьё и готовые продукты [165]. Одним из сильных антиоксидантов является также и вербаскозид. Он представляет собой фенилэтаноидный гликозид, широко распространенный в растительном мире, который обладает несколькими биологическими свойствами, включая противовоспалительные, противоопухолевые, ранозаживляющие, нейропротекторные и противомикробные свойства. Вербаскозид также обладает мощной антиоксидантной активностью. Окислительное повреждение тканей и клеточных компонентов является важной причиной заболеваний, связанных с

благополучием и продуктивностью скота и птицы [148, 284, 170].

В послеубойный период в мясе проходят сложные аутолитические процессы, которые приводят к его созреванию. Однако при длительном хранении происходит дальнейший глубокий аутолиз, что приводит к порче продукта, что приводит к разрушению витаминов, лизису белков и липидов, ухудшаются органолептические показатели [201].

В настоящее время безопасность животноводческой продукции является важным критерием для её потребителей [152]. Экспериментальными исследованиями установлено, что применение антиоксидантов увеличивают срок годности продукции за счёт снижения гидролиза липидов, уменьшения скорость окисления и стабилизации свободных радикалов [245].

Следует обратить внимание, что синтетические антиоксиданты, несмотря на свою эффективность в ингибировании окисления, запрещены во многих странах, поскольку использование их приводит к отрицательному воздействию на здоровье человека [124, 311, 320].

Необходимо отметить, что неконтролируемое применение животным антибиотиков привело к появлению новых штаммов патогенных микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам. Помимо того, что антибиотики не оказывают фармакологический эффект, они угнетают иммунную систему организма, что негативно сказывается на качестве животноводческой продукции.

Поэтому, для получения безопасной и экологически чистой продукции необходимо исключить бессистемное применение антибиотиков, а применять альтернативные препараты, способствующие повышению сохранности, продуктивности, положительно влияющих на качество получаемой продукции [162, 22], к которым, в том числе принадлежат и антиоксиданты [306].

В результате неблагоприятного действия окисления происходит накопление отрицательных органолептических факторов – изменение цвета, запаха, консистенции, что в итоге приводит к развитию гнилостных микроорганизмов и браковке продукции.

Таким образом, выбор антиоксидантов для удлинения сроков хранения

животноводческой продукции природного происхождения является актуальным направлением современной науки. В ходе антиоксидантной защиты удаляются промежуточные радикалы и поврежденные молекулы, а в клетках активизируется синтез защитных молекул [329, 331, 333].

Считается, что препараты растительного происхождения содержат в своём составе большое количество антиоксидантов. Поэтому их применение животным позволит достичь эффекта относительно улучшения физиологического состояния животных и положительного влияния на качество продукции.

Многие растения содержат в своём составе большое количество антиоксидантов, в их составе обнаруживают фенольные соединения и флаваноиды, которые способствуют профилактике заболеваний, вызванных окислительным стрессом, в результате чего образуются свободные радикалы, которые являются ингибиторами патогенной микрофлоры. Следует отметить, что введение в рационы животных природных антиоксидантов способствует увеличению приростов и сохранности животных, что приводит к уменьшению применения им антибактериальных препаратов.

2.1.3 Роль ферментов в рационах сельскохозяйственной птицы

Птице требуются углеводы, жиры, белок, витамины, минералы и вода. Большинство питательных веществ обеспечивают как энергию (в виде углеводов или жиров), так и белок. Корма обычно классифицируются как источник энергии или белка. Жиры и масла не содержат белка. Энергия и белок более эффективны, если они доступны в правильном соотношении. Избыток белка используется в качестве энергии с повышенным выведением отходов. Но однако как действуют ферменты и взаимодействуют между животным, микрофлорой хозяина и компонентами корма до сих пор до конца не установлено [89].

Растущие цыплята должны иметь 16-24% белка; при выращивании индюков потребуется 24-28% белка; для яйценоскости 15-17% белка; для поддержания (без

роста или производства) 10-12% белка. Самая высокая потребность в белке приходится на первые 2-3 недели жизни у цыплят- бройлеров. Уровень белка может быть ниже, если все незаменимые аминокислоты присутствуют на должном уровне. Уровень витаминов и минералов увеличивается при откорме птицы и для повышения яйценоскости. Более быстрый рост требует большего количества витаминов и минералов и ферментов [169, 136].

Использование ферментов во всем мире

Оценивая использования ферментов в рационах домашней птицы установлено, что примерно в 65% рационов основаны на зерновых кормах, при этом используется ферментативный продукт, разрушающий клеточную стенку. Использование ферментов в кормлении сельскохозяйственной птицы не является новшеством, так как было проведено множество исследований на эту тему [34,136]. Но однако как действуют ферменты и взаимодействуют между животным, микрофлорой хозяина и компонентами корма до сих пор до конца не установлено [89].

Географически использование ферментов, разлагающих клеточную стенку, более сконцентрировано в регионах, где злаки, содержащие некрахмалистые полисахариды вводятся в качестве основных источников энергии в рационах птицы (Европа, Канада, Австралия и Новая Зеландия). Это может быть не так насущно для регионов, где цена на кукурузу равна таким продуктам, как пшеница (например, США, Южная Америка и Юго-Восточная Азия). По этой причине ферменты в основном производятся европейскими странами.

Действие ферментов на организм птицы

Ферменты вырабатываются живыми организмами в качестве природных катализаторов, которые ускоряют биохимические реакции в организме, включая одноклеточные, растения, насекомых и животных. На сегодняшний день обнаружено более 3000 различных ферментов. Ферменты основаны на белках и образуют аминокислотные цепи с пептидной связью. Ферменты, присоединяясь к субстрату, ускоряют или облегчают реакции и уменьшают энергию активации для запуска реакции. В результате количество прогрессирующих реакций

увеличивается.

Активность ферментов зависит от его трехмерной формы и положения аминокислот внутри молекулы, что обуславливает каталитические свойства фермента. Условия, которые приводят к значительным изменениям в структуре ферментов, часто приводят к снижению активности. В результате ферменты очень чувствительны к условиям окружающей среды, в которых они функционируют, и при оптимальных температурах и рН они имеют наилучшие результаты [35, 36].

В процессе развития птицеводства будет повышаться себестоимость кормов, а рентабельность будет зависеть от относительной стоимости и питательности рациона. Часто ограничивающим фактором при составлении рациона является способность птицы переваривать различные части пищи, особенно сырую клетчатку. Несмотря на текущие исследования, потенциальная питательная ценность кормов для животных не достигла своего полного потенциала. Поэтому основной причиной использования ферментов в кормлении птицы является повышение питательности рациона. Таким образом, добавляя фермент в корм, улучшается процесс пищеварения и, таким образом, повышается эффективность кормления. По большей части применение ферментов оправдано при кормлении птицы [221, 223].

Обоснование целесообразности применения ферментов:

- Повышение доступности крахмала, белков и минералов, заключенных в клеточные стенки и недоступных для эндогенных ферментов, или сложных антипитательных агентов, внутренние ферменты которых не способны их переваривать;
- Наличие антипитательных веществ, содержащихся в компонентах корма, которые не перевариваются внутренними ферментами птицы, в результате чего нарушается естественный процесс пищеварения и уменьшается использование питательных веществ корма;
- Разрыв определенных химических связей, которые не перевариваются внутренними ферментами, тем самым давая птице больше питательных веществ;

- Уменьшение вариации питательной ценности комбикорма и повышение ценности его ингредиентов;
- Увеличение выработки эндогенных ферментов организмом молодняка сельскохозяйственной птицы [37, 121].

Крахмал, белки и липиды легко разлагаются в пищеварительной системе птицы, в то время как основные части растворимых и нерастворимых некрахмалистых полисахаридов остаются нетронутыми из-за отсутствия подходящих ферментов. Предполагается, что положительные эффекты, достигаемые при добавлении в рационы экзогенных ферментов, вызваны несколькими механизмами. Во-первых, антипитательные эффекты злаков, таких как ячмень, пшеница, рожь, овес и тритикале, связаны с повышенной вязкостью кишечника, вызванной растворимыми β -глюканами и арабиноксиланами, присутствующими в этих злаках. Эти проблемы преодолеваются с помощью пищевых добавок β -глюканазы и ксиланазы. Предполагается, что способность β -глюканаз и ксиланаз разрушать клеточные стенки растений приводит к высвобождению питательных веществ из эндосперма зерна [34, 36].

Другим механизмом, который оказывает положительное влияние на питательную ценность кормов, является пребиотический эффект ферментов, достигаемый за счет производства и высвобождения олигосахаридов. Они образуются во время деградации углеводов клеточной стенки дополнительными ферментами. В желудочно-кишечном тракте олигосахариды, полученные в результате переваривания клеточной стенки растений при помощи пищеварительных ферментов, достигают толстой кишки, где происходит рост полезных микроорганизмов. Поэтому комбинации различных ферментов могут улучшить производительность птицеводческой отрасли [63].

Некрахмальные полисахариды

Крахмал - это уникальный полисахарид, содержащийся во многих продуктах питания. Содержание крахмала в различных источниках пищи и даже в продукте питания различно в зависимости от сорта растений, региона, климатических и сельскохозяйственных условий. Также гранулы крахмала различаются по размеру,

форме и составу в зависимости от вида и сорта растений и даже возраста клеток эндосперма.

Некрахмальные полисахариды (НПС) представляют собой гетерогенную группу соединений, обладающих уникальными физико-химическими свойствами, которые различаются по степени растворения воды, размеру и структуре и не перевариваются желудочно-кишечным трактом птиц. По этой причине их питательные эффекты у птицы разнообразны и, в некоторых случаях, обширны. В последние годы большое внимание уделяется соединениям клетчатки в рационах птицы. Это внимание возросло после того, как были обнаружены растворимые некрахмальные полисахариды, которые оказывают антипитательное действие на переваривание и усвоение питательных веществ [112, 119].

Основным фактором, влияющим на пищевую ценность злаков, является наличие в их химическом составе таких полисахаридов, как целлюлоза, лигнин, гемицеллюлоза, пентозаны и бета-глюканы. Эти углеводы обозначаются как некрахмальные полисахариды плюс лигнин, которые в большинстве случаев эквивалентны старому термину «сырая» клетчатка. Обычно в рационе птицы количество лигнина очень низкое, целлюлоза является наиболее распространенным полимером в растительном ряду и образует основание клеточной стенки. Это полимерное соединение глюкозы, в котором молекулы глюкозы связаны связями β (4-1), которые могут достигать до 10 000 единиц. Полисахарид гемицеллюлозы представляет собой клеточную стенку, которая в значительной степени связана с целлюлозой. Гемицеллюлозы в основном состоят из глюкозы, галактозы, маннозы, ксилозы и арабинозы и, вероятно, соединений урановой кислоты [134, 98, 99].

Наиболее важными из них являются ксиланы, и наиболее распространенными из них являются злаки арабиноксилан. Одним из других слабоусвояемых полисахаридов является β -глюкан, который, хотя и содержится в большинстве злаков, более распространен в ячмене и ржи [97, 82].

Большинство некрахмальных полисахаридов находятся в клеточной стенке, и они сами по себе или присоединены к белкам или лигнину. Фактически,

растворимость некрахмальных полисахаридов является их основным антипитательным свойством. В зависимости от их связи с другими соединениями она сильно отличается. Большинство некрахмальных полисахаридов образуют липкий раствор, который отрицательно влияет на усвояемость, а также на взаимодействие между субстратами и эндогенными ферментами. Некоторые некрахмальные полисахариды, такие как пектин, имеют трехмерную структуру и могут образовывать сложное соединение с некоторыми ионами металлов [314].

Различные кормовые ингредиенты различаются не только по количеству растворимых и нерастворимых некрахмальных полисахаридов, но и по физическому и химическому составу некрахмальных полисахаридов.

Считается, что некрахмальные полисахариды могут использоваться в качестве антипитательных агентов и оказывают сильное влияние на переваривание и усвоение других питательных веществ. Их наличие в некоторых пищевых продуктах, таких как ячмень, рожь, пшеница и тритикале, в рационе птицы приводит к отставанию в росте и развитии птицы. Хотя многие соединения, которые присутствуют в составе некрахмальных полисахаридов, можно использовать в кормлении домашней птицы. К таким соединениям относятся β - глюкан в ячмене и ржи и арабиноксиланы в пшенице и тритикале [242, 300].

Содержание НПС в злаках очень широкое. Факторами, влияющими на это разнообразие, в основном являются сорт и регион выращивания. Нерастворимая клетчатка может влиять на время прохождения через кишечник, моторику кишечника, а также может препятствовать способности эндогенных ферментов получать доступ к своим соответствующим субстратам. Нерастворимые клетчатка не вызывают вязкости, но эти компоненты клеточной стенки могут инкапсулировать питательные вещества внутри неповрежденных клеточных стенок. Соответственно, чем мельче помол или размер частиц, тем больше этих инкапсулированных питательных веществ уже может быть высвобождено. Другим способом устранения неповрежденных клеточных стенок является добавление в корм ксиланазы, которая способствует эндогенным ферментам получить доступ к

ранее «скрытым» питательным веществам [158, 198].

Механизм действия может быть связан со способностью нерастворимой клетчатки «связывать» или «удерживать» воду, тем самым влияя на объем кишечника (физическое наполнение) и потенциальную подвижность. Некоторые считают, что пшеничные отруби или рисовые отруби, возможно, полезны для организма, хотя это, как правило, не является причиной использования в рационах домашней птицы [185, 187].

Тесты *in vitro* на водосвязывающую и водоудерживающую способность различных кормовых ингредиентов выявили различия между основными кормами. В целом, было обнаружено, что кукуруза обладает более низкой водоудерживающей способностью, чем соевый шрот или другие белковые корма, тогда как картофельные хлопья обладают самой высокой водоудерживающей способностью. Все ингредиенты, за исключением травяной муки и подсолнечного шрота, отреагировали снижением водоудерживающей способности более чем на 10% при добавлении продукта карбогидразы/протеазы в тестовую систему *in vitro*. Установлено, что по мере увеличения размера частиц комбикорма с 1 мм до 0,25 мм наблюдалось снижение как водосвязывающей, так и водоудерживающей способности пшеничных отрубей. Кроме того, если смесь ксиланазы и β -глюканызы была применена к пшеничным отрубям, было отмечено линейное снижение водосвязывающей и водоудерживающей способности с увеличением включения фермента [179, 213].

Поскольку приток питательных веществ к ворсинкам на стенке кишечника зависит от моторики кишечника и соответствующего конвективного движения воды и питательных веществ, нерастворимая клетчатка может влиять на потребление корма, усвоение питательных веществ и, в конечном итоге, продуктивность птицы. Таким образом, ферменты действуют так, чтобы смягчить отрицательное действие связанной воды и водоудерживающие эффекты нерастворимой клетчатки в желудочно-кишечном тракте, что, в свою очередь, помогает сократить время прохождения питательных веществ [301].

Негативное влияние НПС на питание птицы

Обычно негативные эффекты растворимых некрахмальных полисахаридов более тесно связаны с их полимерами и липкой природой, которая зависит от размера и молекулярной структуры полимера. Из-за вязкой природы этих полисахаридов, их воздействия на желудочно-кишечный тракт и их взаимодействия с кишечными микроорганизмами вызывали морфологические и физиологические изменения в желудочно-кишечном тракте и приводили к изменениям в скорости переваривания и всасывания питательных веществ [300].

Влияние НПС на продуктивность птицы

Выводы исследователей подтверждают негативное влияние растворимых некрахмальных полисахаридов на продуктивность цыплят-бройлеров. Усвояемость некрахмальных полисахаридов ограничена из-за недостатка пищеварительных ферментов в желудочно-кишечном тракте птицы. Эти соединения снижают доступность питательных веществ для переваривания и всасывания из-за повышенной вязкости содержания ЖКТ [314].

Считается, что при таких условиях увеличивается размер слоя слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предотвращается активность ферментов, препятствуя их попаданию в желудочно-кишечный тракт, задерживая смешивание компонентов корма с ферментами и солями желчных кислот, предотвращая связывание ферментов с субстратом и уменьшая реакцию между ферментом и субстратом [97].

Увеличение относительной массы органов желудочно-кишечного тракта является одним из других признаков, наблюдаемых при повышенной концентрации некрахмальных полисахаридов в рационе. Увеличение количества некрахмальных полисахаридов в рационе вызывало увеличение относительной массы органов пищеварения и поджелудочной железы [235, 242].

Это увеличение происходит в ответ на изменения среды желудочно-кишечного тракта и находится под влиянием некрахмальных полисахаридов и повышенной стимуляции его секреторной активности. Кроме того, повышается количество используемого белка для увеличения слизистого слоя желудочно-

кишечного тракта, тем самым также влияя на показатели роста организма.

Фитат

Фитиновая кислота давно известна как антинутриент из-за присутствия связанного фосфора в ее структуре, а также из-за ее способности связывать ингредиенты корма или изменять секрецию эндогенных. Высокие уровни фитатов снижали вес цыплят, а также усвояемость питательных веществ. Плюс высокий уровень фитата снижал активность дисахаридаз и $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ азы в двенадцатиперстной кишке [307].

Механизм действия фитата в увеличении эндогенной потери питательных веществ стал более ясным за последние пять лет, что помогает объяснить, почему фитаза может влиять на питательные вещества, отличные от тех, которые могут быть непосредственно связаны с фитатом. Кроме того, новые исследования показывают, что добавление фитазы к питательным рационам способствует увеличению количества лимфоцитов, а также антител в сыворотках и слизистой оболочке цыплят-бройлеров [307, 309].

В целом, следует понимать, что чем выше уровень фитата в рационе, тем больше вероятность того, что фитат вызовет проблемы с пищеварением и потенциально увеличит затраты на поддержание пищеварения. Использование фитазы помогает смягчить проблемы с этим субстратом и, как известно, обеспечивает экономию затрат на корма за счет меньшего включения неорганического фосфора. Тем не менее, следует учитывать, что корма с более высоким содержанием фитатов имеют больший потенциал для негативных эффектов этого субстрата, поэтому может быть полезно рассмотреть более высокое включение фитазы на тонну корма, чтобы помочь смягчить эти эффекты.

Крахмал

Крахмал является самым легким из углеводов для переваривания, но не полностью используется птицей в подвздошной кишке. Считается, что от 11 до 18% крахмала может быть непереваренным в подвздошной кишке у цыплят 4-21- дневного возраста. Однако кристаллическая структура, соотношение

компонентов амилазы и амилопектина, связывание с белками, инкапсуляция клеточной стенки или даже желатинизация могут влиять на то, насколько эффективно крахмал переваривается птицей. Отмечены явные различия в скорости и степени переваривания крахмала для различных кормовых ингредиентов.

В побочных продуктах зерновых культур содержание крахмала часто сильно варьирует и может различаться по качеству. В побочных продуктах хлебобулочных изделий производитель должен следить за тем, чтобы уже приготовленные продукты, содержащие крахмал, не удалялись во время процесса приготовления. Частично переработанные продукты будут анализироваться на лизин, но не будут полностью биодоступны как лизин. Аминокислота лизин имеет две аминокислотные группы, которые могут быть реакционноспособными, тогда как другие аминокислоты, кроме пролина, имеют одну аминокислотную группу [319, 321].

Пищевые добавки экзогенных ферментов

В последние годы добавление экзогенного фермента в рацион птицы расширилось. Подсчитано, что около 65% рационов птицы содержат ферменты. Экзогенные ферменты, содержащие ксиланазу, добавляют в рацион для улучшения роста и эффективности кормления цыплят-бройлеров, которым применяют рационы на основе пшеницы. Существует много исследований антипитательных свойств углеводов клеточной стенки в злаках (таких как рожь, пшеница и тритикале, в основном содержащие арабиноксилан; ячмень и овес, в основном содержащие β - глюкан) и методах снижения их негативных эффектов [11, 311, 315, 317].

Одним из ограничений жвачных животных в процессах пищеварения и приема кормов является отсутствие выработки ферментов, влияющих на переваривание углеводов клеточной стенки в желудочно-кишечном тракте. Большая часть клеточных углеводов кормов, таких как пшеница, ячмень, рожь и тритикале, являются растворимыми и нерастворимыми бета-глюканом и арабиноксиланом. Нерастворимые углеводы препятствуют усвояемости питательных веществ, окончательно снижая продуктивность птицы.

Количество углеводов клеточной стенки, которые содержатся в этих злаках, может значительно варьироваться в зависимости от вида, сорта, погодных условий культивируемого региона и агрономических условий. Это, в свою очередь, подразумевает, что пищевая ценность кормов может быть самой разной. Использование аддитивных ферментов, таких как ксиланаза для арабиноксилана и β -глюканаза, для расщепления β -глюкана может уменьшить это разнообразие и разницу в питательной ценности кормов и улучшить продуктивность птицы [38]. Ферментные добавки в основном используются для устранения антипитательных эффектов кормов, таких как ячмень, пшеница, овес и тритикале. Многие исследователи изучали благотворное влияние добавления экзогенных ферментов в богатые некрахмальными полисахаридами рационы [4, 133].

Эти ферменты способны снижать вязкость кишечного содержимого за счет разложения некрахмальных полисахаридов и, таким образом, повышать усвояемость и усвоение питательных веществ [23]. Исследования показали, что побочные эффекты растворимых арабиноксиланов могут быть устранены путем их гидролиза за счет активности ксиланазы [119].

Добавление ферментных добавок, содержащих ксиланазу, в рацион цыплят-бройлеров на основе пшеницы приводит к разложению арабиноксилана на низкомолекулярные соединения, снижая вязкость кишечника и, следовательно, улучшая пищеварение и усвоение питательных веществ [51]. Установлено, что добавление ферментов, содержащих β -глюканазу и пентозаны, в рацион цыплят-бройлеров, содержащих тритикале, значительно улучшило рост и эффективность кормления. [60, 178].

Добавление ферментов арабиноксиланазы в рационы бройлеров на основе ржи значительно улучшило скорость роста и коэффициент конверсии корма. Добавление дополнительных уровней ферментативной активности β -глюканазы и арабиноксиланазы (0,19, 0,22, 0,44 и 0,88 г/кг) в рацион на основе пшеницы и ржи увеличило массу бройлеров до 27% и повысило эффективность кормления до 10%. Сообщалось, что добавление экзогенных ферментов в рационы на основе пшеницы повысило эффективность кормления на 25% у цыплят-бройлеров в

возрасте от 3 до 4 недель [307, 309].

Механизм действия ферментов

Было проведено много дискуссий о том, как ферменты экзогенных углеводов улучшают продуктивность птицы. Сообщалось, что добавки экзогенных ферментов (ксиланаза и β -глюканаза) значительно влияют на производительность роста бройлеров и снижают антинутриентные эффекты высоких уровней (40%) тритикале в рационе цыплят-бройлеров. Низкие показатели роста птиц, получавших рацион с высоким (40%) уровнем тритикале, могут быть связаны с более низкой усвояемостью питательных веществ или более высокими антинутриентными факторами в тритикале по сравнению с кукурузой. [58, 72].

На повышение продуктивности при недостаточном использовании экзогенных ферментов в рационе птицы влияет питательная ценность сахаров, выделяемых из клеточной стенки растений. Фактически, основными субстратами, которые разлагаются этими ферментами, являются антипитательные вещества или вещества, снижающие пищеварительные процессы и всасывание. Антипитательные эффекты некрахмальных полисахаридов, снижающих усвояемость питательных веществ, можно регулировать, добавляя в рацион экзогенные разлагаемые углеводы [83, 329, 331].

Снижение вязкости содержимого желудочно-кишечного тракта.

Было проведено много исследований вязкости содержимого желудочно-кишечного тракта и его влияния на переваривание и усвоение питательных веществ. В клеточной стенке эндосперма многих злаков присутствуют структурные углеводы (арабиноксилан в пшенице, ржи и тритикале, β -глюкан в ячмене и овсе), которые имеют высокую молекулярную массу и растворимы в тонком кишечнике птицы. Благодаря этому свойству содержимое кишечника становится растворимым, что препятствует свободному перемещению других веществ.

Антипитательные эффекты арабиноксилана связаны с его полимерной природой и адгезионными свойствами. Вязкость кишечного содержимого

увеличивается за счет увеличения количества растворимых некрахмальных полисахаридов [71, 99].

Ферменты способны разлагать липкие полимеры, поэтому обогащение ими рационов на основе зерновых культур с добавленной вязкостью может быть полезным. Исследования подтверждают, что пищевые добавки ферментов за счет разложения β -глюкана и арабиноксилана повышают питательную ценность ячменя, ржи, тритикале и пшеницы в рационе птицы и снижают адгезию содержащегося в желудочно-кишечном тракте. Сообщается, что вязкость химуса подвздошной кишки значительно увеличивалась с увеличением уровня тритикале до 30 и 40%. Добавление ферментов в рационы вызывало снижение относительного веса поджелудочной железы и вязкости подвздошной кишки [123, 134]. При добавлении ферментных добавок ксиланазы в рационы цыплят-бройлеров происходило повышение усвояемости питательных веществ (крахмала, белка и жира) [112].

Значительное улучшение продуктивности птиц, получавших рацион на основе ячменя или ржи с добавлением β -глюканазы или аргининосиланазы, обусловлено не только полным гидролизом полисахаридов и абсорбцией свободных сахаров, но главным образом за счет превращения полисахаридов в мелкие полимеры и снижения вязкости желудочно-кишечного тракта. Поскольку пищеварение является динамическим процессом и опирается на высвобождение ферментов, субстратов из сельскохозяйственных культур, без сомнения, любое вмешательство в свободное движение молекул снижает общую эффективность этого процесса. Лабораторные исследования показали, что в растворе с высокой вязкостью снижается выделение сахаров и солей. Хорошо проиллюстрирована взаимосвязь между вязкостью кишечного содержания, молекулярной массой некрахмальных полисахаридов и продуктивностью птицы, которых кормили рожью [129, 62, 23].

Ряд исследований показал, что наибольшее негативное влияние на вязкость кишечного содержимого оказывает скорость пищеварения и всасывание липидов среди различных питательных веществ. Эта потеря усвояемости и абсорбции

больше присуще для насыщенных жиров. переваримость жира у птиц, получавших рожь с добавлением животного жира, была ниже, чем у птиц, получавших растительное масло [34, 35].

Снижение усвояемости липидов из-за повышенной вязкости кишечного содержания происходит не только за счет уменьшения диффузии, но и за последующим перевариванием и поглощением жиров, важно, чтобы в липидные частицы были введены мицеллы. Очевидно, что при увеличении вязкости водной фазы образование мицелл сильно снижается. Несколько исследований подтвердили, что снижение вязкости с помощью пищевых добавок с соответствующими ферментами увеличивает усвояемость жира больше, чем другие вещества [20].

Разрушение капсулы клеточной стенки

Одним из ограничений птицы в переваривании кормов является отсутствие выработки ферментов, влияющих на переваривание клетчатки. Таким образом, клеточные стенки злаков блокируют пищеварительные ферменты и питательные вещества, содержащиеся в клетках, и вызывают остановку или задержку переваривания питательных веществ в тонком кишечнике. Добавляя фермент с внешним источником, можно разрушить клеточную стенку и улучшить усвоение питательных веществ.

Олигосахариды, полученные в результате переваривания клеточной стенки, под действием пищеварительных ферментов, могут достигать толстой кишки. Исследования на мышах показали, что с увеличением ферментации в толстой кишке концентрация глюкагона увеличивалась, что, в свою очередь, приводило к снижению концентрации гастрина [219].

Таким образом, гипотеза о разрушении клеточной стенки, хотя и не затрагивается непосредственно экзогенным ферментом, может играть существенную роль через непрямой механизм. Конечным результатом использования ферментов является то, что содержимое клетки в большей степени подвержено эндогенной ферментативной активности [18, 55].

Измененная микрофлора кишечника

Дополнительные ферменты, используемые для деградации НПС, вызывали изменение кишечной микробной флоры в подвздошной и слепой кишках. Экзогенные ферменты улучшали усвояемость питательных веществ, устраняя некоторые ограничения пищеварения и абсорбции, тем самым уменьшая количество микробных ферментируемых веществ в толстой кишке. Снижение вязкости содержимого тонкой кишки за счет добавления экзогенного фермента не только увеличивает скорость переваривания питательных веществ, но и уменьшает субстрат для роста кишечных микроорганизмов. Некоторые исследователи рассматривали в связи с этим непрерывные изменения в популяции пищеварительных микроорганизмов [83, 176].

Другим механизмом, оказывающим положительное влияние на микрофлору, является пребиотический эффект, достигаемый за счет производства и высвобождения олигосахаридов. Они образуются во время деградации углеводов клеточной стенки дополнительными ферментами. В желудочно-кишечном тракте олигосахариды, полученные в результате переваривания клеточной стенки растений под действием пищеварительных ферментов, достигают толстой кишки и поддерживают пролиферацию полезных микроорганизмов. Сообщаемые о благотворном влиянии *Bifidobacterium* на здоровье человека включают следующие три аспекта: подавление активности гнилостных бактерий и предотвращение образования таких продуктов, как токсичные амины; подавление пролиферации патогенных бактерий за счет продукции короткоцепочечных органических кислот, приводящих к снижению рН в желудочно-кишечном тракте [55, 93].

Как тонкий, так и толстый кишечник обычно населены полезными организмами (бактериями, дрожжами и т. д.), называемыми микрофлорой (*микро* означает «маленький», а *флора* означает «растения»). Эта микрофлора помогает пищеварению.

Когда цыплята вылупляются, их пищеварительный тракт практически стерилен. Если цыпленок выращен наседкой, он получает полезную микрофлору,

потребляя часть фекалий своей матери. При искусственном насиживании и насиживании у птенцов такой возможности нет. В таких ситуациях производители могут обеспечить цыплят пробиотиками, которые являются препаратами, содержащими полезную микрофлору, которая обычно обитает в пищеварительном тракте курицы. Благодаря пробиотикам цыплята получают полезные бактерии, необходимые им для борьбы с инфекцией патогенными бактериями, такими как сальмонелла.

Кишечное заболевание у цыплят обычно возникает, когда нарушается баланс нормальной микрофлоры, то есть нормальная микрофлора переполнена слишком большим количеством чужеродных организмов. Результатом является энтерит или воспаление кишечника. Энтерит вызывает симптомы, которые включают диарею, повышенную жажду, обезвоживание, потерю аппетита, слабость и потерю веса или медленный рост. Повреждение кишечного тракта обычно называется некротическим энтеритом [1, 151, 179].

Факторы, влияющие на реакцию углеводов

Некоторые из факторов, которые могут иметь противоположные эффекты с углеводными реакциями, заключаются в следующем;

- Высококачественные рационы требуют небольшого количества ферментативных добавок;
- С увеличением возраста птицы увеличивается популяция микрофлоры кишечника. Из-за секреции углеводных ферментов микробами вязкость содержимого кишечника снижается с возрастом [91];
- Любой фактор, изменяющий микрофлору кишечника, может повлиять на результаты, полученные от приема пищевых ферментов. Эти перекрестные эффекты могут быть нейтральными, отрицательными или положительными [123, 63, 64].

2.1.4 Основные заболевания печени сельскохозяйственной птицы

Печень является крупнейшей основной железой и важным метаболическим органом. Она выполняет множество важных и сложных физиологических функций, включая обмен веществ, выведение, детоксикацию и выработку различных факторов свертывания крови. Повреждение печени домашней птицы является распространенным заболеванием. Существует множество причин заболеваний, включая кормовые факторы, инфекционные и инвазионные болезни, отравления [47, 73].

Печень отвечает за поддержание многих гомеостатических и физиологических функций. Размер печени определяется как генетическими факторами, так и скоростью биохимической активности для поддержания оптимальной функциональной массы. Это система органов, способная быстро реагировать на различные вредные раздражители. После потери гепатоцитов из-за таких раздражителей, как преходящий токсический инсульт, инфекция или частичная гепатэктомия, печень быстро восстанавливается до оптимальной массы для поддержания нормальной функции [80].

Она расщепляет яды в организме, а также лекарства и анестетики. Печень работает вместе с поджелудочной железой, чтобы поддерживать уровень сахара в крови на нормальном уровне. Она также накапливает железо для кроветворения и помогает в расщеплении старых эритроцитов, вырабатывает желчь, которая способствует перевариванию жиров, и образует факторы свертывания крови [87].

Печень также вырабатывает белки крови, такие как альбумины, которые помогают поддерживать кровь определенной густоты. Но печень является одним из немногих органов, которые обладают способностью к регенерации до тех пор, пока повреждение не вызывает значительных изменений [116]. Другие органы, такие как почки и сердце, не обладают такой способностью, поэтому почечная и сердечная недостаточность так распространены у старых животных.

Функции печени сложны и разнообразны, включая эндокринную и экзокринную активность, обмен веществ, конъюгацию, детоксикацию и кроветворение в раннем эмбриональном и внутриутробном развитии [215, 217].

Печень постоянно подвергается воздействию всех поступивших в организм веществ, всасываемых через кишечный тракт через воротную вену и системно через артериальное кровоснабжение. Основной функцией печени при токсикологической патологии является биотрансформация ксенобиотиков, которая приводит к детоксикации веществ, всасываемых в кишечном тракте. Метаболизм ксенобиотиков гепатоцитами может происходить в фазе I (часто серия цитохромоксидазы) и фазе II (часто с образованием водорастворимого глюкуронида) [209, 211, 254, 256]. Печеночные метаболические процессы также могут вызывать косвенную токсичность, образуя электрофильные частицы, способные реагировать с белками, нуклеиновыми кислотами и другими цитоплазматическими органеллами [337, 338]. Внутренние и индуцированные ферменты, ответственные за функцию печени, могут быть неравномерно распределены по всей дольке печени и между различными долями [211, 213].

Наличие фоновых изменений и скрытых болезненных состояний влияет на морфологию печени и желчевыводящих путей, например, ограничение калорий уменьшает гепатоцеллюлярный размер и может затруднить интерпретацию изменений, связанных с тест-анализом [116]. Другими факторами, влияющими на морфологию печени, являются: потеря массы тела, кровотока, прием пищи, сосудистые и гемодинамические изменения, время и продолжительность воздействия, эффекты отмены и функциональная гетерогенность. Функциональная гетерогенность выражается в различиях в метаболизме, снабжении кислородом, b- окислении, метаболизме аминокислот, глюконеогенезе, гликолизе, уреогенезе, липонеогенезе, секреции желчных кислот и билирубина [197].

Гепатоцеллюлярные реакции, клеточная дегенерация, травмы

Функция и структура большинства клеток печени относительно ограничены их генетическими программами метаболизма, дифференцировки и специализации. В то время как клетки паренхимы печени обладают гибкостью, чтобы адаптироваться к изменяющимся физиологическим требованиям с обратимыми функциональными и морфологическими изменениями, достаточный стресс или вредные стимулы могут привести к неспособности поддерживать гомеостаз и

неблагоприятным клеточным адаптациям. Морфологическая реакция на повреждающие раздражители зависит от характера травмы, ее тяжести и продолжительности. Часто при высоких дозах клетки-мишени проходят через последовательность клеточной дегенерации с последующей гибелью клеток, но при более низких дозах дегенеративные изменения не обязательно приводят к гибели клеток. Следовательно, клеточные изменения, которые не приводят к гибели клеток или смерти животного, могут быть названы «адаптивными» изменениями, которые можно рассматривать как неблагоприятные, так и неблагоприятные реакции, в зависимости от характера изменения [197].

Существуют клеточные адаптации, связанные с метаболическими или функциональными изменениями, которые приводят к увеличению клеточных органелл и внутриклеточному накоплению различных эндогенных и экзогенных веществ, но позволяют клетке и животному выживать и часто жить нормально. Подобные изменения могут возникать в печени человека, такие как холестаз, распространенное поражение печени человека после длительной лекарственной терапии. Однако у животных, когда пределы адаптационных реакций превышены или не происходят в ответ на химическое воздействие, происходит необратимое повреждение клеток и клеточная гибель с возможным последующим заболеванием и гибелью [212].

В диагностическом лексиконе дегенерация является неспецифическим диагнозом, который дает ограниченную полезную информацию, если только она не квалифицирована для отражения доминирующих морфологических признаков. Он часто находится на границе между адаптацией с возвращением к нормальной структуре и функции и неспособностью адаптироваться, что приводит к гибели клеток. В клинической медицине дегенеративное заболевание чаще всего относится к хронической слабости, поражающей органы и ткани, которые медленно накапливают повреждения с течением времени. Комбинации различных дегенеративных признаков могут возникать с воспалением и/или некрозом или без них [215].

Гибель клеток (некроз, апоптоз)

В полностью развитом организме гибель клеток является конечным результатом необратимого повреждения клеток. Клеточная гибель в печени проявляется спектром морфологических паттернов, которые могут возникать по отдельности или в комбинациях. Однако есть два основных проявления гибели клеток: некроз и апоптоз. На протяжении десятилетий форма некроза с участием отдельных изолированных гепатоцитов диагностировалась как «некроз одной клетки». Это конкретное изменение в настоящее время рассматривается большинством патологоанатомов как «апоптоз» [246, 197], когда большинство поврежденных клеток имеют типичную апоптотическую морфологию. При условии, что нет сопутствующей воспалительной реакции, эти два термина являются синонимами. Однако, поскольку диагноз «апоптоз» подразумевает определенную последовательность биохимических и морфологических событий и в идеале должен быть подтвержден электронной микроскопией, может быть более разумным диагностировать некроз одной клетки, если нет окончательных доказательств апоптоза, предоставленных электронной микроскопией [262].

Прямое или косвенное повреждение клеток, включая аноксию. Апоптоз (также известный как одноклеточный некроз) может возникать спонтанно в печени, а также может усугубляться или индуцироваться лечением [226].

Апоптоз — это форма генетически контролируемой «запрограммированной гибели клеток». Микроскопически на срезах тканей, апоптоз проявляется в виде плотных эозинофильных усохших клеточных тел с сохранением целостности мембраны, ядерной фрагментацией и цитоплазматическим почкованием, а также без воспалительной реакции. Окончательный диагноз апоптоза может быть поставлен по гистологическим данным и подтвержден отличительными электронно-микроскопическими признаками. Ингибирование апоптоза также играет ключевую роль в процессе канцерогенеза [204]. Хотя апоптоз может наблюдаться спонтанно в печени, некоторые химические вещества могут вызывать прямую стимуляцию проапоптотических путей в гепатоцитах [198, 200, 292, 294]. Апоптоз также может сопровождать связанный с лечением зональный некроз в

печени, особенно в ситуациях, когда может быть эффект, вызванный ксенобиотиками [183, 212].

В то время как апоптоз представляет собой специфическую, генетически запрограммированную форму гибели клеток, не сопровождающуюся воспалительной реакцией, существуют ситуации, когда небольшое количество клеток и даже случайные отдельные клетки, характеризующиеся набуханием клеток, могут подвергаться некрозу без воспалительной реакции. Это представляет собой раннюю стадию обычного некроза, может произойти в течение нескольких часов после воздействия ксенобиотика и не должно диагностироваться как одноклеточный некроз (апоптоз) [338]. Более подходящим диагнозом для этой ситуации является очаговый некроз.

Воспалительные клеточные инфильтраты и воспаление печени (гепатит)

Различные очаговые, мультифокальные и более генерализованные инфильтрации воспалительных клеток часто присутствуют в ткани печени. Изменения варьируются от острого воспалительного клеточного инфильтрата (инфильтратов) или случайных скоплений лимфоцитов / лимфогистиоцитарных клеток / очагов мононуклеарных клеток без связанных изменений соседних гепатоцитов до больших пандобулярных участков отчетливого некроза гепатоцитов, сопровождаемых полиморфноядерными и мононуклеарными (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги) клеточными инфильтратами [226].

«Мононуклеарная клетка» может использоваться, когда существует смесь типов клеток (лимфоцитов; реже макрофагов и плазматических клеток) или тип клеток является мононуклеарным, но не может быть однозначно идентифицирован в окрашивании. Если преобладает тип клеток, то инфильтрат следует классифицировать как лимфоцитарный, плазмоцитарный или гистиоцитарный. Хотя этиологические агенты (например, бактерии, вирусы, паразиты) могут присутствовать, в большинстве исследований по оценке безопасности причины значительного воспаления либо загадочны, либо связаны с конкретным режимом лечения. Воспалительные реакции в печени могут

сопровождаться пролиферацией овальных клеток и фибробластов и склонностью к гепатоцеллюлярным пролиферативным реакциям на замещение утраченной паренхимы [212].

Рекомендуется использовать диагностический термин «воспаление» для печени с осторожностью. Воспаление печени (гепатит) определяется как совокупность изменений, которые представляют собой тяжелую и генерализованную реакцию печени и требуют нескольких диагностических терминов для адекватной характеристики. Этот тип реакции обычно не встречается в обычных исследованиях токсичности на грызунах [225, 226, 227].

Традиционно воспалительные реакции печени классифицируются как острые, подострые, хронические, гранулематозные и так далее. Эти термины в некоторой степени интерпретируют, не имеют точных определений, варьируются в зависимости от продолжительности исследования, обычно не состоят из единственного типа клеток и не имеют исключительных патогномоничных особенностей. Рекомендуется более описательный подход, который может быть квалифицирован распределением поражения или использованием подклассификационных и дискреционных классификаторов [261].

Инфильтрация различных воспалительных клеток, как правило, является реакцией на гибель паренхиматозных клеток с причинами, варьирующимися от инфекционных агентов, воздействия токсикантов, образования токсичных метаболитов и аноксии тканей.

Клинические признаки заболевания печени могут не проявляться до тех пор, пока не разрушится более 70% паренхимы или когда печеночная дисфункция является вторичной по отношению к заболеванию в другой системе органов. Клинические признаки могут варьироваться в зависимости от течения заболевания (острое или хроническое), первичного места повреждения (гепатоцеллюлярного, желчевыводящего) и конкретной причины. Появление признаков печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности часто бывает острым, хотя процесс заболевания печени может быть острым или хроническим [227, 228].

Клинические признаки и тяжесть патологии печени отражают степень нарушения одной или нескольких жизненно важных функций печени. Эти функции включают регуляцию уровня глюкозы в крови; жировой обмен; выработка факторов свертывания крови, альбумина, фибриногена, заменимых аминокислот и других белков плазмы; желчеобразование и выведение; билирубин и холестерина обмен; превращение аммиака в карбамид; метаболизм полипептидов и стероидных гормонов; синтез 25-гидроксиколекальциферола; и метаболизм и/или детоксикация многих лекарств и токсинов [13].

Диагностика

Лабораторные анализы часто выявляют заболевание или дисфункцию печени до того, как произойдет печеночная недостаточность. Биохимические тесты, такие как измерение активности сывороточных ферментов, являются чувствительными индикаторами заболевания печени, однако они не оценивают полностью функцию печени. Динамические биохимические тесты, которые оценивают печеночный клиренс, предоставляют количественную информацию о функции печени, однако, точными считаются гистологические исследования этого органа [17].

Ферменты плазмы или сыворотки

Системные концентрации специфических для печени ферментов, как правило, выше при остром, чем при хроническом заболевании печени.

Активность ферментов может быть в пределах нормы на поздних стадиях подострого или хронического заболевания печени, когда клинически болезнь не проявляется. Активность печеночных ферментов используется для определения наличия заболевания, но не обязательно степени печеночной дисфункции. Величина увеличения активности печеночных ферментов напрямую не коррелирует с прогнозом. Тщательная интерпретация лабораторных показателей в сочетании с клиническими данными имеет важное значение [21].

Последовательные измерения концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови, сорбитолдегидрогеназы (SDH), глутаматдегидрогеназы

(GLDH), лактатдегидрогеназы (LDH), аспаратаминотрансферазы (AST), билирубина и желчных кислот обычно используются для оценки печеночной дисфункции и заболеваний животных. ГГТ связан в первую очередь с микросомальными мембранами в билиарном эпителии и, таким образом, связан с холангитом. Тем не менее, повышение активности ГГТ является общим вторичным по отношению к гепатоцеллюлярному отеку и последующей обструкции желчных канальцев.

Таким образом, повышение активности ГГТ является распространенным чувствительным показателем гепатобилиарного заболевания. Однако они не всегда специфичны только для заболевания желчевыводящих путей. При остром заболевании печени у животных активность ГГТ может продолжать увеличиваться в течение 7–14 дней, несмотря на клиническое улучшение и возвращение к норме других лабораторных тестов. Сообщается, что активность ГГТ в плазме увеличивается в течение нескольких дней после повреждения печени и остается повышенной до терминальной фазы. Хронический фиброз печени является единственным заболеванием печени, при котором аномальное повышение активности ГГТ может не происходить. Активность ГГТ также может повышаться после применения антибиотиков и антигельминтиков [174, 209, 211, 213].

Измерения активности сорбитолдегидрогеназы, аргиназы, орнитинкарбамоилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, GLDH и AST также используются для оценки печеночной дисфункции и заболевания. Аргиназа, SDH и ОСТ являются специфическими для печени ферментами у сельскохозяйственных животных. SDH - это печеночный внутриклеточный фермент, который является наиболее важным показателем активного гепатоцеллюлярного заболевания. Активность этого фермента заметно возрастает после гепатоцеллюлярного повреждения. Умеренное повышение активности SDH может происходить при обструктивных поражениях желудочно-кишечного тракта. Из-за короткого периода полувыведения SDH и LDH измерения уровней их активности полезны для оценки разрешения или прогрессирования инсульта

печени. Редко, в тяжелых случаях печеночной недостаточности, активность SDH может вернуться к норме, несмотря на возможный смертельный исход [217].

Аргиназа и GLDH считаются специфическими для острого заболевания печени, потому что оба имеют высокий уровень активности в ткани печени и короткие периоды полураспада в крови [2011].

АСТ очень чувствителен к заболеваниям печени, но ему не хватает специфичности, потому что высокие уровни активности исходят как от печени, так и от скелетных мышц. Другие источники АСТ включают сердечную мышцу, эритроциты, клетки кишечника и почки. Когда одновременно измеряется активность креатинкиназы (КФК) для исключения заболевания мышц и сыворотка не гемолизируется, повышение активности АСТ и ЛДГ интерпретируется как указание на гепатоцеллюлярное заболевание. Активность АСТ может оставаться повышенной в течение 10 и более дней после острого преходящего инсульта печени. Значения активности АСТ часто являются нормальными при хронических заболеваниях печени. Уровни активности SDH и AST могут быть заметно увеличены при внутripеченочном холестазае и слегка увеличены при внепеченочном холестазае [217].

Повышение уровня активности ГГТ связано с раздражением или разрушением билиарного эпителия и с обструкцией желчевыводящих путей. АСТ и ГЛДГ являются наиболее чувствительными из ферментов в случае повреждения печени, однако активность АСТ также увеличивается при повреждении мышц.

Общее количество желчных кислот в сыворотке крови

Концентрация желчных кислот в сыворотке крови очень специфична для дисфункции печени, но не определяет тип заболевания. Концентрация желчных кислот в сыворотке крови увеличивается при гепатоцеллюлярном повреждении и холестазае. Концентрации желчных кислот в сыворотке крови повышаются на ранних стадиях заболевания печени и часто остаются высокими на более поздних стадиях [192, 197, 177].

Сывороточные желчные пигменты

Оценка концентрации билирубина в сыворотке крови (прямая и косвенная) полезна для определения дисфункции печени у животных. Увеличение билирубина является результатом гемолиза (предпеченочного), гепатоцеллюлярного заболевания (печеночного), холестаза (постпеченочного) или физиологических причин. При хронических заболеваниях печени концентрация билирубина часто находится в пределах нормы [157].

Белки плазмы и сыворотки

Концентрации сывороточного альбумина и белка варьируют у животных и связана с заболеваниями печени. Сывороточный альбумин, скорее всего, будет снижен при хроническом заболевании печени из-за снижения функциональной паренхимы печени. Концентрация глобулина повышается при остром или хроническим заболеванием печени. Концентрация общего белка в плазме часто нормальная; Однако отношение альбумина к глобулину может быть снижено [166, 262, 264].

Мочевина, глюкоза, аммиак и другие показатели. Концентрация мочевины в сыворотке крови может быть снижена как при острой, так и при хронической печеночной недостаточности. Это более вероятно при хронических заболеваниях печени. Следует отметить, что мочевина не является тестом для сельскохозяйственной птицы [332].

Концентрация глюкозы в крови у взрослых животных с печеночной дисфункцией часто нормальная или повышенная (вероятно, из-за стресса). Концентрации триглицеридов в плазме заметно повышены.

Концентрации железа в сыворотке крови часто связаны с тяжелым заболеванием печени. Вторичный эритроцитоз (с повышенной концентрацией эритропоэтина или без нее) был отмечен при заболевании печени [115, 234, 236].

2.1.5 Применение ветеринарных препаратов при заболеваниях печени сельскохозяйственной птицы

В зависимости от этиологических факторов для фармакологической коррекции заболеваний печени используются следующие ветеринарные препараты: антиоксиданты, адсорбенты и антидоты (средства, повышающие обезвреживающую функцию печени); витамины, пептиды аминокислоты и гидролизаты белков (средства, влияющие на процессы тканевого обмена); пробиотики; пребиотики; иммуномодуляторы; гепатопротекторы; желчегонные средства; противовоспалительные препараты.

Для лечения и профилактики заболеваний печени сельскохозяйственных животных применяются различные препараты, которые повышают устойчивость печени к воздействию ксенобиотиков, усиливают её антитоксическую функцию, препятствуют разрушению гепатоцитов и способствуют её регенерации [56]. В качестве гепатопротекторов можно использовать многие фармакологические средства, которые обладают антиоксидантным действием, нормализуют работу гепатобилиарной системы, обладают иммуномодулирующим действием и др.

Считается, что гепатозащитные средства стимулируют обмен веществ, нормализуют экскреторную и антитоксическую функцию печени, способствуют её регенерации при патологических процессах.

Эндогенные фенольные антиоксиданты, такие как флавоноиды, токоферолы, полифенолы играют основную роль в антиоксидантной системе организма, так как они обеспечивают целостность мембран гепатоцитов.

Витамины и микроэлементы

Витамин Е является одним из самых мощных антиоксидантов в природе. Он играет ключевую роль в нейтрализации свободных радикалов или активных форм кислорода (АФК). Биологическая активность витамина Е не ограничивается его антиоксидантными свойствами, он участвует в регуляции следующих процессов: воспалительной реакции, экспрессии генов, некоторых ферментов, клеточной сигнализации и пролиферации клеток [194, 196].

Во время жировой болезни печени введение витамина Е уменьшает отложения жиров в гепатоцитах, уменьшает воспаление и фиброз и активизирует некоторые полезные обменные процессы в печени.

Витамин А и каротиноиды также обладают антиоксидантным действием. Они регулируют процессы перекисного окисления липидов в мембранах гепатоцитов [48].

Селен и цинк

Птицы с дефицитом цинка и/или селена более восприимчивы к жировой болезни печени. С другой стороны, введение цинка и селена помогает предотвратить возникновение стеатоза печени и уменьшить повреждающие эффекты [54].

ПРЕБИОТИКИ

Пребиотик определяется как неперевариваемый компонент корма, который обычно влияет на животное посредством селективной стимуляции роста и (или) метаболического действия полезных бактерий, уже присутствующих в кишечнике, и подавлении патогенных бактерий. Пребиотики можно использовать в сочетании с пробиотиками для получения максимального преимущества.

Лактобациллы и бифидобактерии ферментируют пребиотики в короткоцепочечные жирные кислоты, которые увеличивают их концентрацию, снижают рН кишечника и ингибируют размножение некоторых патогенных бактерий [105, 106, 117].

Микробиота кишечника играет важную роль в организме. Нарушение ее здорового гомеостаза может привести к развитию многочисленных заболеваний печени, в том числе осложнениям при циррозе.

Идеальный пребиотик не должен гидролизиться или всасываться, избирательно обогащать одну или несколько комменсальных бактерий или благотворно изменять активность кишечной микробиоты. Наиболее распространенными пребиотиками, используемыми в птицеводстве, являются олигосахариды, включая инулин, фруктоолигосахариды (ФОС),

маннанолигосахариды (МОС), галактоолигосахариды (ГОС), соевые олигосахариды (СОС), ксилоолигосахариды (КОС), пиродектрины, изомальтоолигосахариды и лактулоза.

Пребиотики уменьшают нарушение эпителия кишечника и тем самым предотвращают поступление эндотоксинов в кровоток, вызванный кормами с высоким содержанием жиров, что приводит к уменьшению воспаления печени.

ОЛИГОСАХАРИДЫ

Олигосахариды являются альтернативами антибиотическим стимуляторам роста, поскольку они облегчают и поддерживают симбиотические отношения между хозяином и микрофлорой. Фруктоолигосахарид и олигосахарид маннана являются двумя классами олигосахаридов, которые полезны для кишечника.

Фруктоолигосахаридные соединения представляют собой олигосахариды D-фруктозы инулинового типа, присоединенные $\beta(2-1)$ связями, которые прикреплены к остатку D-глюкозила в конце цепи [337]. Единицу сахарозы, прикрепленную к одному дополнительному остатку фруктозы, обычно называют 1-кестозой. Она содержит две дополнительные единицы фруктозы, а три дополнительные единицы фруктозы обозначаются как 1F- β -фруктофуранозил. Фруктоолигосахариды содержатся в многочисленных растениях, таких как лук, чеснок, банан, цикорий, спаржа и пшеница [337].

Фруктоолигосахариды влияют на кишечную микрофлору, «питая полезные бактерии», что конкурентно исключает колонизацию патогенов. Пищевые добавки ФОС обеспечивают селективное обогащение лактобактерий [266] и бифидобактерий [218, 2019, 220]. Patterson et al. (1997) обнаружили, что концентрации бифидобактерий слепой кишки была увеличена в 24 раза, а популяции лактобацилл увеличились в 7 раз у цыплят-бройлеров, получавших корма с пребиотиками [285].

Фруктоолигосахариды хорошо используются большинством штаммов бифидобактерий (*B. longum*, *brevis* и *infantis*), за исключением *B. Bifidum* [219]. Группа *bacteroides* также показала тенденцию использовать ФОС в качестве источника роста, в то время как *L. fermentum*, *E. coli* и *C.perfringens* не смогли

использовать пребиотики в качестве ферментативного источника углеводов. Бифидобактерии легко ферментируют пребиотики из-за врожденной секреции фермента β -фруктозида. Бифидобактерии могут ингибировать другие микробы из-за их кислого окружения из-за высокой продукции или секреции бактериоциноподобных пептидов. Улучшение состояния здоровья кишечника с помощью кормовых добавок на основе пребиотиков часто приводит к улучшению показателей роста [266].

Ammerman et al. (1988) продемонстрировали, что добавление либо 0,25%, либо 0,50% кормовых пребиотиков улучшает эффективность усвоения корма с 1 до 46-дневного возраста и снижает смертность при кормлении на более высоком уровне (0,50%). Птица, которой применяли пребиотики, также имели меньше поражений воздушного мешка и печени [149].

Из научной литературы следует, что пребиотики повышают устойчивость к кишечным заболеваниям и ингибируют колонизацию кишечных патогенов, блокируют бактериальную адгезию к слизистой оболочке кишечника; повышают иммунитет; улучшают работу печени, модифицируют ферментацию микрофлоры в пользу доступности питательных веществ для хозяина; усиливают границу между муциновым барьером; снижают скорость оборота энтероцитов; образуют целостность слизистой оболочки кишечника [64].

Ингибирование патогенной колонизации олигосахаридов, полученных из маннанов на поверхности дрожжевых клеток, действуют как лиганды с высоким сродством, обладая конкуренцией для определенного класса бактерий [268, 272, 275, 276] при этом установлено, что D-манноза была активна в ингибировании кишечной колонизации *S. typhimurium* у бройлеров.

Способность пребиотиков вмешиваться в прикрепление патогенных бактерий в кишечнике повышает вероятность того, что они также могут ингибировать связывание между бактериями, которое требуется для переноса плазмид через конъюгацию. Этот вид ингибирования переноса плазмид в пищеварительном тракте мышей, колонизированных микрофлорой человека, был описан с использованием лактозы [191]. Lou (1995) продемонстрировал, что пребиотики уменьшают долю

специфических групп устойчивых к антибиотикам грамотрицательных бактерий в фекалиях у свиней [249].

Было показано, что повышение иммунной функции олигосахарида маннана оказывает положительное влияние на гуморальный иммунитет и иммунный статус.

Как упоминалось выше, гуморальный иммунный ответ является более эффективным с точки зрения кормления средством противостояния болезни, чем активная воспалительная реакция [227].

Все животные, выращенные в условиях крупных холдингов, подвергаются иммунологическому стрессу в зависимости от патогенной нагрузки в окружающую среду и программы вакцинации. Высвобождение цитокинов, связанных с воспалением и врожденным иммунным ответом, приводит к лихорадке (которая снижает аппетит), вызывает мобилизацию резервов организма (глюкозы, аминокислот и минералов), подавляет поглощение питательных веществ в кишечнике и увеличивает потери жидкости организма в виде диуреза и диареи.

Существует сложный баланс между кишечной экосистемой и кишечными муцинами, и этот баланс может быть изменен работой кишечника и кормлением. Хотя кишечные муцины и гликопротеины имеют защитную функцию, они также служат питательным субстратом для некоторых бактерий, которые размножаются в богатой галактозой среде, такой как бифидобактерии [302].

У свиней Pestova et al. (2000) наблюдали значительное снижение кишечных муцинов после отъема, и это было частично предотвращено включением галактозы в рацион после отъема [288].

По-видимому, недостаток галактозы в кормах с высоким содержанием крахмала после отъема увеличивал поглощение галактозильных единиц в муцинах некоторой микрофлорой, тем самым способствуя деградации защитного муцинового барьера. Включение в корма соединений, питающих полезные бактерии, такие как бифидобактерии, должно облегчить их воздействие на защитные муцины. Такие соединения включают олигосахариды или ферменты, которые высвобождают галактозу из галактозиловых полимеров, таких как галактоманнаны.

Иммунная система является основным защитным механизмом животного от инфекционных заболеваний. Увеличение гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета повысит способность животного противостоять болезням. Несмотря на небольшую стоимость питательных веществ при производстве иммуноглобулинов, высокие уровни титра антител указывают на гораздо более эффективную способность противостоять заболеванию гуморальными иммунными реакциями, чем активная воспалительная реакция [227]. Таким образом, кормовые иммуномодуляторы или вакцины, повышающие гуморальный иммунитет и минимизирующие иммунологический стресс, будут положительно влиять на продуктивность животных.

Хотя в настоящее время существует значительный объем знаний о системном иммунитете, знания об иммунитете, связанном с кишечником, все еще недостаточны. Кишечник является основным местом, где иммунная система может противостоять болезням животных. Поэтому резидентная микрофлора будет оказывать заметное влияние на количество и профиль иммунных факторов, таких как иммуноглобулины.

Существует сведения о положительном влиянии пребиотиков на функциональное состояние печени. Так, пищевой полисахарид, полученный из водорослей, после применения его цыплятам-бройлерам, оказал гепатопротекторный эффект, который проявился изменением гистологического рисунка клеточного апоптоза в печени и фабрициевой сумке [248]. Интересно, что после применения этого препарата произошло восстановление гистоструктуры печени.

Кормление пребиотиками оказывает благотворное влияние на восстановление работы печени, а также на разнообразие и состав бактериальной микробиоты в слепой кишке цыплят-бройлеров, подвергшихся окислительному стрессу, вероятно, из-за его комбинированного благоприятного воздействия на содержание антиоксидантов и цитокинов, а также ингибирования экспрессии сигнального пути TLR4/NF-κB в печени и восстановления снижения полезной микробиоты слепой кишки.

ПРОБИОТИКИ

Пробиотик был определен как «живая микробная кормовая добавка, которая благотворно влияет на животное-хозяина, улучшая его кишечный микробный баланс» [153]. Пробиотики могут уменьшить присутствие патогенов в кишечнике животных, производя короткоцепочечные жирные кислоты антимикробные пептиды и ферменты, которые гидролизуют бактериальные токсины и конкурируя с патогенами за те же питательные вещества и участки адгезии [257]. Кроме того, они способны усиливать иммунный ответ организма животных и восстанавливать работу печени при её поражении [146, 239]. Установлено, что пробиотики укрепляют иммунную систему, предотвращают развитие бактериальных инфекций и позволяют печени справляться со своими функциями лучше [301].

У домашней птицы введение пробиотических штаммов может привести к защите от кишечных патогенов, таких как сальмонелла [92], улучшению показателей роста и яйценоскости, а также укреплению иммунной системы. Кормление комбинацией штамма *Lactobacillus spp.* и лактозы улучшало ростовые показатели индеек, зараженных сальмонеллой, но в другом исследовании комбинация штамма *Lactobacillus acidophilus* и лактозы не уменьшала присутствие сальмонеллы в кишечнике индеек [95, 147].

Пробиотики являются непатогенными микроорганизмами, устойчивыми к желудочным и желчным кислотам и при попадании в организм могут благотворно влиять на животное-хозяина, улучшая характеристики кишечной микробиоты [153].

Действие пробиотиков основывается на следующих характеристиках:

1) антагонистическое действие по отношению к патогенным бактериям путем выделения продуктов, подавляющих их развитие, таких как бактериоцины, органические кислоты и перекись водорода [150];

2) конкурентное исключение, представляющее собой конкуренцию за места прилипания к слизистым оболочкам кишечника и таким образом предотвращение проникновения патогенных микроорганизмов в пищеварительный тракт [181];

3) конкуренция за питательные вещества.

4) улучшение работы печени

Следует отметить также иммуномодулирующие свойства пробиотиков. Их действие направлено на рост полезных микроорганизмов в толстом отделе кишечника. Кроме того, сдвигая pH среды в кислую сторону, они подавляют развитие патогенной микрофлоры [156].

Пробиотики представляют собой моно- или смешанные культуры живых микроорганизмов [202]. Пробиотики одного или нескольких штаммов и могут даваться в сочетании с другими кормовыми добавками через корм или воду. Считается, что пробиотики, имеющие в своём составе несколько штаммов микроорганизмов, обладают более выраженным действием, т.к. образуется синергический эффект [8, 137, 61, 241].

Существуют разные формы пробиотиков: жидкая и сухая форма, гель, порошок, паста и т.д. Однако считается, что сухая форма пробиотиков более пригодна для хранения [230]. Эффективность действия пробиотиков на организм животных складывается из нескольких критериев, это: сохранность своих полезных качеств при обработке корма [155], положительное влияние на желудочно-кишечный тракт птицы, способность выживать в кишечнике [208].

Хотя механизм действия пробиотиков для улучшения показателей роста птицы до конца не изучен, исследования показали, что они вызывают увеличение среднесуточных приростов и облегчают последствия заболеваний печени и стресса. Показатели роста бройлеров улучшаются при использовании одного или нескольких штаммов *Lactobacillus* [206, 238, 240, 242]. *Pediococcus acidilactici* (*P. acidilactici*) значительно улучшил потребление корма, вызывал увеличение среднесуточных приростов у бройлеров [147]. Значительное увеличение приростов было обнаружено при использовании различных типов пробиотиков [327, 233].

Некоторые исследователи сообщали о противоречивых результатах после применения сочетания различных пробиотиков, при которых не наблюдалось значительного эффекта с *S. cerevisiae* [156], и незначительного увеличения массы

тела бройлеров с *E. faecium* [168, 218, 2286]. Различные штаммы *B. Subtilis* отдельно или в сочетании с *E. Faecium* значительно улучшали показатели роста бройлеров и несушек [218, 292, 228]. Однако при использовании лактобациллы (*L. crispatus*, *L. ohnsonii*, *nL. salivarius* и некоторых неустановленных видов *Lactobacillus*) [275] при кормление несколькими штаммами пробиотиков (*E. faecium*, *Bifidobacteriumpanimals*, *P. acidilactici*, *L. Reuteripur*, *L. salivarius*) приводило к значительному увеличению продуктивности птицы [279].

Многие исследования были направлены на изучение влияния пробиотиков на различные виды сельскохозяйственных животных и птицы. Эксперимент был проведен Faria-Filho et al. end Blajman et al. [199, 162]. Кормление пробиотиками оказало положительное влияние на приросты и сохранность.

Эти учёные также предположили, что нет разницы в использовании пробиотиков с одним или несколькими штаммами, но пробиотики, даваемые с водой, были более эффективными, чем с кормом.

В зависимости от состояния здоровья животные по-разному реагируют на разные пробиотики. Многие учёные изучали действие пробиотиков на качество птицеводческой продукции. При этом установлено улучшение вкусовых качеств при кормлении бройлеров [246]. Однако в других исследованиях не было обнаружено значительного влияния пробиотиков на органолептические свойства мяса. Mahajan P. et al. [252] заявили, что кормление пробиотиками положительно повлияло на органолептические характеристики мяса (общая приемлемость, текстура, внешний вид и сочность). Кроме того, Pelicano E.L. et al. [286] заявили, что кормление пробиотиками улучшает вкус мяса. Эти результаты были также подтверждены Ceslovas et. al. [173]. Они обнаружили, что пробиотики улучшили качество и нежность мяса. Противоречия в результатах могут быть связаны с использованием разных типов или доз пробиотиков, продолжительностью эксперимента или возрастом птиц [132].

Таким образом, добавление пробиотиков также оказывает положительное влияние на состояние костей и печени домашней птицы. Пробиотики улучшали

работу кишечника, её всасывающую способность и биодоступность минералов. Были проведены исследования по влиянию пробиотиков на костную ткань птицы. Так, после применения *Bacillus subtilis* происходило увеличение золы в большеберцовой кости и содержанием кальция в золе [305]. «*Enterococcus faecium* и бактерии, продуцирующие молочную кислоту, улучшили различные индексы большеберцовой кости, включая содержание кальция и его процентное содержание» [214]. «*B. Subtilis* и *B. Licheniformis* улучшили толщину большеберцовой кости, зольность и процентное содержание фосфора [268]. *Lactobacillus sporogenes* повышала прочность голени на разрыв и процентное содержание золы [282], тогда как *Clostridium butyricum* и *B. subtilis* также повышали прочность на разрыв голени, содержание золы и индекс соотношения массы и длины голени у бройлеров [225].

Кроме того, пробиотики также обладают способностью защищать кости при различных патологических состояниях, так описал Sadeghi A.A. [305]. Добавление *B. subtilis* бройлерам, инфицированным *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) увеличивали содержание минералов в большеберцовой кости, включая кальций, в возрасте 21 дня.

Установлено, что пробиотики способствуют увеличению кальция в сыворотке крови цыплят-бройлеров [225]. В то время как скармливание *B. subtilis* курам-несушкам, также уменьшало количество бракованных яиц [139, 140]. Кроме того, различные пробиотики также улучшали качество яичной скорлупы у кур-несушек [334].

Основная причина, лежащая в основе улучшения прочности костной ткани при кормлении пробиотиками, заключается в усилении поглощения кальция различными путями. Учёными установлен, что *L. salivarius* положительно влияет на усвоение кальция в клетках животных [195]. Пробиотики повышают биодоступность кальция различными способами, например, они продуцируют фитазу, обладающую способностью разлагать фитаты и высвобождать связанные минералы, такие как кальций и фосфор.

Следует отметить, что пробиотики усиливают функцию кишечника птицы

за счёт усиленного роста кишечных ворсинок, что улучшает всасывание корма. Таким образом, более высокая площадь поглощения увеличивает скорость поглощения минералов. Еще один возможный способ увеличения абсорбции минералов — снижение рН кишечника из-за короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых пробиотиками. Кислая среда способствует поглощению Са [319].

Считается, что пробиотики увеличивают иммунную реактивность организма домашней птицы [156]. Доказано также, что культуры *Lactobacillus* влияли на экспрессию генов хемокинов и продукцию цитокинов у кур [213, 214, 215] улучшали продукцию противовоспалительных цитокинов в эпителии кишечника цыплят-бройлеров.

Perdigon et al. (1991) отметили, что специфические лактобациллы, которыми кормили мышей, приводили к усилению защиты от *S. typhimurium* и *E. coli* за счет увеличения производства IgA. IgA, которые были обнаружены в выделениях слизи их дыхательных путей и кишечнике [287]. Было также показано, что кормовые добавки маннан-олигосахарида усиливают титры IgA в плазме домашней птицы [308] и в молоке свиноматок [272].

Продукция цитокинов влияет на общую иммунную систему. Увеличение выработки антител В-лимфоцитами является еще одним потенциальным механизмом повышения иммунитета у бройлеров. Waititu SM et al. [329] кормили смесью из трех штаммов *Bacillus subtilis* и *Propionibacterium acidipropionici* бройлерам в результате чего обнаружили снижение экспрессии различных цитокинов в подвздошной кишке с помощью и интерлейкина-10 в селезенке. Таким образом установлено, что пробиотики увеличивают иммунную реактивность организма домашней птицы и повышают естественную резистентность организма [156].

Культура *E. faecium* улучшала выработку иммуноглобулинов у несушек [159]. Точно так же результаты Н.Р. Haghghi et al [215] также свидетельствуют об усилении системного иммунитета и выработке местных антител у бройлеров через 14 дней после вылупления при скармливании молочнокислых бактерий в сочетании с *B. bifidum* и *S. faecalis*. Точно так же кормление *B.*

subtilis повышало уровни титров антител у бройлеров против болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита и вируса инфекционной бурсальной болезни [253].

Физиологическое состояние организма животных имеет прямую зависимость от функции кишечника и состава его микрофлоры, а также работы печени. При нормальной работе желудочно-кишечного тракта происходит усвоение всех питательных веществ, при этом в нём не развиваются патогенные микроорганизмы. Микрофлора кишечника достаточно стабильна, но подвержена влиянию различных факторов окружающей среды и состояния здоровья животных.

Факторы окружающей среды включают кормление, гигиенические условия и стресс. Наиболее важным фактором, влияющим на микрофлору кишечника, является кормление. Пробиотики обычно применяются для регулирования микробиоты кишечника [219, 229, 237, 263]. Морфологические параметры кишечника также имеют большое значение для здоровья и продуктивности домашней птицы и животных, поскольку более высокое отношение длины ворсинок к глубине крипт с более высокой высотой ворсинок напрямую связано с увеличением площади абсорбции и поглощением питательных веществ [146, 176]. Считается, что бокаловидные клетки кишечника, уменьшают способность патогенных микроорганизмов прикрепляться к эпителию, поэтому увеличение количества бокаловидных клеток приводит к повышению иммунитета птицы и улучшению работы печени [315, 335].

Hayashi et al [218] скармливали *B. subtilis* бройлерам и обнаружили улучшенную гистологическую модификацию, связанную со стимуляцией защитной реакции в подвздошной кишке и печени. Большинство видов молочнокислых бактерий положительно влияют на функцию кишечника. Chen CY et al [174, 175] обнаружили значительное снижение количества сальмонелл, выделенных из миндалин слепой кишки, селезенки и печени, а Gao P. et al [206] наблюдали ускоренное созревание кишечной микробиоты при кормлении молочнокислыми клетками у бройлеров [222].

Palamidi I et al. [279] предположили, что пробиотики повышают усвояемость

сухого вещества и жира в рационе. Исследования предполагают, что кормление пробиотиками увеличивает общее количество полезных бактерий в кишечнике и снижает количество болезнетворных бактерий [238, 240]. Добавление *B. subtilis* отдельно или в сочетании с *S. boulardii* оказывает положительное влияние на гистопатологию кишечника и печени у бройлеров [251, 292].

Существуют различные механизмы, с помощью которых пробиотики действуют на животных. Пробиотики заселяют кишечник лактобактериями и вытесняют из него патогенные микроорганизмы, они способствуют выработке различных ферментов и противомикробных составляющих, разрушают токсины, повышают иммунный статус организма [208].

Прикрепления лактобактерий к ворсинкам кишечника может привести к физическому блокированию колонизации патогенов. Эта физическая блокировка изменяет среду желудочно-кишечного тракта и полезна для животных, при этом происходит стимуляция иммунной системы. Этот механизм был обнаружен Nurmi E и Rantala [272], авторы предполагают, что колонизация сальмонелл в желудочно-кишечном тракте только что вылупившихся цыплят может быть уменьшена путем кормления суспензией содержимого кишечника здоровых взрослых цыплят. Таким образом патогенные бактерии вытесняются из места размножения.

Пробиотики также производят некоторые противомикробные вещества, такие как бактериоцины, перекись водорода и органические кислоты [322].

Было показано, что ряд органических кислот, таких как муравьиная, фумаровая, лимонная, пропионовая и молочная, оказывают влияние на здоровье и работоспособность. Однако общие преимущества органических кислот в значительной степени зависят от формы вводимой органической кислоты (защищенной или незащищенной), неконтролируемых переменных, таких как буферная способность ингредиентов, присутствие любого другого микробного агента, чистота производственной среды и гетерогенность микробов [186, 232]. Многие пробиотики способствуют выработке таких противомикробных веществ, как бактериоцины, перекись водорода и органические кислоты [322].

Кормовые подкислители добавляются в корм для снижения рН корма и, следовательно, кишечной среды. Более низкий рН может ингибировать или частично ограничивать рост патогенных кишечных микробов. Подкислители существуют как в виде органических, так и в виде неорганических кислот или связанных с ними солей. Они могут оказывать свое противомикробное действие как в корме, так и во всем кишечнике [6, 49, 192,]. Механизм перекрестного питания при производстве масляной кислоты полезен для повышения продуктивности животных.

Согласно многочисленным исследованиям установлено, что пробиотики эффективно действуют только в тонком отделе кишечника, кислотность которого благоприятна для размножения молочно-кислых микроорганизмов. Однако, сальмонелла, как правило, не колонизирует этот участок кишечника. Для её роста подходит толстый отдел кишечника и нейтральная среда слепой кишки [52, 53].

Поэтому, для борьбы с этим микроорганизмом нужны пребиотики.

Таким образом, пробиотики стимулируют продуктивность животных, т.к. после их применения улучшается работа желудочно-кишечного тракта, происходит увеличение всасывающей поверхности кишечника, тем самым повышается всасывание питательных веществ, усиливается выработка различных ферментов. Кроме того, повышается естественная резистентность организма и происходит восстановление функционального состояния печени [275].

ФЕРМЕНТНЫЕ ДОБАВКИ

Общие кормовые добавки, используемые в рационах домашней птицы, включают противомикробные препараты, антиоксиданты, эмульгаторы, связующие вещества, агенты контроля рН и ферменты. Иногда корма также содержат другие добавки, используемые в рационах для людей и домашних животных, такие как усилители вкуса, искусственные и питательные подсластители, красители, смазки и т. д.

В некоторых случаях добавки применяются в рационах животных, чтобы повысить ценность получаемой продукции для потребления человеком. В

основном это достигается за счет использования натуральных ингредиентов, содержащих значительно более высокие уровни этих питательных веществ, которые могут быть отложены непосредственно в мясе и яйцах [316]. Аналогичным образом птица, потребляющая корма, содержащие высокие уровни плохо переваренных некрахмальных полисахаридов из пшеницы, ячменя или ржи, более восприимчива к кишечным заболеваниям, таким как некротический энтерит [298, 233, 240, 242].

Реакция организма на пищевые ферментные добавки выше, когда антибиотики не используются, чем когда они используются и когда корма содержат ферменты и антибиотики вместе [158, 187, 198]. В обширном обзоре литературы Rosen G.D (2001) пришел к выводу, что влияние ферментов было почти эквивалентно воздействию антибиотиков на усиление и работы кишечника. Ферменты, пожалуй, являются наиболее широко распространёнными добавками, которые, по-видимому, способны ограничить потерю продуктивности, связанную с ограничением применения стимуляторов роста и антибиотиков [303].

Поскольку дополнительные ферменты опосредуют их благотворное воздействие в первую очередь за счет повышения усвояемости корма и доступности питательных веществ для хозяина, следует предположить, что они также влияют на микробную экосистему кишечника. Было показано, что использование ферментов изменяет популяцию микрофлоры в тонком и толстом отделах кишечника [158, 181, 223], что приводит к снижению показателя смертности [300].

Такие действия обеспечиваются более быстрым перевариванием и всасыванием крахмала, белка и жира из тонкого отдела кишечника, что эффективно ограничивает доступ для патогенной микрофлоры, кроме того установлено положительное влияние ферментов на работу печени животных.

В целом, улучшение усвояемости питательных веществ, достигаемое для животного при использовании соответствующего фермента, значительно меньше, чем сопутствующая потеря питательных веществ, испытываемая микрофлорой, обитающей в толстом кишечнике. Этот эффект удаления крахмала и белка сочетается с производством экзогенного фермента для олигомеров, полученных из

клетчатки, которые служат субстратом для конкретных популяций бактерий, которые, по-видимому, положительно влияют на организм животного.

Противомикробные препараты

Противомикробные препараты широко используются в интенсивных птицеводческих хозяйствах для минимизации болезней и улучшения роста и использования корма, а также в качестве гепатопротекторов при токсической дистрофии печени инфекционного характера. Тем не менее, промышленность в настоящее время оценивает альтернативы химическим терапевтическим средствам. Следует отметить, что антимикробная практика не распространяется на производство пищевых яиц (в случае возникновения потребности в противомикробных препаратах все яйца, снесенные в период лечения, не могут быть реализованы), и мясная промышленность должна придерживаться строгих руководящих принципов в отношении периодов отмены лекарств перед продажей.

Существует много споров в отношении воздействия противомикробных препаратов в рационах животных на развитие устойчивых штаммов бактерий, которые могут непосредственно влиять на здоровье человека и передаваться с мясом и другой животноводческой продукцией, что также приводит к негативным последствиям, связанных с загрязнением окружающей среды. По этим причинам с 2006 года Европейский союз перешел к полному запрету противомикробных препаратов в кормах.

Разработка альтернатив существующим противомикробным препаратам в кормах является актуальным направлением текущих исследований во всем мире. Во всех случаях необходимо свести к минимуму проблемы, связанные с болезнями, укрепить естественную защиту птицы (иммунный ответ, кишечный барьер) и оптимизировать рацион, чтобы обеспечить баланс необходимых питательных веществ для потребностей птицы. На все это может повлиять использование кормовых добавок.

ТРАВЫ, СПЕЦИИ И ЭФИРНЫЕ МАСЛА

Травы, специи и растительные экстракты уже давно используются в пищевой и медицинской промышленности. Они усиливают вкус и аромат продуктов, улучшают пищеварение, некоторые из них являются сильными антиоксидантами, что способствует улучшению работы печени. Многие из них подавляют рост и развитие патогенных микроорганизмов [3, 78]. Эфирные масла и другие фитогеники улучшают функцию печени животных.

Некоторые эфирные масла, растительные экстракты и очищенные соединения растительного происхождения обладают защитной активностью для печени благодаря нескольким возможным механизмам действия:

- Проявляют антиоксидантную активность, способствуя естественным антиоксидантным метаболическим путям печени и предотвращая окисление липидов.
- Способствуют выведению токсинов и других вредных веществ из почек и печени, что очень полезно для сельскохозяйственной птицы, потому что они часто подвергаются воздействию микотоксинов, фармацевтических продуктов, тяжелых металлов, диоксинов и других токсинов.
- Уменьшают накопление жиров в гепатоцитах.
- Стимулируют секрецию желчи, улучшая переваривание корма.
- Обладают противовоспалительной активностью
- Предотвращают гибель гепатоцитов

Препарат PhytoMax© содержит эфирные масла и фитохимические вещества природного происхождения, которые улучшают функцию печени.

Эфирные масла, которые содержатся в PlusBreathe©, полезны для животных благодаря двум механизмам действия:

1. Стимулируют холодовые рецепторы слизистой оболочки полости рта и носовой полости, обеспечивая животным очень приятное ощущение «свежести»; препятствуют развитию окислительного стресса, связанного с высокими температурами.

Когда эти эфирные масла вводятся через питьевую воду или распыляются в

окружающей среде, потребление корма улучшается, повышается продуктивность, снижается смертность и улучшается работа печени.

2. Животные более активны и потребляют больше энергии, предотвращая жировую дистрофию печени, связанную с факторами кормления.

PhytoMax© представляет собой комбинацию витаминов, хелатного кальция, микроминералов и эфирных масел, которые можно вводить с питьевой водой.

Он предназначен для цыплят-бройлеров и кур-несушек для:

- Поддержания уровня кальция и магния, необходимых для оптимальной яйценоскости;
- укрепления костей скелета.
- уменьшения воздействия на печень ксенобиотиков;
- стимуляции печеночного метаболизма и иммунной системы;
- улучшения качества яйца и физиологического состояния суточных цыплят;
- повышения яйценоскости;
- увеличение продуктивного периода кур-несушек

Многие растения используются в медицине и ветеринарии в качестве фитобиотиков из-за их свойств уничтожать патогены [42]. Следовательно, их можно использовать в качестве альтернативы антибактериальным препаратам, а также в качестве стимуляторов роста при выращивании животных и птицы. Поэтому эти растения добавляются в корм в виде экстрактов, эфирных масел и т.д. [116]. Однако существует риск, что длительное применение фитобиотиков также может вызвать резистентность к ним у некоторых микроорганизмов.

Эфирные масла из душицы показывают наибольший потенциал в качестве альтернативы антибиотикам. Орегано содержит фенольные соединения, такие как карвакрол, которые обладают антимикробной активностью [144]. Как и антибиотики, эфирные масла орегано модифицируют микрофлору кишечника и снижают микробную нагрузку, подавляя размножение бактерий.

Листья орегано содержат тимол и карвакрол, которые при добавлении в рацион бройлеров уменьшают количество ооцист в помёте. Есть утверждение, что масло орегано может заменить кокцидиостатики не потому, что они инактивируют

кокцидии, а потому, что они улучшают работу кишечника и предотвращают заражение птицы, поддерживая более здоровую популяцию клеток в кишечнике [86]. Этот способ действия увеличит потребность животного в поддерживающей энергии, потому что оборот энтероцитов составляет основную долю базальной скорости метаболизма.

Зеленый чай (*camellia senensis*) содержит галлат эпигаллокатехина-3 (EGCG), галлатэпикатехина-3 (EGC), эпикатехин и флавоноиды, которые ингибируют окислительные ферменты. Принимая во внимание, что полифенольный экстракт зеленого чая ингибирует грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Виноградные косточки являются богатым источником проантоцианидинов (ПА), состоящих из процианидина и этерифицированной галловой кислоты, которая ингибирует окисление липидов птицы в процессе пищеварения желудка.

Корица - специя с сильными антимикробными и антиоксидантными свойствами.

Куркума, содержащая куркумин, обладает антиоксидантной, противовирусной, противогрибковой, гипотензивной, противовоспалительной и антиканцерогенной активностью. Она стимулирует пищеварительную систему, повышает активность кишечной липазы, мальтазы и сахаразы, а также секрецию амилазы поджелудочной железы, липазы, химотрипсина и трипсина. Пищевые добавки куркумы увеличивают выработку веса яйца и желтка, а также желткового индекса [3].

Сапонины, полученные из *Yucca schidigera*, образуют поры в клеточной мембране и предотвращают рост простейших паразитов, взаимодействуя с содержанием холестерина в клеточной мембране, что приводит к гибели паразитов.

Дубильные вещества, мощный биологический антиоксидант, используемый в качестве кормовых добавок для профилактики гепатозов цыплят-бройлеров. Они представляют собой полифенольное соединение. Дубильные вещества обладают антиоксидантной активностью методом удаления свободных радикалов, хелатирования переходных ферментов и ингибирования ферментов перекисного окисления, создавая гепатопротекторный эффект [41].

Флавоноиды широко распространены в растительном мире. Считается, что флавоноиды обладают антиоксидантной активностью, что позволяет их использовать в качестве гепатопротекторов [85].

Следует отметить, что фармакологическая эффективность многих гепатопротекторов оставляет желать лучшего. В связи с чем возникает потребность поиска новых препаратов, которые не только положительно влияют на функциональное состояние печени, но и обладают иммуномодулирующим действием и положительно влияют на работу желудочно-кишечного тракта птицы.

Исходя из этого, нами, совместно с учёными-химиками ЗАО «Петрохим», был разработан новый комплексный препарат, в состав которого вошли ферменты, жирно-и водорастворимые витамины, который получил название витаферм.

Кроме того, мы обратили внимание на пребиотики гемив и распол, а также антиоксидант гипоксен, которые мы впервые испытали в качестве гепатопротекторов на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах.

Таким образом, разработка и применение в рационах цыплят-бройлеров новых фармакологических препаратов, повышающих естественную резистентность организма, способствующих увеличению сохранности и продуктивности, положительно влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта и печени, а также улучшающих качество мяса птицы, является актуальным направлением современных научных исследований.

2. Основное содержание работы

2.1 Материал и методы исследования

Работа выполнялась в условиях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук».

Лабораторные исследования крови, мяса и гистологические параметры органов цыплят-бройлеров, а также токсикологические исследования на лабораторных животных и птице осуществлялись на базе Белгородской межобластной ветеринарной лаборатории. Производственные опыты проводились в условиях птицеводческих хозяйств Белгородской области.

При проведении экспериментов использовались следующие методы исследования: клинические, фармакологические, токсикологические, биохимические, физиологические, морфологические, иммунологические и др.

В экспериментальной части работы было использовано 206 белых беспородных крыс, 24 морских свинок, 16 кроликов, 1946 цыплят, в производственных опытах – 455 680 цыплят.

Первичное фармакологическое и токсикологическое исследования изучаемых препаратов проводили в соответствии с в соответствии с Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии», одобренных секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН [75], а также с учётом имеющихся по этому вопросу руководств [103, 113].

Определение острой токсичности витаферма проводили на белых крысах по методу Г. Кербера (1931). Препарат вводили в желудок крысам однократно

в дозе 5, 10, 15, 20, 25 г/кг массы тела в виде суспензии. Наблюдение проводили в течение 14 суток. Перед введением препарат предварительно разводили в дистиллированной воде. Для контрольных крыс использовали дистиллированную воду в тех же объёмах.

В течение эксперимента вели наблюдение за животными и оценивали их поведение, состояние шёрстного и кожного покрова, внешний вид, изучали морфологический и биохимический состав крови, изменение массы тела, потребление воды и корма.

О токсичности препарата судили по клинической картине, количеству погибших животных и по результатам патологоанатомического вскрытия.

Местнораздражающее действие витаферма изучали на кроликах. Животным изучаемый препарат вводили в конъюнктивальный мешок в виде суспензии разведениях 1:10 и 1:100. За состоянием конъюнктивы наблюдали в течение 6 ч. Контролем служил интактный глаз противоположной стороны.

Аллергизирующее действие выявляли на морских свинках массой 350-400 г методом накожных аппликаций препаратов в разных разведениях и нативном виде. До сенсibilизации (исходные данные), перед введением разрешающей дозы и после неё учитывали массу тела, ректальную температуру, количество лейкоцитов, реакцию специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) в цитратной крови по Флексу. Положительной считали пробу, в которой агломерация (склеивание) лейкоцитов превышала контрольные данные не менее чем на 30%.

Хроническую токсичность витаферма определяли на белых крысах. Испытуемый препарат применяли белым крысам в течение трёх месяцев в терапевтической дозе, в 5 и 10 раз её превышающую.

В течение всего проведения опыта за животными вели наблюдение, при этом учитывали общее состояние, поведение, состояние шёрстного и кожного покрова, внешний вид, изучали морфологический и биохимический состав крови, изменение массы тела животных, потребление воды и корма.

Влияние витаферма на детоксицирующую функцию печени изучали на

модели гексеналового сна. Гексенал вводили внутривентриально в десятикратной условно-терапевтической дозе и дозе 80 мг/кг массы тела в форме 1%-ного раствора, при этом регистрировали продолжительность гексеналового сна, которую в контрольной группе принимали за 100%.

Острый токсикологический эксперимент при внутрижелудочном введении проводится методом «фиксированной дозы». Данный метод предназначен для установления класса опасности по реакциям птицы (гибель, интоксикация) на введение независимо от характера компонентов отходов и степени их идентификации.

Острую токсичность гемива, распола, витаферма и гипоксена определяли на цыплятах-бройлерах. Препараты вводили в зоб однократно при помощи зонда в виде суспензии в объёме 20 мл из расчёта: 6000 мг/кг массы тела для гипоксена, 8000 мг/кг для гемива, 9000 мг/кг для распола и 10000 мг/кг для витаферма. Контрольная группа цыплят получала аналогичный объём дистиллированной воды.

Период наблюдений составил 14 дней. При этом обращали внимание на поведение птицы, состояние перьевого и кожного покрова. Учитывали потребление корма и воды. В конце экспериментального периода была проведена декапитация цыплят и по результатам вскрытия изучены макроскопические изменения внутренних органов.

Субхроническую токсичность гемива, распола, витаферма и гипоксена определяли на цыплятах-бройлерах. Препараты применяли перорально в условно-терапевтической дозе, двух и пятикратной дозы от условно терапевтической из расчёта: 60,0, 120,0 и 300 мг/кг массы тела для гипоксена; 0,4, 0,8 и 2,0 г/кг массы тела для гемива; 0,6, 1,2 и 3,0 г/кг массы тела для распола; 10,0, 20,0 и 50,0 г/кг корма для витаферма. Препараты применяли опытным животным в течение 40 суток.

Изучение гепатопротекторных свойств гемива, распола, витаферма и гипоксена осуществляли на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах массой 180-200 г.

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно [14]. На четвёртые сутки животным в течение 10 дней применяли изучаемые препараты: с водой гипоксен из расчёта 60 мг/кг массы тела, гемив и распол – в дозе 0,4 г/кг и 0,6 г/кг массы тела соответственно. Витаферм применяли с кормом в дозе 10,0 г/кг корма. Взятие крови проводили на 7 и 14 день после начала проведения опыта. При лечении токсической дистрофии печени лабораторных животных на модели токсического гепатита, для сравнения применяли следующие препараты: с гипоксеном сравнивали гептран; с гемивом – распол, с витафермом – ларивитол.

Методом оценки эффективности действия препаратов был клинический осмотр животных, измерение массы и контроль некоторых биохимических показателей сыворотки крови.

Морфологическое и гистологическое исследование печени крыс проводили в конце экспериментального периода. Препараты печени окрашивали гематоксилином-эозином.

Гемив –полисахарид микробного происхождения, является аналогом гуаровой камеди. Главными действующими веществами являются галактоманнан и жирные кислоты.

Распол – полисахарид растительного происхождения относится к классу углеводов и является аналогом гуаровой камеди. Он состоит из остатков моносахаридов, связанных гликозидными связями и является гидроколлоидом с высокой молекулярной массой Главными действующими веществами являются галактоманнан и жирные кислоты. Препарат выпускает ЗАО «Петрохим» (г. Белгород).

Для сравнения с изучаемыми пребиотиками применяли ветелакт.

Ветелакт (Vetelakt) – пребиотик, является кормовой добавкой. В состав препарата входят: в качестве действующего вещества лактулоза - не менее 50%, а также сопутствующие сахара (лактоза и галактоза) и вода очищенная до 100%. Общее содержание сухих веществ составляет не менее 50%. По внешнему виду добавка представляет собой сироп от бесцветного до светло-коричневого цвета.

Гипоксен (Натриевая соль [поли-(2,5- дигидроксифенилен)]-4-тиосульфокислоты) представляет собой порошок черного цвета, без запаха или со слабым специфическим запахом. Препарат выпускает ЗАО «Петрохим» (г. Белгород).

Для сравнения с гипоксеном применяли биофлавоноидный комплекс лиственницы и гептран.

Биофлавоноидный комплекс лиственницы – побочный продукт, который образуется при промышленном производстве дигидрокверцетина, Препарат представляет собой сыпучую порошкообразную массу кремового цвета и содержит в своём составе в пересчете на сухое вещество: дигидрокверцетин – 85%; димеры и тримеры дигидрокверцетина – 5%; дигидрокемпферол – 5%; эриодиктиол – 1,5%; нарингенин – около 1%; остальное – неидентифицированные природные вещества.

Гептран комплексный препарат обладает гепатопротективным и антистрессовым действием, 1 мл гептрана содержится 50 мг карнитина, 200 мг магния сульфата, 220 мг сорбитола, 30 мг цианокобаламина, 8 мг кальция пантотената, 20 мг никотинамида, вспомогательные и формообразующие вещества.

Витаферм представляет собой сыпучую порошкообразную массу светло-серого цвета специфического запаха. Его состав: пепсин- 1,5 мг, панкреаса - 1,5 МЕ; витамины из расчёта на 1г: А- 500МЕ; Е- 0,74 мг; В1- 0,17 мг; В2-0,17 мг; D3- 44МЕ; В6-0,18мг; РР- 2мг; фолиевая кислота- 0,06 мг; пантотеновая кислота- 0,75 мг; биотин- 0,002 мг; В12- 0,36 мкг; С- 9,2 мг; Лимонная кислота - 20 мг; остальное - сахароза. Препарат выпускает ЗАО

«Петрохим» (г. Белгород).

Для сравнения с витафермом применяли ларивитол

Ларивитол содержит в своём составе: биофлаваноиды лиственницы – 0,02 мг/г; витамин А – 500 МЕ/г; витамин Дз – 250 МЕ/г; витамин Е – 0,2 мг/г, сорбент аэросил.

Фармакологическую активность гемива, распола, витаферма и гипоксена определяли на цыплятах-бройлерах с признаками гепатоза. Препараты применяли в различных дозах и на протяжении различного периода времени. Контролем служили группы, потребляющая стандартный комбикорм.

Наблюдение за птицей проводили в течение всего экспериментального периода. При этом каждые 10 дней проводили взвешивание цыплят, учитывали сохранность, затраты корма на прирост, клиническое состояние. Изучали естественную резистентность организма, гематологические показатели, гистологические изменения внутренних органов, определяли качество мяса. Все опыты имели повторности и завершались производственной проверкой.

Кровь для биохимических и морфологических исследований брали из подкрыльцовой вены или после декапитации. При этом морфологические исследования крови проводились на анализаторе гематологическом ветеринарном ВС-5000 Vet. Биохимические показатели сыворотке крови – на анализаторе автоматическом биохимическом BS-200E.

Активность лизоцима определяли нефелометрическим методом по В.Г. Дорофейчуку (1968) [33]. Фагоцитарную активность псевдоэозинофилов устанавливали путём подсчёта фагоцитирующих нейтрофилов из 100 клеток, бактерицидную активность сыворотки крови – по И.М. Карпуть [44].

Результаты исследований подвергали математической обработке Плохинсий [95] с вычислением средних арифметических (M), их среднестатистических ошибок (m) и критерия достоверности (p); цифровые данные оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента [76], определяли отношением разности коэффициентов к средней ошибке этой разности. Различия считали достоверными, если разность относительных

коэффициентов в 2 и более раз больше средней ошибки разности [7].

На основании результатов производственных испытаний проводили расчёты экономической эффективности применения препаратов в животноводстве. При этом пользовались рекомендациями, имеющимися в «Методике определения экономической эффективности использования в сельском хозяйстве результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений» (1982) [74].

В конце периода наблюдения из каждой группы умерщвляли по 6 цыплят для патоморфологических исследований (Вертинский К. И. с соавт., 1973) [15]. Внутренние органы подвергали гистологическому исследованию согласно действующих ГОСТов [24, 25]. После получения гистосрезов окрашивание проводили общепринятыми методами [77]. Анализ гистопрепаратов проведен при использовании программы «Видео-Тест-Мастер-Морфология».

Оценка продукции, полученной от животных после применения изучаемых препаратов

В конце экспериментального периода после применения гемива, распола, витаферма и гипоксена осуществляли ветеринарно-санитарную оценку мяса птицы. Послеубойный ветеринарно-санитарный осмотр тушек проводили общепринятым методом, руководствуясь «Правилами ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов» [102].

При этом отбор проб и органолептическое исследование мяса проводили по ГОСТ Р 51944 – 2002 [28] и по техническим условиям ГОСТ 31962-2013 [26], физико-химические исследования – по ГОСТ 31470-2012 [27]. После убоя цыплят-бройлеров проводили органолептические и физико-химические исследования мышечной ткани (определяли рН, коэффициент кислотность-окисляемость, проводили реакцию на пероксидазу, формольную реакцию и др.).

Схема всех исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Схема опытов

<i>Первый опыт</i> Изучение токсичности витаферма на лабораторных животных
<i>Второй опыт</i> Определение острой и субхронической токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах
<i>Третий опыт</i> Изучение гепатопротекторных свойств гипоксена гемива, распола и витаферма на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах
<i>Четвёртый опыт</i> Фармакологические свойства гипоксена
1. Выявление оптимальных доз препарата
2. Лечебно-профилактическое действие гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы при гепатозах цыплят
3. Гистологические изменения печени цыплят
<i>Пятый опыт</i> Фармакологические свойства гемива
1. Выявление оптимальных доз препарата
2. Лечебно-профилактическое действие гемива, ветелакта и гептрана при гепатозах цыплят-бройлеров
3. Гистологические изменения печени, фабрициевой сумки и кишечника цыплят
<i>Шестой опыт</i> Фармакологические свойства распола
1. Выявление оптимальных доз препарата
2. Лечебно-профилактическое действие распола и гемива при гепатозах цыплят-бройлеров
3. Гистологические изменения печени, фабрициевой сумки и кишечника цыплят
<i>Седьмой опыт</i> Фармакологические свойства витаферма
1. Выявление оптимальных доз препарата
2. Лечебно-профилактическое действие витаферма и ларивитола при гепатозах цыплят-бройлеров
3. Гистологические изменения печени цыплят
<i>Восьмой опыт</i> Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения изучаемых препаратов
Производственная проверка

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Изучение токсичности витаферма на лабораторных животных

Острая токсичность

Острая токсичность витаферма определялась на белых крысах. Для проведения опыта отобрали 6 групп животных массой 180-190 г (первая – контрольная, остальные – опытные) по 10 голов в каждой.

Крысам опытных групп витаферм вводили в виде суспензии внутривентрикулярно, однократно в дозах: 5,0, 10,0, 15,0, 20, 25 г/кг массы тела. За крысами велось наблюдение в течение 14 суток.

В течение всего периода наблюдения не было отмечено изменения в поведении и физиологическом состоянии животных. Следует отметить, что ни в опытных, ни в контрольной группе гибели крыс не отмечалось.

В результате чего, не удалось определить величину ЛД₅₀, так как в опытных группах не было падежа, при этом даже введение крысам витаферма дозе 25,0 г/кг массы тела (5 мл/гол – максимальная доза по объёму желудка) не вызвало гибели крыс.

В конце экспериментального периода животным проводили декапитацию под эфирным наркозом и оценивали состояние внутренних органов. При этом в результате визуального осмотра не выявлено никаких патологических изменений органов контрольной и опытных групп.

Таким образом, витаферм при пероральном введении в максимально допустимой дозе не оказывал отрицательного влияния на организм животных, биохимический состав крови и состояние внутренних органов.

Следовательно, по параметрам острой токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [29] витаферм можно отнести к веществам 4 класса – малоопасным.

Хроническая токсичность

Для изучения хронической токсичности было сформировано 4 группы белых-беспородных крыс-самцов по 8 голов в каждой. Первая группа – контрольная. Животные этой группы получали стандартный комбикорм. Крысам 2, 3 и 4 опытных групп применяли витаферм в дозах 10,0, 50,0 и 100,0 г/кг корма соответственно (терапевтическая доза, пяти- и десятикратная от терапевтической) ежедневно, однократно в течение 3 месяцев.

В таблице 2 представлена динамика массы тела подопытных крыс.

Таблица 2 – Динамика массы тела крыс при длительном введении витаферма, г, n=10 ($M \pm m$)

Группы	Исходные данные	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес
1-контрольная	200,2±3,1	199,4±5,6	198,7±4,9	200,3±5,6
2-опытная	201,4±5,6	201,6±5,3	202,7±5,1	202,9±6,7
3-опытная	202,7±6,4	203,5±6,7	204,9±7,7	203,8±5,7
4-опытная	210,5±5,4	217,3±5,6	214,6±5,1	216,8±6,6

Из данных таблицы видно, что на протяжении всего периода проведения эксперимента после применения всех изучаемых доз витаферма, масса животных как контрольной, так и опытных групп находилась практически на одном уровне. Однако, в конце экспериментального периода, отмечалось даже незначительное её повышение. Следует отметить, что изменения между контрольной и опытными группами не подтвердились статистически.

Таким образом, длительное применение витаферма не оказывает отрицательного влияния на массу белых крыс.

Витаферм не оказал отрицательно влияния на показатели крови крыс. Несмотря на длительное его применение число эритроцитов, лейкоцитов оставалось в пределах физиологической нормы, как и биохимический состав крови животных. Активность ферментов переаминирования в сыворотке крови

опытных животных практически не отличалось от контроля, что свидетельствует об отсутствии отрицательно влияния витаферма на функцию печени животных.

Влияние витаферма комплекса на детоксицирующую функцию печени выявилось на модели гексеналового сна. Полученные на этот счёт данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Длительность гексеналового сна у крыс, *мин*

Время исследования	Пол	Контроль	Доза витаминно-ферментного комплекса, г/ кг корма		
			10,0	50,0	100,0
Исходные данные	самцы	47,3±2,5	47,8±2,6	46,5±3,3	44,8±3,9
	самки	48,6±2,6	48,8±2,9	47,3±3,6	47,5±2,9
Через 1 мес.	самцы	46,9±2,8	46,1±3,7	45,9±2,5	45,7±3,3
	самки	48,1±3,4	47,9±2,9	46,6±3,4	45,7±3,9
Через 3 мес.	самцы	47,7±3,8	46,5±2,9	46,4±3,5	46,6±3,6
	самки	47,8±2,1	47,9±2,5	48,0±3,1	47,4±3,2

Из представленных в таблице данных видно, что средняя продолжительность гексеналового сна крыс контрольной и опытных групп различались незначительно, и эти изменения не имели статистически достоверных различий. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния витаминно-ферментного комплекса на детоксицирующую функцию печени, так как препарат не задерживал и не ускорял окисление гексенала, которое, по общепризнанным представлениям, совершается в печени.

После окончания эксперимента всех крыс декапитировали под эфирным наркозом и определяли абсолютную массу внутренних органов, проводили их

визуальное и макроскопическое изучение.

В результате проведённых исследований установлено, что при макроскопическом исследовании не выявлено никаких структурных изменений внутренних органов животных.

Местнораздражающее и аллергизирующее действие

Местнораздражающее действие витаферма проводили на кроликах. При этом было отобрано две группы животных по 8 голов в каждой. Изучаемый препарат вводили в конъюнктивальный мешок в виде суспензии в разведениях 1:10 и 1:100. Контролем был интактный глаз противоположной стороны.

Через 6 часов и через сутки после начала эксперимента был проведён осмотр глаз кроликов. При этом не установлено никаких патологических изменений ни в зрачке, ни в конъюнктивальном мешке животных, что свидетельствует об отсутствии местнораздражающего действия витаферма.

Аллергизирующее действие проводили на морских свинках. Для проведения опыта было отобрано три группы животных по 8 голов в каждой.

За 1 сутки до эксперимента на боковых поверхностях туловища морских свинок проводили депиляцию шерстного покрова площадью 2x3 см. Животным опытных групп на депилированные участки кожи в течение 20 суток наносили 0,1 мл витаферма в разведении 1:10 и 1:100. Через 21 сутки на интактный участок противоположной стороны наносили испытуемый препарат в разрешающей дозе.

В ходе опыта животных взвешивали, измеряли температуру тела (табл. 4), определяли степень покраснения кожи и выраженность гиперемии, а также толщину кожной складки, ставили реакцию специфической агломерации лейкоцитов.

При испытании витаферма во время нанесения его на кожу во всех разведениях, не отмечено покраснения депилированных участков кожи. При этом все вышеперечисленные показатели находились в пределах физиологической нормы.

Анализируя данные таблицы 4 можно сделать вывод об отсутствии отрицательно влияния витаферма на организм морских свинок. Установлено, что температура животных опытных групп практически не отличалась от контроля и была в пределах физиологической нормы.

Таблица 4 – Температура тела морских свинок, получавших витаферма, °С
n=10 (M±m)

	Контроль	Разведения витаферма	
		1:10	1:100
Исходные данные	37,0±0,5	36,9±0,6	36,8±0,5
До введения разрешающей дозы	37,1±0,4	36,9±0,6	37,2±0,3
После введения разрешающей дозы	37,2±0,3	37,0±0,4	37,1±0,2

Следует отметить, что перед введением разрешающей дозы и после неё ставили реакцию специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) в цитратной крови по Флексу. Положительной считали пробу, в которой агломерация (склеивание) лейкоцитов превышала контрольные данные не менее чем на 30%.

Результаты проведения РСАЛ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Реакция специфической агломерации лейкоцитов, %, n=10 (M±m)

Показатели	Контроль	Разведения витаферма	
		1:10	1:100
Исходные данные	18,8±2,23	19,2±2,20	19,4±1,92
До введения разрешающей дозы	18,7±2,22	18,9±2,36	18,7±2,29
После введения разрешающей дозы	18,6±1,94	18,8±1,85	19,1±1,85

Из представленных данных видно, что колебания процента

агломерирующих лейкоцитов на фоне применения виатферма были в пределах 18,6–19,4. Незначительные изменения показателя агломерации являются статистически недостоверными. Как известно, положительной РСАЛ считаются случаи увеличения процента склеившихся лейкоцитов за 1 ч после применения разрешающей дозы на 1/3 и более по сравнению с состоянием до применения этой дозы препарата.

Всё это даёт основание считать, что витаферм не обладает аллергизирующим действием и его повторное применение не вызывает аллергической реакции.

Обобщение Витаферм является малотоксичным соединением. Его длительное применение белым крысам в терапевтической дозе, а также в пять и десять раз её превышающую, не оказывает отрицательного влияния на организм животных. Препарат также не обладает местнораздражающим действием при испытании его на кроликах и аллергизирующего действием на морских свинках. Таким образом, витаферм можно применять продуктивным животным без каких-либо ограничений.

2.2.2 Изучение токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах

2.2.2.1 Острая токсичность изучаемых препаратов

ГЕМИВ

Для изучения острой токсичности гемива было отобрано 2 группы (контрольная и опытная) цыплят-бройлеров 14-суточного возраста средней массой 500 г по 10 голов в каждой. Цыплятам опытной группы гемив вводили при помощи зонда в зоб виде суспензии в объёме 10 мл из расчёта 8000 мг/кг массы тела однократно. Наблюдение за птицей проводили в течение 14 суток. Схема опыта представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы	
	1 -контрольная	2 -опытная
Применяемый препарат	вода	гемив
Доза и объём препарата	10,0 мл/гол	8000 мг/кг массы тела в объёме 10,0 мл/гол

В результате проведённых исследований на протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано гибели цыплят ни в контрольной группе после применения воды, ни в опытной после введения гемива. На протяжении всего проведения эксперимента у цыплят-бройлеров не отмечалось признаков интоксикации. Следует отметить, что в течение нескольких минут после введения гемива наблюдалось незначительное угнетение птицы. Цыплята были малоподвижны и отказывались от корма. Затем их состояние нормализовалось, аппетит восстановился.

Таким образом, физиологическое состояние цыплят контрольной и опытной групп не отличалось на протяжении всего последующего периода наблюдения.

Через 14 дней в конце экспериментального периода был проведён убой птицы и проведены макроскопические исследования внутренних органов. В результате проведённого осмотра не отмечено каких-либо патологических изменений со стороны железистого и мышечного желудка, кишечника, печени, почек, сердца, пищевода и т.п. Внутренние органы опытных цыплят не имели различий с контролем, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния гемива на организм птицы в дозе, которая в 20 раз превышает терапевтическую. Таким образом, исследуемый препарат не обладает токсическим действием, не оказывает негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы, что позволяет отнести гемив согласно ГОСТ 12.1.007-76 к веществам 4 класса опасности – малоопасным.

РАСПОЛ

Для изучения острой токсичности распола было сформировано 2 группы (контрольная и опытная) цыплят-бройлеров 13-суточного возраста средней массой 480 г по 6 голов в каждой. Цыплятам опытной группы распол вводили при помощи зонда в желудок виде суспензии в объёме 10 мл из расчёта 9000 мг/кг массы тела однократно. Наблюдение за птицей проводили в течение 14 суток. Схема опыта представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы	
	1 -контрольная	2 -опытная
Применяемый препарат	вода	распол
Доза и объём препарата	10,0 мл/гол	9000 мг/кг массы тела в объёме 10,0 мл/гол

В результате проведённых исследований на протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано гибели цыплят ни в контрольной группе после применения воды, ни в опытной после введения гемива. На протяжении всего

проведения эксперимента у цыплят-бройлеров не отмечалось признаков интоксикации. Следует отметить, что в течение нескольких минут после введения распола наблюдалось незначительное угнетение птицы. Цыплята были малоподвижны и отказывались от корма. Затем их состояние нормализовалось, аппетит восстановился.

Таким образом, физиологическое состояние цыплят контрольной и опытной групп не отличалось на протяжении всего последующего периода наблюдения.

Через 14 дней в конце экспериментального периода был проведён убой птицы и проведены макроскопические исследования внутренних органов. В результате проведённого осмотра не отмечено каких-либо патологических изменений со стороны железистого и мышечного желудка, кишечника, печени, почек, сердца, пищевода и т.п. Внутренние органы опытных цыплят не имели различий с контролем, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния распола на организм птицы в дозе, которая более чем в 10 раз превышает терапевтическую. Таким образом, исследуемый препарат не обладает токсическим действием, не оказывает негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы, что позволяет отнести распол согласно ГОСТ 12.1.007-76 к веществам 4 класса опасности – малоопасным.

ВИТАФЕРМ

Для изучения острой токсичности витаферма было сформировано 2 группы (контрольная и опытная) цыплят-бройлеров 15-суточного возраста средней массой 560 г по 12 голов в каждой. Цыплятам опытной группы витаферм вводили при помощи зонда в желудок виде суспензии в объёме 10 мл из расчёта 10000 мг/кг массы тела однократно. Наблюдение за птицей проводили в течение 14 суток. Схема опыта представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы	
	1 -контрольная	2 -опытная
Применяемый препарат	вода	витаферм
Доза и объём препарата	10,0 мл/гол	10000 мг/кг массы тела в объёме 10,0 мл/гол

В результате проведённых исследований на протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано гибели цыплят ни в контрольной группе после применения воды, ни в опытной после введения витаферма. На протяжении всего проведения эксперимента у цыплят-бройлеров не отмечалось признаков интоксикации. Цыплята были подвижны и активно поедали корм.

Таким образом, физиологическое состояние цыплят контрольной и опытной групп не отличалось на протяжении всего последующего периода наблюдения.

Через 14 дней в конце экспериментального периода был проведён убой птицы и проведены макроскопические исследования внутренних органов. В результате проведённого осмотра не отмечено каких-либо патологических изменений со стороны железистого и мышечного желудка, кишечника, печени, почек, сердца, пищевода и т.п. Внутренние органы опытных цыплят не имели различий с контролем, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния витаферма на организм птицы в дозе, которая в более чем в 10 раз превышает терапевтическую. Таким образом, исследуемый препарат не обладает токсическим действием, не оказывает негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы, что позволяет отнести витаферм согласно ГОСТ 12.1.007-76 к веществам 4 класса опасности – малоопасным.

ГИПОКСЕН

Для изучения острой токсичности гипоксена было отобрано 2 группы (контрольная и опытная) цыплят-бройлеров 14-суточного возраста средней массой 500 г по 8 голов в каждой. Цыплятам опытной группы гипоксен вводили при помощи зонда в желудок виде суспензии в объёме 10 мл из расчёта 3000 мг/кг массы тела однократно. Наблюдение за птицей проводили в течение 14 суток. Схема опыта представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы	
	1 -контрольная	2 -опытная
Применяемый препарат	вода	витаферм
Доза и объём препарата	10,0 мл/гол	3000 мг/кг массы тела в объёме 10,0 мл/гол

В результате проведённых исследований на протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано гибели цыплят ни в контрольной группе после применения воды, ни в опытной после введения гипоксена. На протяжении всего проведения эксперимента у цыплят-бройлеров не отмечалось признаков интоксикации. Цыплята были активны, угнетения не наблюдалось.

Таким образом, физиологическое состояние цыплят контрольной и опытной групп не отличалось на протяжении всего последующего периода наблюдения.

Через 14 дней в конце экспериментального периода был проведён убой птицы и проведены макроскопические исследования внутренних органов. В результате проведённого осмотра не отмечено каких-либо патологических изменений со стороны железистого и мышечного желудка, кишечника, печени, почек, сердца, пищевода и т.п. Внутренние органы опытных цыплят не имели различий с контролем, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния гипоксена на организм птицы. Таким образом, исследуемый препарат не обладает

токсическим действием, не оказывает негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы, что позволяет отнести гемив согласно ГОСТ 12.1.007-76 к веществам 4 класса опасности – малоопасным.

2.2.2.2 Субхроническая токсичность изучаемых препаратов

Гемив

Для изучения субхронической токсичности гемива было отобрано 4 группы (1 – контрольная; 2, 3 и 4 – опытные) цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 10 голов в каждой. Изучаемый препарат 2, 3 и 4 опытным группам применяли с водой в дозе 0,4, 0,8 и 2,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 40 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 10.

Таблица 10 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г/кг массы тела
1 -контрольная	-	-
2 -опытная	гемив	0,4
3 - опытная	гемив	0,8
4 - опытная	гемив	2,0

При наблюдении за птицей на протяжении всего периода проведения опыта не было отмечено никаких отклонений в её поведении. Цыплята были активны с хорошим аппетитом. Перьевого покров был гладким и блестящим.

Результаты испытания гемива на цыплятах представлены в таблице 11.

Из представленных в таблице данных видно, что в контрольной группе сохранность составила 80%, во второй опытной группе – 90% и в остальных группах на протяжении всего периода наблюдения гибели цыплят не отмечалось.

Следует отметить положительное влияние всех изучаемых доз гемива на птицу, что проявлялось увеличением среднесуточных приростов: во второй

группе – на 4,5%, в третьей – на 4,1% и в четвёртой – на 3,8% выше контрольных показателей. Таким образом, гемив на протяжении длительного применения цыплятам бройлерам не оказал отрицательного влияния на организм птицы.

Таблица 11 – Результаты испытания гемива на цыплятах-бройлерах
n=10 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	10	10	10	10
Сохранность, %	80,0	90,0	100,0	100,0
Среднесуточный прирост, г	58,43	61,54	62,23	62,21
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,72	1,71	1,70	1,71

В конце экспериментального периода был проанализирован морфологический и биохимический состав крови птицы. В результате проведённых исследований не было выявлено статистически достоверных различий между контрольной и опытными группами ни по количеству эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ни по составу лейкограммы.

Биохимический состав крови птицы опытных групп после применения гемива также статистически не отличался от контроля (табл. 12). Все изучаемые показатели были в пределах физиологической нормы для данной возрастной группы. Особенно следует отметить, что применение гемива не вызвало увеличения активности ферментов переаминирования и холестерина в сыворотке крови птицы, что означает отсутствие отрицательного влияния препарата на работу печени птицы после его длительного применения в дозах в 2 и 5 раз превышающих терапевтическую.

Таблица 12 – Биохимические показатели крови цыплят, n=10 (M±m)

Показатели	1- контрольная	Опытные группы		
		2	3	4
Исходные данные				
Глюкоза, ммоль/л	8,52±0,80	8,66±0,81	8,54±0,70	8,40±0,43
Кальций, ммоль/л	3,70±0,60	4,13±0,42	4,44±0,38	3,99±0,50
Фосфор, ммоль/л	2,83±0,54	2,79±0,31	2,86±0,42	2,51±0,51
Общий белок, г/л	27,4±1,53	27,9±1,21	28,1±1,42	28,8±1,50
Холестерол, ммоль/л	1,40±0,15	1,52±0,21	1,33±0,24	1,46±0,28
АСТ, ед/л	278,0±6,50	266,1±6,23	266,8±8,41	257,3±8,35
АЛТ, ед/л	387,7±9,22	380,1±8,89	394,6±8,21	390,1±9,77
После применения препарата				
Глюкоза, ммоль/л	8,50±0,88	8,67±0,89	8,55±0,71	8,48±0,46
Кальций, ммоль/л	3,76±0,61	4,15±0,41	4,46±0,39	3,97±0,51
Фосфор, ммоль/л	2,74±0,33	2,36±0,35	2,31±0,22	2,63±0,44
Общий белок, г/л	31,6±1,33	32,8±1,46	33,2±1,29	32,9±1,33
Холестерол, ммоль/л	1,55±0,21	1,50±0,21	1,46±0,37	1,41±0,38
АСТ, ед/л	278,2±6,56	267,4±6,29	265,3±8,44	257,5±8,33
АЛТ, ед/л	390,8±8,20	389,1±7,36	369,3±7,56	377,6±7,68

Анализ макроскопического исследования внутренних органов птицы показал отсутствие каких-либо в них изменений по причине воздействия препарата. Печень не была увеличена в размере, в кишечнике не отмечалось

воспалительных процессов, сердце – без изменений, почки в пределах физиологической нормы, органы дыхания – не повреждены.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что гемив является малотоксичным препаратом. Длительное применение препарата в терапевтической дозе и в дозах в 2 и 5 раз превышающих терапевтическую не оказывает отрицательного влияния на организм цыплят-бройлеров.

Распол

Для изучения субхронической токсичности распола было отобрано 4 группы (1 – контрольная; 2, 3 и 4 – опытные) цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 30 голов в каждой. Изучаемый препарат 2, 3 и 4 опытным группам применяли с водой в дозе 0,6, 1,2 и 3,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 40 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 13.

Таблица 13 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г/кг массы тела
1 -контрольная	-	-
2 -опытная	распол	0,6
3 - опытная	распол	1,2
4 - опытная	распол	3,0

В результате проведённых исследований установлено, что на протяжении всего периода наблюдения гибели цыплят ни в одной из групп отмечено не было. При наблюдении за птицей на протяжении всего периода проведения опыта не было отмечено никаких отклонений в её поведении. Цыплята были активны с хорошим аппетитом. Перьевого покров был гладким и блестящим.

Результаты испытания распола на цыплятах представлены в таблице 14.

Из представленных в таблице данных видно, что в контрольной группе сохранность была 93,3%, во второй и третьей опытных группах она составила

100%, в четвёртой – 96,7%.

Таблица 14 – Результаты испытания распола на цыплятах-бройлерах
n=30 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Сохранность, %	93,3	100	100	96,7
Среднесуточный прирост, г	59,3	62,28	63,21	61,78
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,74	1,71	1,71	1,71

Следует отметить положительное влияние всех изучаемых доз распола на птицу, что проявлялось увеличением среднесуточных приростов: во второй группе – на 5,0%, в третьей – на 6,6% и в четвёртой – на 4,2% выше контрольных показателей. Таким образом, распол на протяжении длительного применения цыплятам бройлерам не оказал отрицательного влияния на организм птицы.

Анализируя данные показателей крови птицы, установлено, что в результате проведённых исследований не выявлено статистически достоверных различий между контрольной и опытными группами ни по количеству эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ни по составу лейкограммы.

Биохимический состав крови птицы опытных групп после применения распола также статистически не отличался от контроля (табл. 15). Все изучаемые показатели были в пределах физиологической нормы для данной возрастной группы, что означает отсутствие отрицательного влияния препарата на работу печени птицы после его длительного применения в дозах в 2 и 5 раз превышающих терапевтическую.

Таблица 15 – Биохимические показатели крови цыплят,
n=30 (M±m)

Показатели	1- контрольная	Опытные группы		
		2	3	4
Исходные данные				
Общий белок, г/л	28,8±1,34	27,9±1,36	28,9±1,43	29,2±1,51
Кальций, ммоль/л	3,46±0,43	3,23±0,34	3,58±0,57	3,21±0,46
Фосфор, ммоль/л	2,86±0,57	2,88±0,39	2,67±0,49	2,97±0,58
Холестерол, ммоль/л	1,54±0,10	1,52±0,21	1,49±0,31	1,48±0,26
Глюкоза, ммоль/л	8,24±0,87	8,54±0,76	8,14±0,52	8,37±0,44
После применения препарата				
Общий белок, г/л	30,9±1,35	32,7±1,43	32,8±1,59	33,1±1,43
Кальций, ммоль/л	3,56±0,60	3,29±0,42	3,98±0,44	3,77±0,51
Фосфор, ммоль/л	2,74±0,33	2,32±0,35	2,46±0,44	2,47±0,28
Холестерол, ммоль/л	1,57±0,23	1,65±0,21	1,58±0,29	1,54±0,36
Глюкоза, ммоль/л	8,96±0,91	8,76±0,83	9,21±0,89	9,54±0,46

После убоя цыплят в конце экспериментального периода была проанализирована макроструктура внутренних органов птицы, в результате чего не установлено значительных различий между контрольной и опытными группами. Все органы соответствовали физиологическим значениям, изменений и новообразований обнаружено не было.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что распол является малотоксичным препаратом.

Витаферм

Для изучения субхронической токсичности витаферма было отобрано 4 группы (1 – контрольная; 2, 3 и 4 – опытные) цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 20 голов в каждой. Изучаемый препарат 2, 3 и 4 опытными группами применяли с кормом в дозе 10,0, 20,0 и 50,0 г/кг корма (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 40 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 16.

Таблица 16 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г/кг корма
1 -контрольная	-	-
2 -опытная	витаферм	10,0
3 - опытная	витаферм	20,0
4 - опытная	витаферм	50,0

В результате проведенных исследований установлено, что на протяжении всего периода наблюдения гибели цыплят ни в одной из групп отмечено не было. При наблюдении за птицей на протяжении всего периода проведения опыта не было отмечено никаких отклонений в её поведении. Цыплята были активны с хорошим аппетитом. Перьевого покрова был гладким и блестящим.

Результаты испытания витаферма на цыплятах представлены в таблице 17.

При этом отмечено увеличение среднесуточных приростов цыплят-бройлеров: во второй группе – на 7,1%, в третьей – на 6,7% и в четвертой – на 4,1% выше контрольных показателей. Затраты корма на единицу продукции были в пределах зоотехнических нормативов для данного кросса птицы. Таким образом, витаферм на протяжении длительного применения цыплятам бройлерам в изучаемых дозах оказал положительное влияние на организм птицы, что сопровождалось увеличением среднесуточных приростов и сохранности.

Таблица 17 – Результаты испытания витаферма на цыплятах-бройлерах
n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	20	20	20	20
в конце опыта	20	20	20	20
Сохранность, %	100	100	100	100
Среднесуточный прирост, г	59,84	64,11	63,87	62,29
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,76	1,72	1,72	1,74

Анализируя данные морфологического состава крови птицы, установлено, что в результате проведённых исследований не выявлено статистически достоверных различий между контрольной и опытными группами ни по количеству эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ни по составу лейкограммы.

Влияние витаферма на биохимический состав крови птицы представлены в таблице 18. Из представленных в таблице данных видно, что все изучаемые показатели у цыплят 2, 3 и 4 опытных групп находились в пределах физиологической нормы и не имели статистически достоверных различий с контролем. Отмечалось лишь незначительное повышение белка и кальция в сыворотке крови, что можно рассматривать как тенденцию.

Таблица 18 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров,
n=20 (M±m)

Показатели	1- контрольная	Опытные группы		
		2	3	4
Исходные данные				
Общий белок, г/л	26,3±1,44	27,1±1,35	28,2±1,42	28,6±1,49
Кальций, ммоль/л	3,40±0,45	3,39±0,49	3,51±0,62	3,55±0,40
Фосфор, ммоль/л	2,87±0,59	2,63±0,31	2,59±0,42	2,76±0,44
Холестерол, ммоль/л	1,55±0,29	1,56±0,33	1,47±0,29	1,38±0,21
Глюкоза, ммоль/л	8,33±0,85	8,56±0,79	8,23±0,59	8,35±0,46
После применения препарата				
Общий белок, г/л	31,4±1,33	32,9±1,45	32,2±1,66	33,0±1,54
Кальций, ммоль/л	3,69±0,51	3,98±0,46	3,87±0,32	3,79±0,55
Фосфор, ммоль/л	2,77±0,35	2,59±0,47	2,85±0,41	2,44±0,32
Холестерол, ммоль/л	1,56±0,29	1,60±0,28	1,59±0,33	1,55±0,39
Глюкоза, ммоль/л	8,87±0,90	8,74±0,85	9,56±0,77	9,47±0,45

После уоя цыплят в конце экспериментального периода была проанализирована макроструктура внутренних органов птицы, в результате чего не установлено значительных различий между контрольной и опытными группами. Все органы соответствовали физиологическим значениям, изменений и новообразований обнаружено не было.

При наружном осмотре животных не выявлено никаких изменений со стороны перьевого покрова.

На основе проведенных исследований можно заключить, что 40-суточное применение цыплятам-бройлерам витаминно-ферментного комплекса в дозах 10,0,

20,0 и 50,0 г/кг корма (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) не оказывает отрицательного влияния на организм птицы, биохимические показатели крови и не вызывает макроскопических изменений со стороны внутренних органов, что позволяет длительно применять препарат без ущерба для их организма.

ГИПОКСЕН

Для изучения субхронической токсичности гипоксена было отобрано 4 группы (1 – контрольная; 2, 3 и 4 – опытные) цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 30 голов в каждой. Изучаемый препарат 2, 3 и 4 опытными группами применяли с водой в дозе 60,0, 120,0 и 300 мг/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 40 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 19.

Таблица 19 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, мг/кг массы тела
1 -контрольная	-	-
2 -опытная	гипоксен	60,0
3 - опытная	гипоксен	120,0
4 - опытная	гипоксен	300,0

В результате проведённых исследований установлено, что на протяжении всего периода наблюдения гибели цыплят ни в одной из групп отмечено не было (табл. 20). Цыплята были активны, угнетения не наблюдалось, они не отставала в росте и развитии от птицы из контрольной группы, хорошо поедали корм.

При этом отмечено увеличение среднесуточных приростов цыплят-бройлеров опытных групп – на 7,3-10,8% по сравнению с контрольными показателями. Затраты корма на единицу продукции были в пределах зоотехнических нормативов для данного кросса птицы. Таким образом, на

протяжении длительного применения цыплятам-бройлерам всех изучаемых доз гипоксена, не оказало отрицательного влияние на организм птицы, что сопровождалось увеличением среднесуточных приростов и сохранности.

Таблица 20 – Результаты испытания гипоксена на цыплятах-бройлерах,

Показатели	Группы			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	30	30	30	30
Сохранность, %	96,6	100	100	96,6
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,82	1,75	1,76	1,77
Среднесуточный прирост, г	49,3	54,6	53,7	52,9

Влияние препарата на морфологические показатели крови представлены на рисунках 1, 2, 3 и биохимические показатели – в таблице 21.

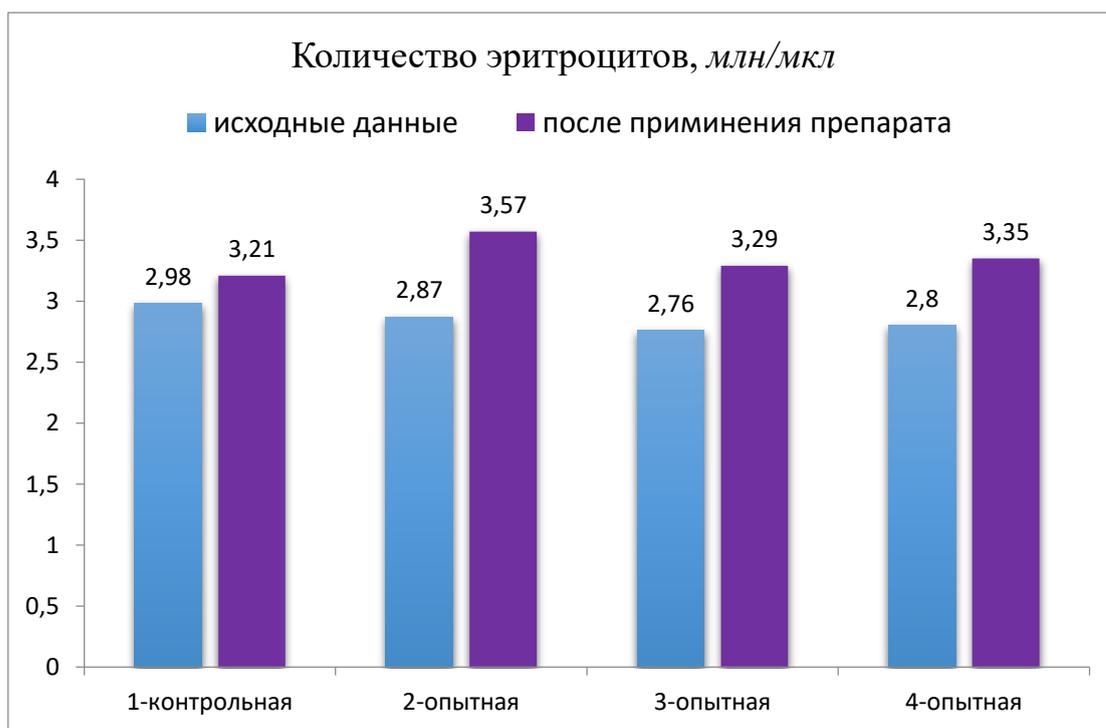


Рисунок 1 – Количество эритроцитов

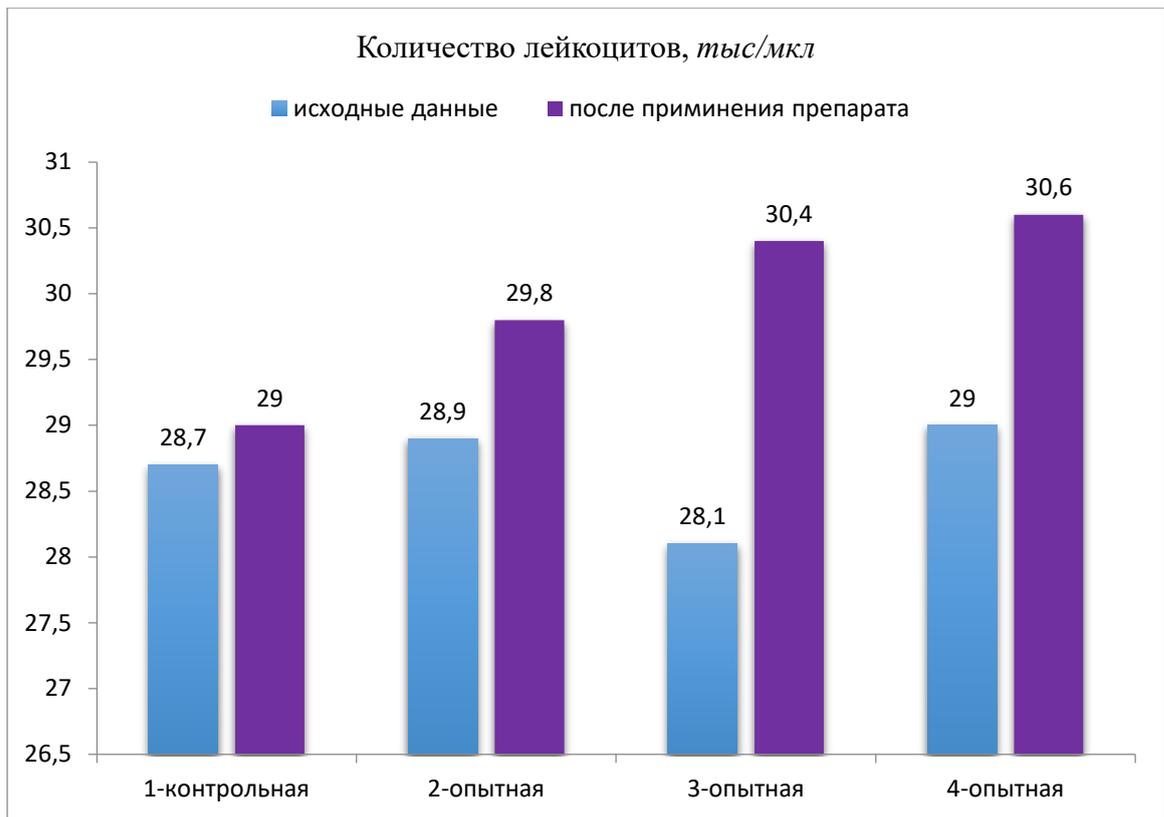


Рисунок 2 – Количество лейкоцитов

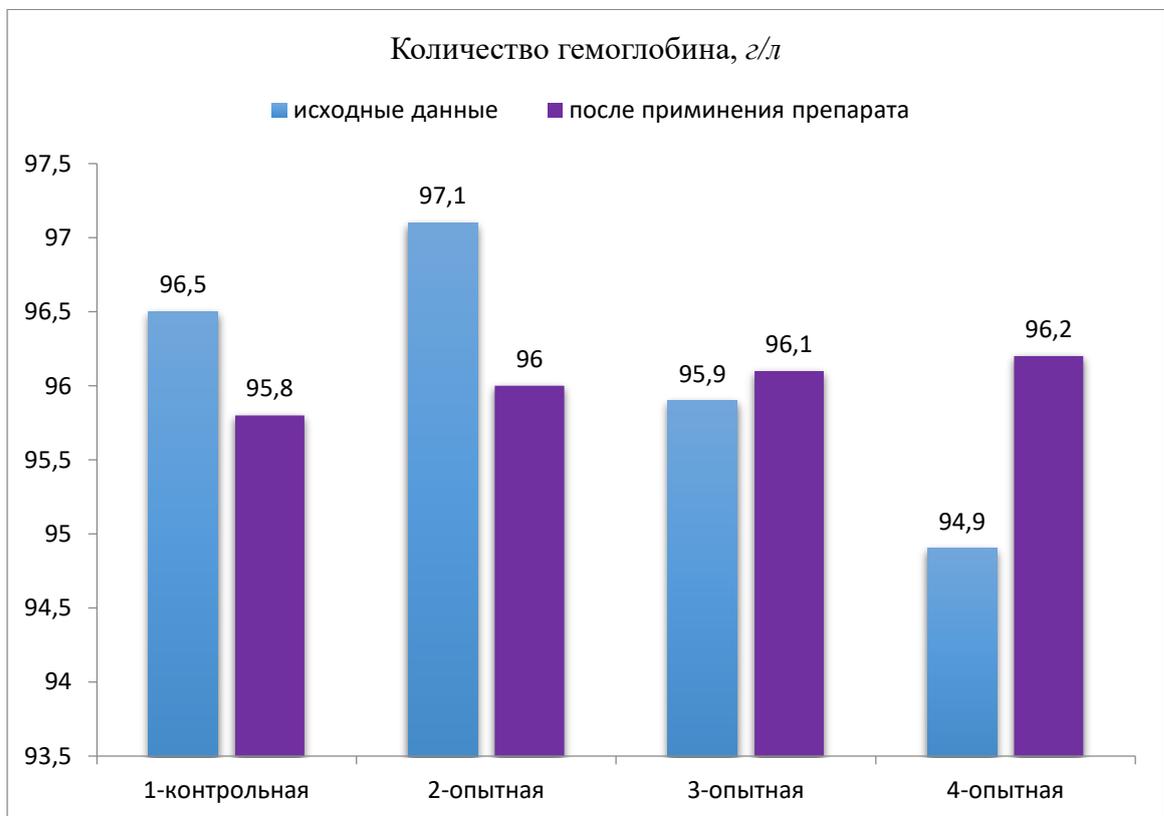


Рисунок 3 – Количество гемоглобина

Из представленных на рисунках 1-3 данных не выявлено статистически достоверных различий между контрольной и опытными группами ни по количеству эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ни по составу лейкограммы.

При анализе биохимических показателей крови цыплят 2, 3 и 4 опытных групп в конце экспериментального периода отмечалось существенное, по сравнению с контрольными показателями снижение активности аспаратаминотрансферазы – на 16,8, 16,1 и 16,3% и активности аланинаминотрансферазы – на 17,3, 16,2 и 15,9% соответственно ($p < 0,05-0,01$).

Таблица 21 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров,
n=30 (M±m)

Показатели	Группы			
	1 – контрольная	2- опытная	3 -опытная	4 -опытная
Исходные данные				
Общий белок, г/л	28,2±1,53	28,0±1,41	27,9±1,39	28,7±1,51
Фосфор, ммоль/л	3,63±0,42	3,61±0,45	3,70±0,40	3,60±0,51
Кальций, ммоль/л	4,46±0,54	4,44±0,51	4,38±0,50	4,28±0,43
AST ед/л	256,7±5,60	258,2±6,14	260,1±6,23	261,7±5,81
ALT ед/л	220,5±5,33	224,1±5,41	225,0±4,78	230,1±5,11
В конце экспериментального периода				
Общий белок, г/л	28,7±1,28	28,9±2,35	27,9±2,27	30,8±2,34
Фосфор, ммоль/л	3,01±0,35	3,11±0,39	3,09±0,56	3,22±0,44
Кальций, ммоль/л	4,23±0,51	4,81±0,40	4,96±0,33	4,89±0,56
AST, ед/л	238,6±8,13	198,6±8,55 **	200,2±7,98 **	199,7±8,36 **
ALT, ед/л	213,4±6,60	176,5±6,59*	178,8±6,50*	179,4± 6,30*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Таким образом, проведённые исследования показали, что гипоксен в изучаемых дозах не вызывает значительных отклонений в естественном ходе метаболических процессов у птицы, однако обладает гепатопротекторным действием, о чём свидетельствует снижение активности ферментов переаминирования.

После убоя цыплят в конце экспериментального периода была проанализирована макроструктура внутренних органов, в результате чего не было установлено значительных различий между контрольной и опытными группами.

Все органы соответствовали физиологическим значениям изменений и новообразований обнаружено не было.

При наружном осмотре животных не выявлено никаких изменений со стороны перьевого покрова.

На основании проведённых исследований можно сделать вывод, что гипоксен в изучаемых дозах является нетоксичными для птицы. Его 40-суточное применение цыплятам-цыплятам-бройлерам не вызывает изменений в поведении птицы, не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние, привесы и сохранность, не вызывает изменений структуры внутренних органов, что позволяет длительно применять изучаемый препарат без ущерба для организма цыплят-бройлеров.

2.2.3 Изучение гепатопротекторных свойств гипоксена, гемива, распола и витаферма на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах

Печень является основным органом-мишенью при оценке безопасности доклинических исследований токсичности и онкогенности на грызунах. Следовательно, патология печени занимает центральное место во многих исследованиях токсикологической патологии.

ГИПОКСЕН

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно.

Для лечения животных использовали гипоксен и гептран.

Для проведения опыта было отобрано 4 группы белых беспородных крыс-самцов массой 160-180 г по 6 голов в каждой.

Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая группы – опытные. Первой группе никаких препаратов не применяли (интактные животные). Крысам второй, третьей и четвёртой опытных групп внутрибрюшинно вводили 50% эмульсию четырёххлористого углерода на вазелиновом масле в дозе 4,0 мл/кг массы тела в течение 3-х суток. Третьей опытной группе сразу послеокончания введения четырёххлористого углерода в течение 7 суток с водой применяли гипоксен из расчёта 60 мг/кг массы тела, четвёртой опытной группе в течение такого же периода времени выпаивали гептран в дозе 1мл/л воды.

При этом контролировали массу тела крыс: в начале экспериментального периода, после введения 4-х хлористого углерода, а также на 7 и 14 сутки (в конце экспериментального периода).

Таблица 22 – Изменение массы тела крыс

Показатели	группы			
	1	2	3	4
	контроль ная	4-х хлористый углерод	4-х хлористый углерод+ гипоксен	4-х хлористый углерод + гептран
В начале экспериментального периода, г	162,6±3,7	164,2±4,1	166,1±5,0	163,2±3,8
После введения 4-х хлористого углерода, г	162,8±3,3	157,3±2,8	156,2±4,1	154,2±3,1
Через 7сут.	173,1±2,9	150,4±3,2	167,7±3,9	166,2±2,4
Через 14сут., (перед убоем), г	181,2±3,9	157,4±3,1	186,2± 3,9	180,1± 2,9

Из представленных в таблице данных видно, что сразу после введения 4-х хлористого углерода у крыс всех опытных групп отмечалось снижение массы тела. Однако, лечение животных третьей опытной группы гипоксеном и четвертой – гептраном остановило этот патологический процесс, в то время как во второй опытной группе, где не применяли никаких препаратов масса тела продолжала снижаться. Мы считаем, что эти изменения можно объяснить развитием токсического гепатита у животных.

Мы считаем, что изучаемые препараты оказали гепатопротекторное действие, что проявлялось увеличением массы животных: в третьей опытной группе после применения гипоксена – на 12,2% и в четвертой группе после выпаивания гептрана – на 10,3% по сравнению с исходным состоянием.

Взятие крови проводили на 7 и 14 день после начала проведения опыта. Биохимический состав крови животных представлен на рисунках 4-7.

Из представленных на рисунках данных видно, что во второй опытной группе на протяжении всего периода проведения эксперимента отмечалось увеличение активности органоспецифических ферментов. Так, через 7 суток активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза и щелочной фосфатазы возросли на 17,9, 21,1 и 12,3% соответственно по сравнению с

контролем.

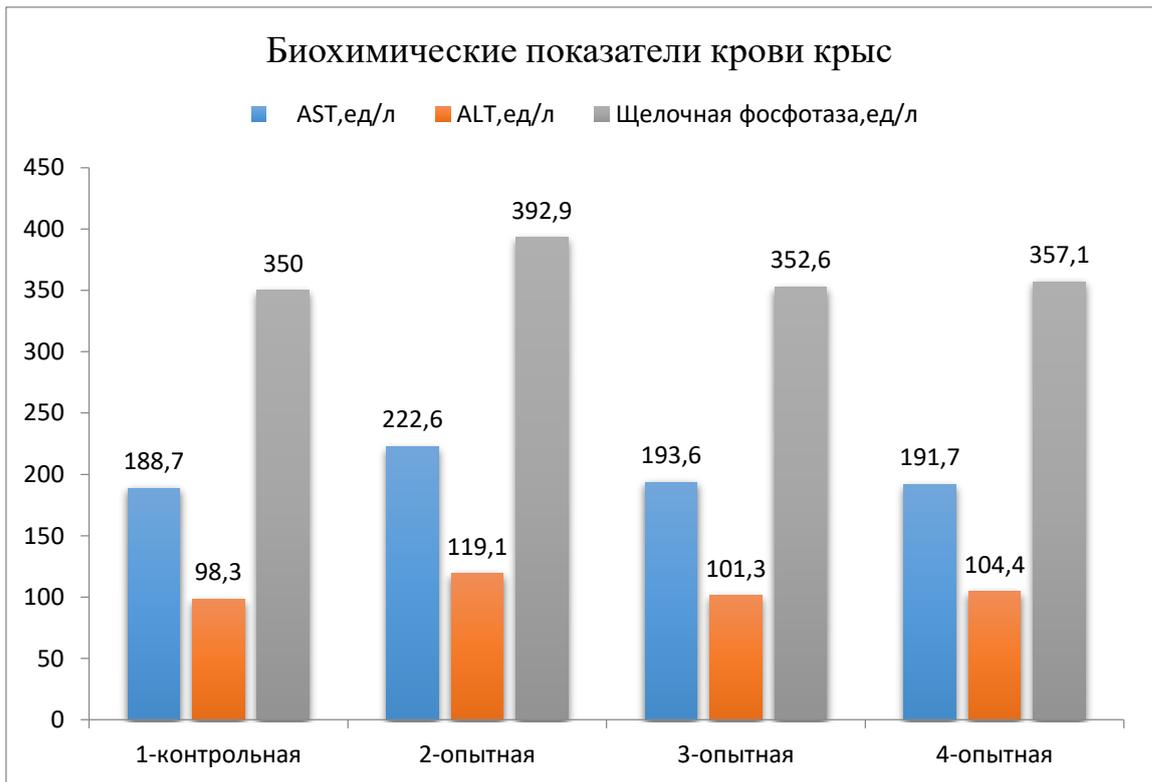


Рисунок 4 – Ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза в сыворотке крови крыс через 7 суток после применения препаратов

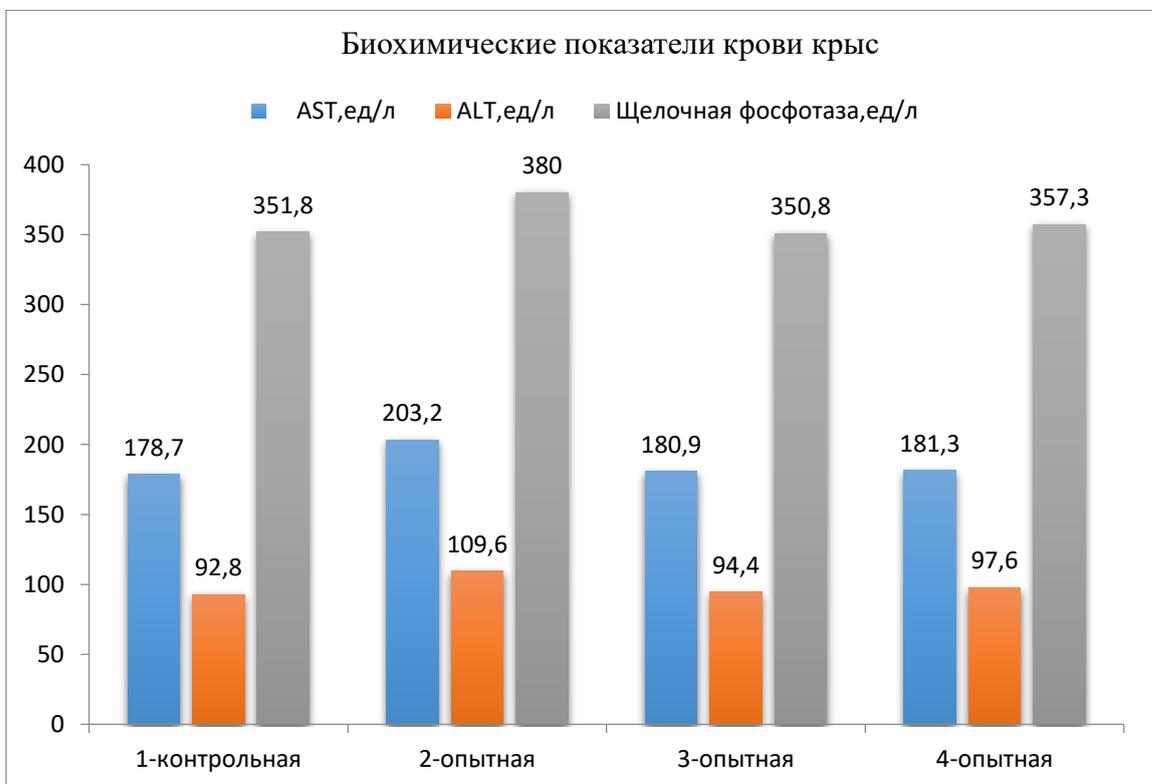


Рисунок 5 – Ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза в сыворотке крови крыс в конце экспериментального периода

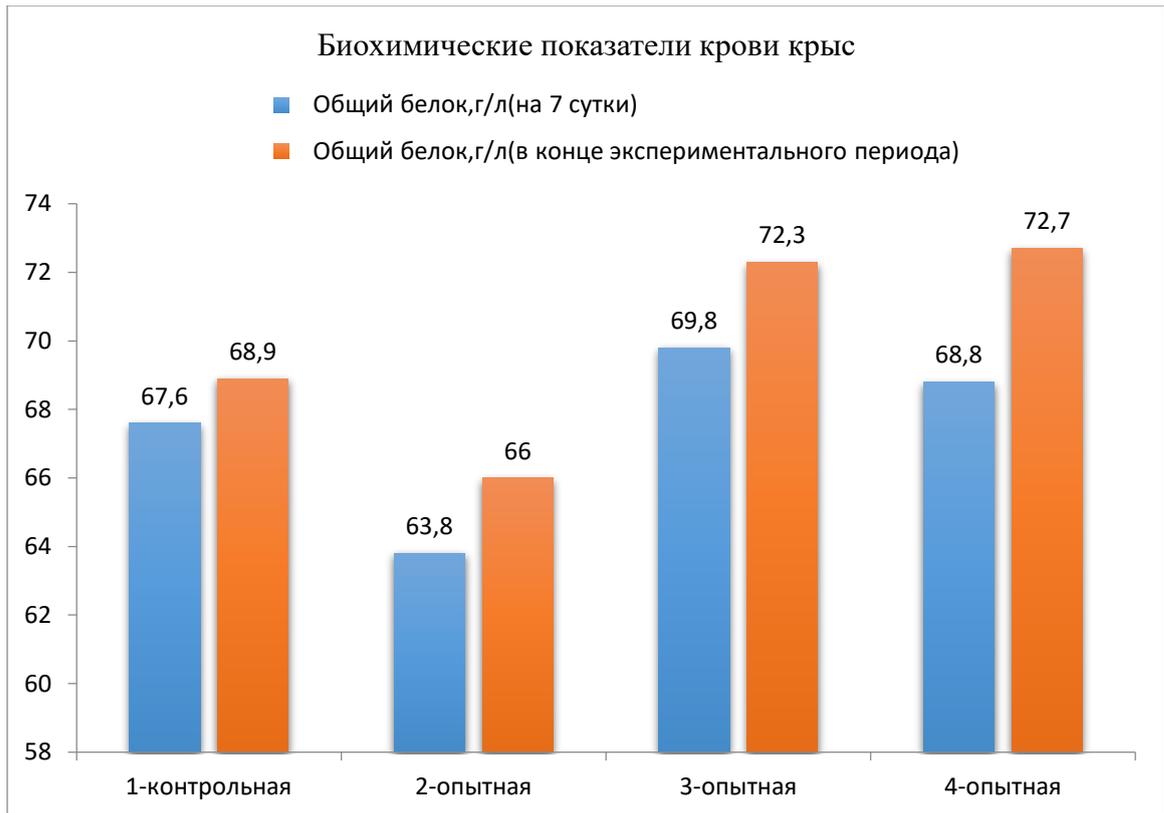


Рисунок 6 – Количество белка в сыворотке крови крыс

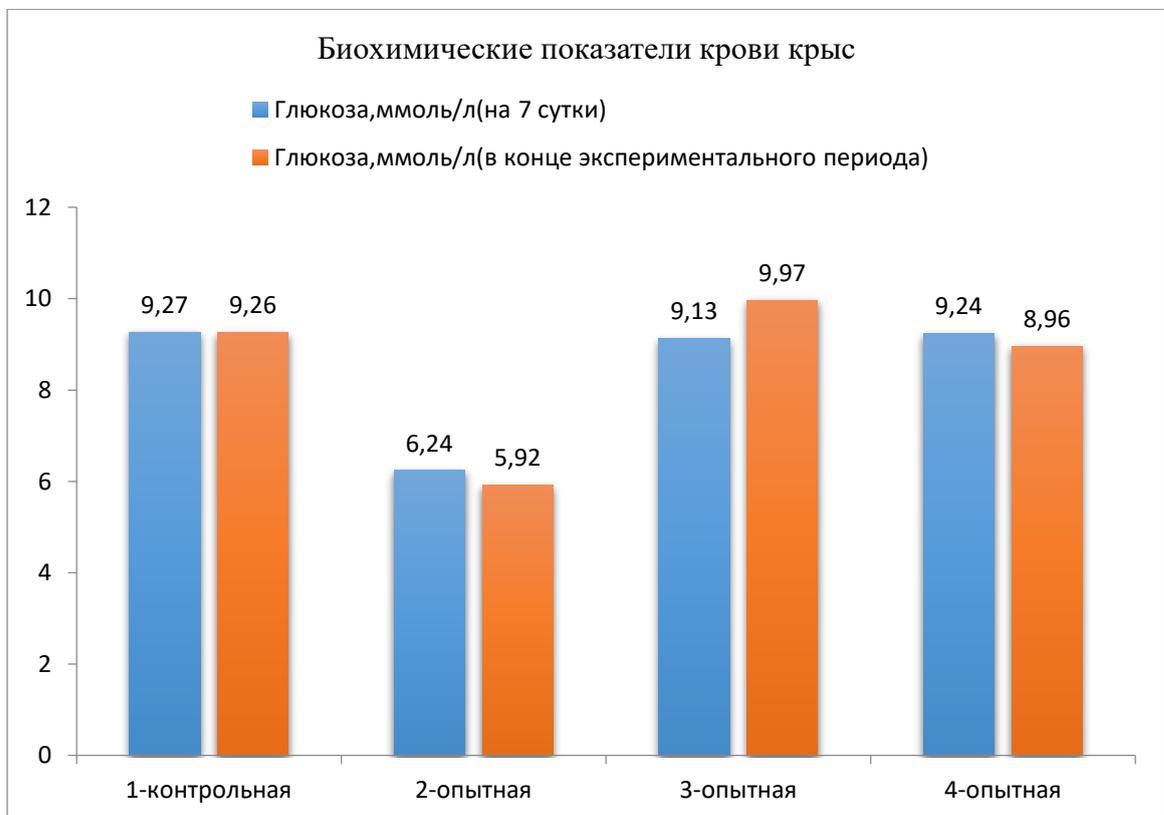


Рисунок 7 – Количество глюкозы в сыворотке крови крыс

В конце экспериментального периода активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы увеличились на 13,7 и 18,1 и 8,0% соответственно (во всех случаях $p < 0,01 - 0,05$).

Данные изменения свидетельствуют о нарушении цитоплазматических мембран гепатоцитов после введение крысам четырёххлористого углерода.

Как известно, увеличение активности ферментов переаминирования в сыворотке крови является объективным показателем поражения паренхимы печени. У здоровых животных концентрация ферментов в гепатоцитах значительно выше, чем в сыворотке крови. При повреждении гепатоцитов этот плазменно-клеточный градиент резко нарушается. Цитолиз паренхимы печени сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов и мембран клеточных органоидов, при этом в циркулярное русло транспортируются ферменты цитоплазмы, митохондрий и лизосом. Щелочная фосфатаза является экскреторным ферментом, она представляет собой совокупность изоэнзимов разных тканей с преобладанием ферментов печёночного, костного и кишечного происхождения.

Применение гипоксена остановило этот патологический процесс. В третьей опытной группе активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы на 7 сутки увеличилась на 2,6, 3,1 и 0,7%. В конце экспериментального периода активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы возросла на 1,7 и 1,8% соответственно по сравнению с контролем, в то время как щелочная фосфатаза слегка уменьшилась.

После выпаивания гептрона в сыворотке крови крыс четвёртой опытной группы активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы на 7 сутки увеличилась на 4,4 и 6,2, и 2,0%. В конце экспериментального периода активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы возросла на 1,5, 5,2% и 1,6% соответственно. Ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

После введения крысам четырёххлористого углерода во второй группе

(рис. 6) произошло достоверное уменьшение общего белка в сыворотке крови на 5,6% (на 7 сутки) и на 4,2% (в конце экспериментального периода), однако статистически подтверждённое с контролем было только на 7 сутки ($p < 0,05$). Это означает, что четырёххлористый углерод нарушает обмен отдельных аминокислот в организме. Как известно, печень активно участвует в метаболизме метионина. При её поражении нарушается механизм транссульфирования, в результате чего в крови снижается содержание цистеина и глутатиона. Последний является важным звеном в антиоксидантной системе гепатоцитов. При CCl_4 -гепатите наблюдается гипопроteinемия в результате ингибирования синтеза белка и деградации аминокислот.

В третьей и четвёртой опытных группах после применения гипоксена и гертрана уровень белка даже слегка увеличился, однако эти изменения не подтвердились статистически.

Данные исследования свидетельствуют, что изучаемые препараты нормализуют угнетённый при токсическом гепатите синтез белка в паренхиме печени и улучшают обезвреживание продуктов распада белка, предотвращают развитие эндогенной интоксикации.

Введение крысам четырёххлористого углерода вызвало резкое снижение глюкозы в сыворотке крови животных второй группы на 32,7% через 7 суток и на 36,1% через 14 суток по сравнению с контрольными показателями (рис.7). Это означает, что при развитии токсического гепатита возникает гипогликемия на фоне резкого снижения содержания гликогена в печени в результате ингибирования гликонеогенеза и усиления гликогенолиза. При этом нарушается синтез печенью инсулина, разрушающих инсулин.

После применения гипоксена в третьей опытной группе уровень глюкозы снизился незначительно (на 1,5% через 7 суток) и возрос на 7,6% в конце экспериментального периода. Но эти изменения не нашли статистического подтверждения с контрольными показателями.

После применения гертрана колебания глюкозы в сыворотке крови были незначительными и статистически не отличались от контроля.

Таким образом, оба препарата эффективно препятствует развитию гипогликемии.

Таким образом, проведённые исследования показали, что гипоксен и гептран оказывают гепатопротекторное действие на организм животных. Оба изучаемых препарата остановили развитие токсического гепатита в организме крыс, что проявилось снижением ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы, а также увеличением белка и глюкозы в сыворотке крови. Это свидетельствует о восстановлении функции гепатоцитов и нормализации работы организма.

Гепатопротекторный эффект гипоксена можно объяснить тем, что этот препарат имея в своей структуре полимеризованный фенольный комплекс с включенной тиосульфатной группой, обладает высокой антирадикальной активностью и является антигипоксантом и антиоксидантом, который стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), защищает мембраны клеток и митохондрий от разрушительного воздействия свободных радикалов.

Гепатопротекторный эффект гептрана можно объяснить входящим в его состав карнитином, который оказывает антигипоксическое действие, активизирует жировой обмен. Оказывает нейротрофическое действие, тормозит апоптоз, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани. Нормализует белковый и жировой обмен.

Гистологические исследования печени крыс представлены на рисунках 8-11.

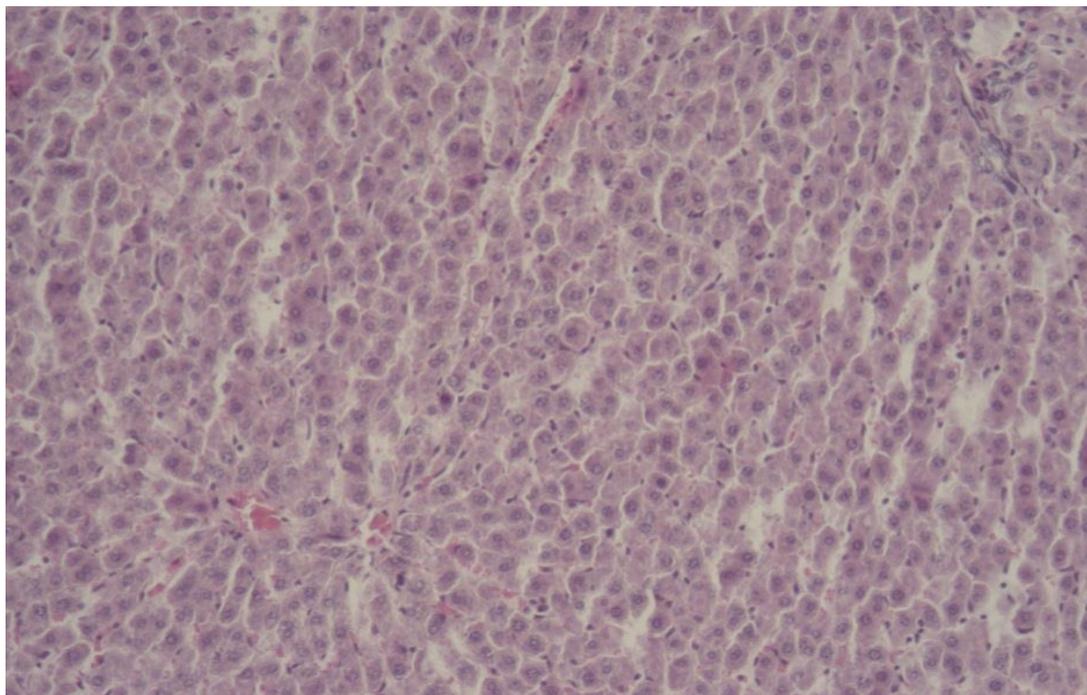


Рисунок 8 – печень животных контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Анализ гистоструктуры печени контрольных крыс указал на отсутствие патологических изменений (рис. 8). Балочное строение в пределах нормы. Гепатоциты правильной формы без изменений, ядрышки хорошо просматриваются.

После введения крысам четырёххлористого углерода отмечалась ярко-выраженная жировая дистрофия печени (рис.9).

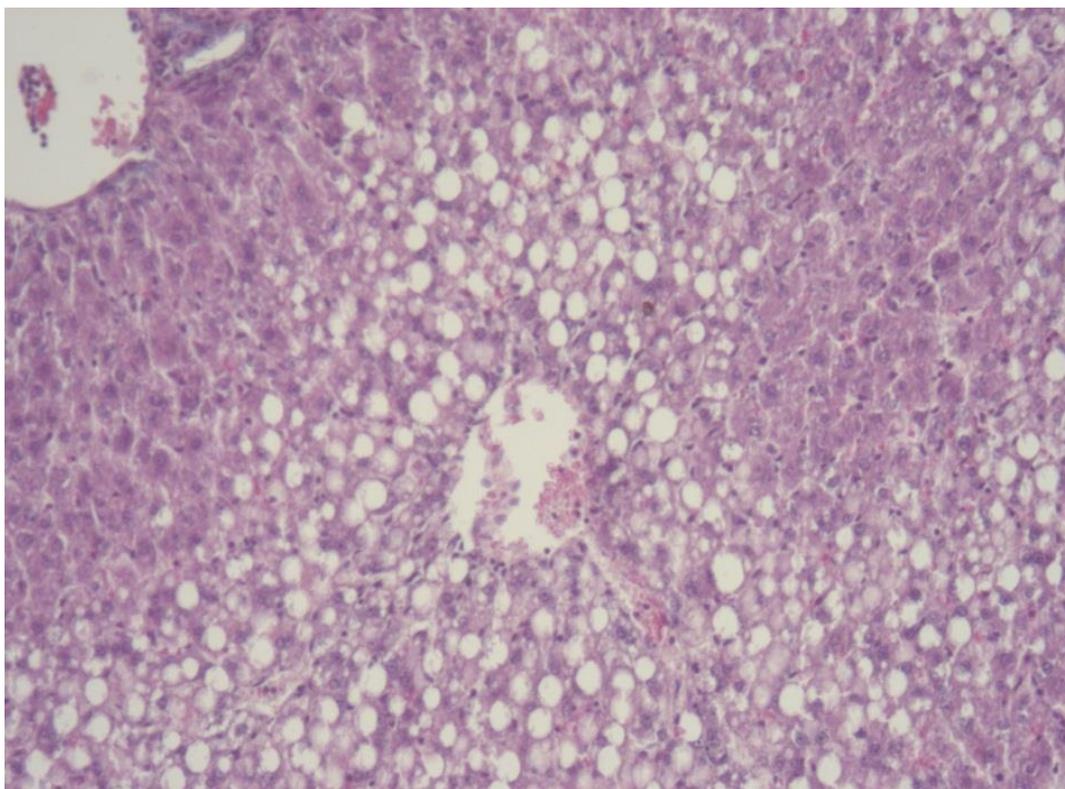


Рисунок 9 – Печень животных 2 опытной группы после применения 4-х хлористого углерода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

На рисунке 9 видно, что в печени животных второй опытной группы большинство гепатоцитов центральных участков долек с мелкокапельной жировой инфильтрацией, что свидетельствует о жировом перерождении многих клеток печени.

Применение животным гипоксена оказало положительное влияние на печень. Из рисунка 10 видно, что гистологическая структура органа мало отличается от печени контрольных крыс. Гепатоциты имеют нормальное строение, архитектура сохранена. Наблюдаются регенераторные процессы за счет клеток печени и соединительной ткани. Признаков жировой дистрофии практически не обнаружено, что свидетельствует о гепатопротекторном действии гипоксена.

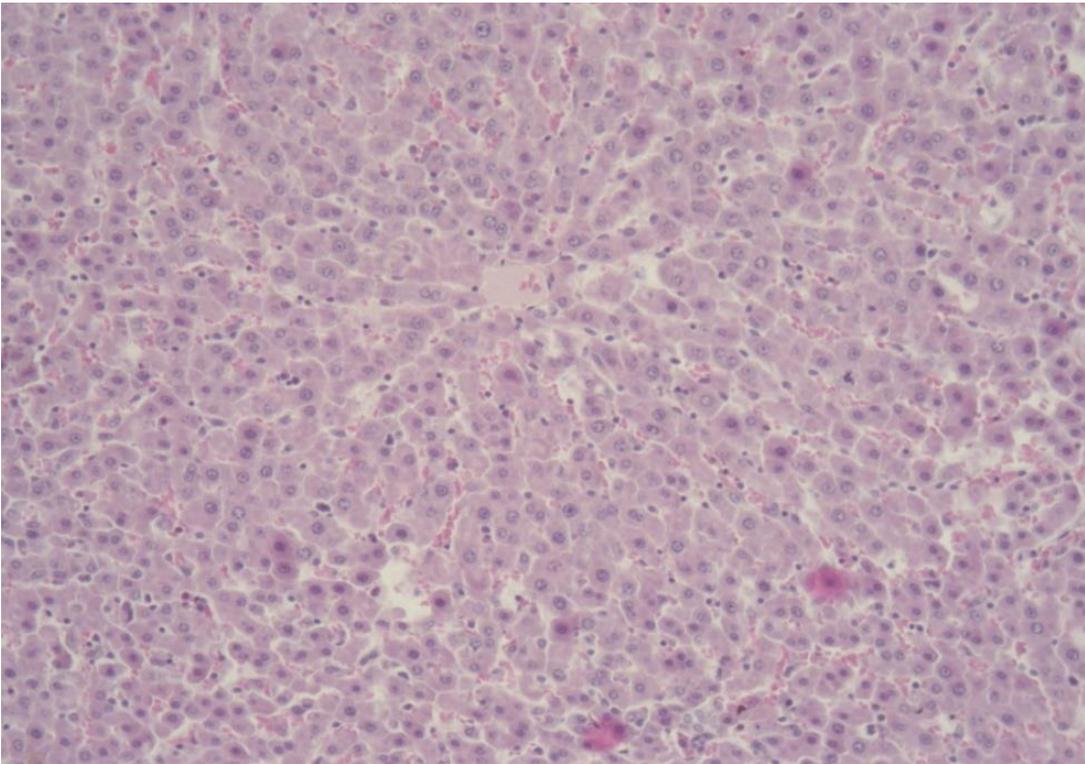


Рисунок 10 – Печень животных 3-й опытной группы после применения гипокена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

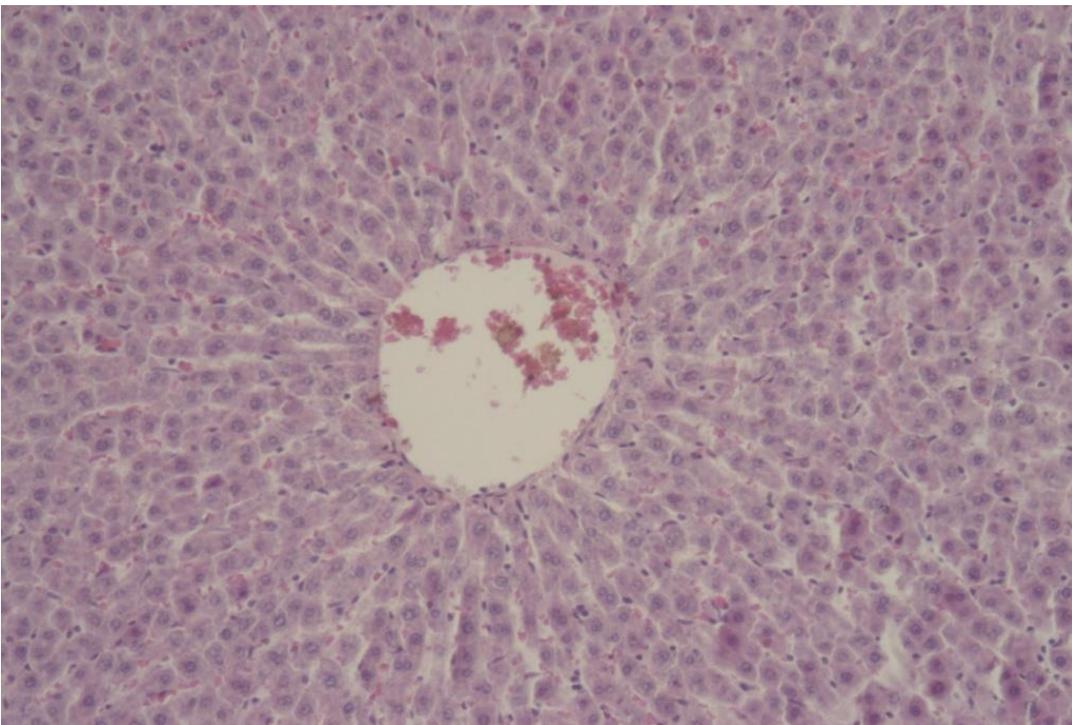


Рисунок 11 – Печень животных 4-й опытной группы после применения гептрана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Гистоструктура структура печени крыс четвёртой опытной группы после применения гептрона также свидетельствует о гепатопротекторном действии препарата. Отмечаются регенераторные процессы за счет клеток печени и соединительной ткани.

ПРЕБИОТИКИ ГЕМИВ и РАСПОЛ

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно.

Для лечения животных использовали гемив и распол.

Для проведения опыта было отобрано 4 группы белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г по 10 голов в каждой.

Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая группы – опытные. Первой группе никаких препаратов не применяли (интактные животные). Крысам второй, третьей и четвёртой опытных групп внутрибрюшинно вводили 50% эмульсию четырёххлористого углерода на вазелиновом масле в дозе 4,0 мл/кг массы тела в течение 3-х суток.

Третьей опытной группе сразу после окончания введения четыреххлористого углерода в течение 7 суток с водой применяли гемив из расчёта 0,4 г/кг массы тела, четвёртой опытной группе в течение такого же периода времени выпаивали распол в дозе 0,6 г/кг массы тела.

При этом контролировали массу тела крыс: в начале экспериментального периода, после введения 4-х хлористого углерода, а также на 7 и 14 сутки (в конце экспериментального периода), таблица 23.

Таблица 23 – Изменение массы тела крыс
n=10 (M±m)

Применяемые препараты	группы	Масса тела крыс, г			
		В начале экспериментального периода	После введения 4-х хлористого углерода	Через 7суток	Через 14 суток (перед убоем)
-	1	184,6±4,2	180,2±4,4	182,3±5,6	183,0±4,6
4-х хлористый углерод	2	186,9±3,8	166,5±3,9	165,1±4,7	164,0±3,9
4-х хлористый углерод+ гемив	3	183,9±3,7	160,6±3,8	188,3±4,6	188,9±3,7
4-х хлористый углерод + распол	4	184,6±3,5	168,8±3,7	200,4± 3,6	196,5± 3,7

Из представленных в таблице данных видно, что после внутрижелудочного введения крысам 4-х хлористого углерода во всех опытных группах произошло снижение массы животных по сравнению с исходным состоянием: во 2-й опытной группе – на 7,6%, в третьей и четвертой после выпаивания гемива и распола – на 9,4 и 10,3% соответственно. Мы считаем, что эти изменения можно объяснить развитием токсического гепатита у животных. Однако, через 7 и 14 суток (перед убоем) масса крыс постепенно стала увеличиваться.

Так, в третьей и четвертой опытных группах изучаемые препараты оказали гепатопротекторное действие, что сопровождалось увеличением массы животных через 7 суток их применения по сравнению с исходным состоянием: на 3,3% после применения гемива и на 3,2% после выпаивания распола. В конце экспериментального периода масса крыс опытных групп также увеличилась по сравнению с исходным состоянием: после применения гемива на 9,9% и после выпаивания распола – на 7,4%.

Что касается второй опытной группы, где животных не лечили, происходило постепенное снижение массы тела по сравнению с исходным

состоянием: после введения 4-х хлористого углерода через 7 суток – на 10,9% и в конце экспериментального периода на 6,3%.

Взятие крови проводили на 7 и 14 день после начала проведения опыта (таблица 24).

Таблица 24 – Биохимические показатели крови крыс
n=10 (M±m)

Показатели	группы			
	1	2	3	4
	контрольная	4-х хлористый углерод	гемив +4-х хлористый углерод	распол + 4-х хлористый углерод
Через 7 суток применения препаратов				
АСТ ед/л	189,9±5,42	226,6±5,38**	192,5±6,23	194,8±5,40
АЛТ ед/л	98,2±5,40	120,4±5,32*	100,6±5,22	102,3±5,27
Альбумины г/л	30,1±1,67	29,8±1,80	33,1±0,65	33,4±1,87
Общий белок г/л	67,5±1,20	62,4±1,22*	69,7±1,35	68,9±1,30
Мочевина ммоль/л	6,74±0,57	8,33±0,65	6,69±0,73	7,92±0,49
Холестерол, ммоль/л	1,13±0,17	1,70±0,18*	1,22±0,210	1,29±0,24
Глюкоза, ммоль/л	9,21±0,77	6,15±0,80*	9,26±1,10	9,27±0,93
Щелочная фосфатаза ед/л	347,0±4,80	396,9±4,92**	350,6±5,20	355,0±5,21
В конце экспериментального периода				
АСТ ед/л	179,8±6,30	206,7±6,34*	180,1±6,77	182,7±5,99
АЛТ ед/л	92,9±5,37	110,2±5,60*	94,9±4,33	96,2±5,30
Альбумины г/л	32,9±1,31	30,0±0,97	38,6±1,40*	38,1±1,29*
Общий белок г/л	68,7±1,40	65,7±1,53	70,8±1,42	71,8±1,55
Мочевина ммоль/л	6,80±0,54	7,03±0,66	6,49±0,63	6,85±0,66
Холестерол ммоль/л	1,22±0,29	1,58±0,27	1,24±0,26	1,28±0,27
Глюкоза ммоль/л	9,23±0,91	6,44±0,94*	9,85±1,18	9,97±1,12
Щелочная фосфатаза ед/л	350,3±5,22	382,4±5,12*	353,1±6,14	355,6±6,23

Примечание *-p <0,05

Из представленных в таблице данных видно, что во второй опытной группе на протяжении всего периода проведения эксперимента отмечалось увеличение активности органоспецифических ферментов. Так, через 7 суток

активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза и щелочной фосфатаза возросли на 19,3, 22,6 и 14,4% соответственно по сравнению с контролем. Через 14 суток (в конце экспериментального периода) активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза и щелочной фосфатаза увеличилась на 14,9 и 18,6% и 9,2% соответственно (во всех случаях $p < 0,05$).

Данные изменения свидетельствуют о нарушении цитоплазматических мембран гепатоцитов после введение крысам четырёххлористого углерода.

Применение пребитиков остановило этот патологический процесс. В третьей опытной группе после применения гемива активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 7 сутки увеличилась только на 1,4, и 3,6% соответственно. В конце экспериментального периода активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы возросла на 0,2 и 2,1% соответственно. Ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

После выпаивания распола в сыворотке крови крыс четвёртой опытной группы активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 7 сутки увеличилась на 2,6 и 4,2%. В конце экспериментального периода активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы возросла на 1,6 и 3,5% соответственно по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

В третьей и четвёртой опытных группах после применения гемива и распола щелочная фосфатаза находилась в пределах физиологической нормы и практически не отличалась от показателей контрольных животных.

После введения крысам четырёххлористого углерода во второй группе произошло достоверное уменьшение общего белка в сыворотке крови на 7,6% (на 7 сутки) и на 4,4% (в конце экспериментального периода), однако статистически подтверждённое с контролем было только на 7 сутки ($p < 0,05$). Это означает, что четырёххлористый углерод нарушает обмен отдельных аминокислот в организме. В третьей и четвёртой опытных группах после применения гемива и распола уровень белка даже слегка увеличился, однако эти изменения не подтвердились статистически.

Данные исследования свидетельствуют, что изучаемые препараты нормализуют угнетённый при токсическом гепатите синтез белка в паренхиме печени и улучшают обезвреживание продуктов распада белка, предотвращают развитие эндогенной интоксикации.

Введение крысам четырёххлористого углерода вызвало резкое снижение глюкозы в сыворотке крови животных второй группы на 33,2% через 7 суток и на 30,2% через 14 суток по сравнению с контрольными показателями. Это означает, что при развитии токсического гепатита возникает гипогликемия на фоне резкого снижения содержания гликогена в печени в результате ингибирования гликонеогенеза и усиления гликогенолиза.

После применения гемива в третьей опытной группе уровень глюкозы снизился незначительно (на 0,5% через 7 суток) и возрос на 6,7% в конце экспериментального периода. Но эти изменения не нашли статистического подтверждения с контрольными показателями.

После применения распола колебания глюкозы в сыворотке крови были статистически недостоверными и были выше контроля: на 0,7% через 7 суток и на 8,0% в конце экспериментального периода.

Таким образом, оба препарата эффективно препятствует развитию гипогликемии.

Таким образом, проведённые исследования показали, что пребиотики гемив и распол обладают гепатопротекторным эффектом, что проявлялось снижением активности органоспецифических ферментов, а также нормализацией уровня белка и глюкозы в сыворотке крови. Это свидетельствует о восстановлении функции гепатоцитов и нормализации работы организма. Оба препарата остановили развитие токсического гепатита в организме крыс.

Гистологические исследования печени крыс представлены на рисунках 12-15.

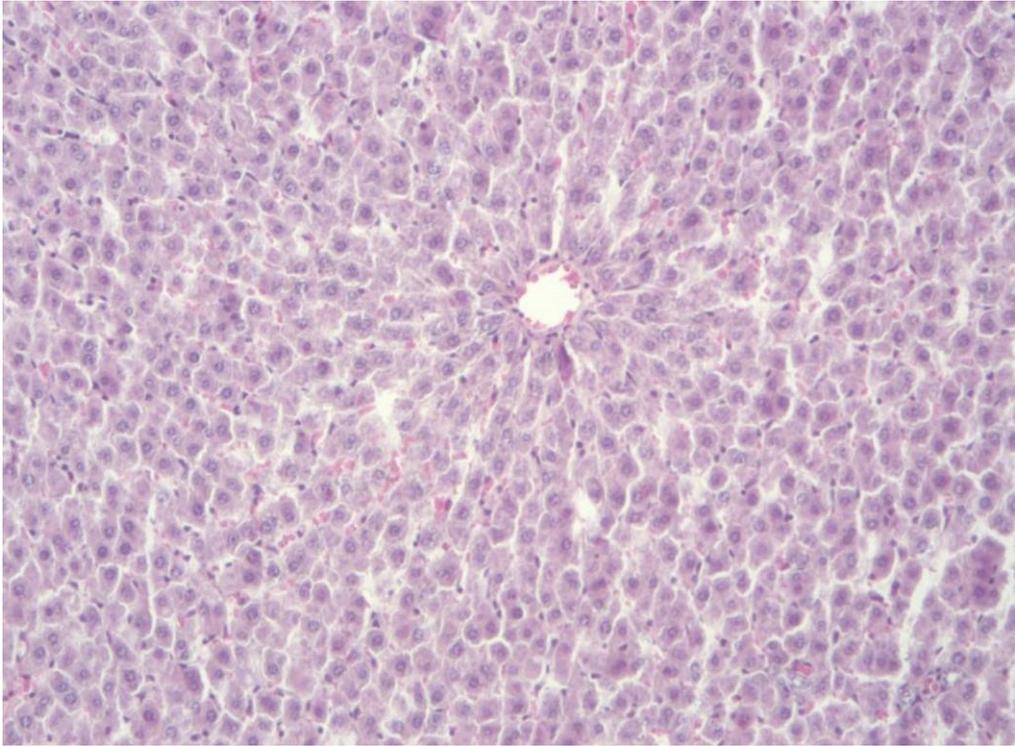


Рисунок 12 – Печень животных контрольной группы
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Микроскопическое строение печени крыс контрольной группы имеет типичное строение (рис. 12). Гепатоциты содержат овальные ядра с хорошо просматриваемыми ядрышками. Балочное строение печени не нарушено

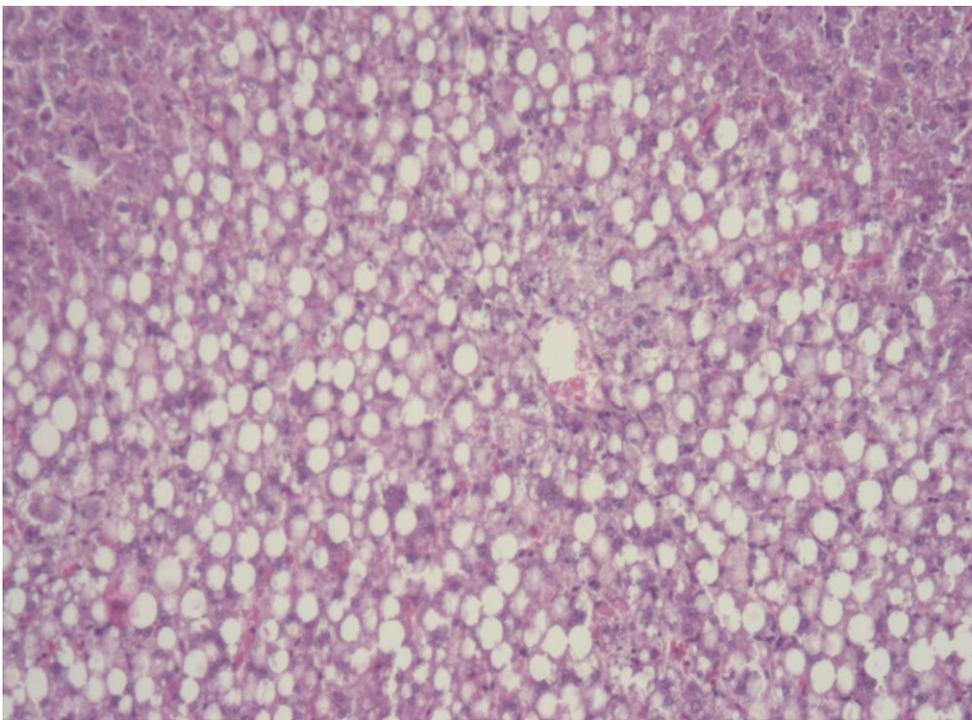


Рисунок 13 – Печень животных 2 опытной группы после применения 4-х хлористого углерода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Следует отметить значительные микроскопические отличия гистоструктуры в печени крыс второй опытной группы, подвергавшихся воздействию четыреххлористого углерода (рис. 13). В печени этих животных отмечаются вакуольная, жировая дистрофия, достаточно обширные очаги некроза, обширный периваскулярный и межбалочный инфильтрат, нарушение балочного строения долек.

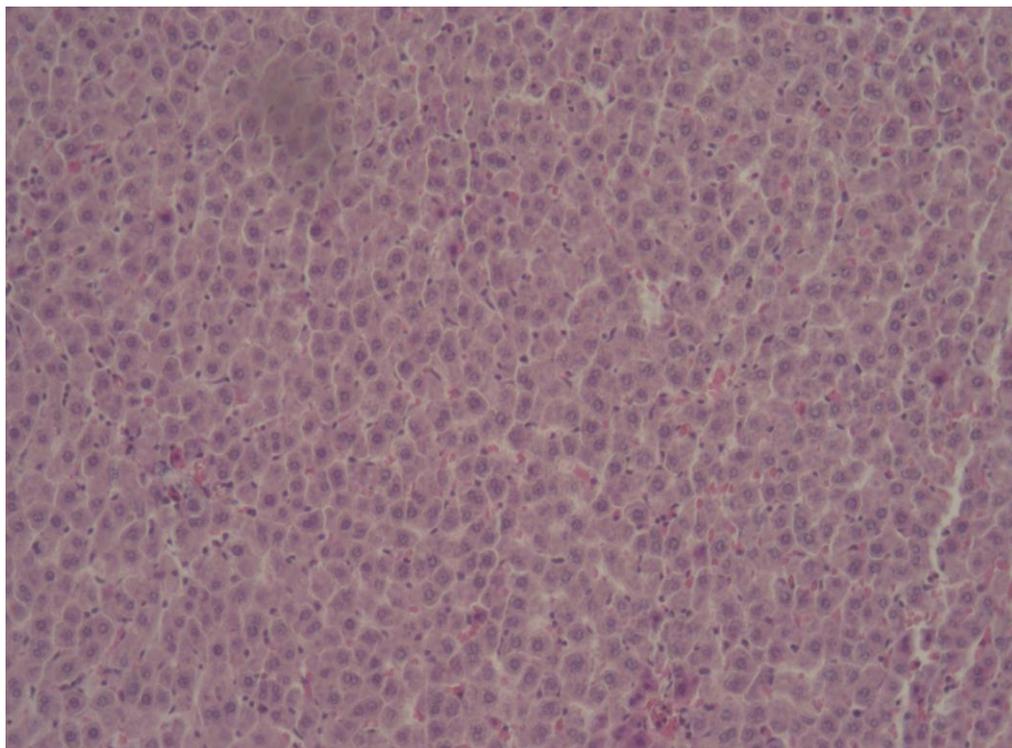


Рисунок 14 – Печень животных 3 опытной группы после применения гемива. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

При микроскопическом изучении срезов печени крыс третьей опытной группы, которым после введения четырёххлористого углерода применяли гемив (рис.14), установлено полное восстановление органа. Признаки жировой дистрофии отсутствуют, уменьшилось количество некротизированных клеток, что свидетельствует терапевтическом действии препарата.

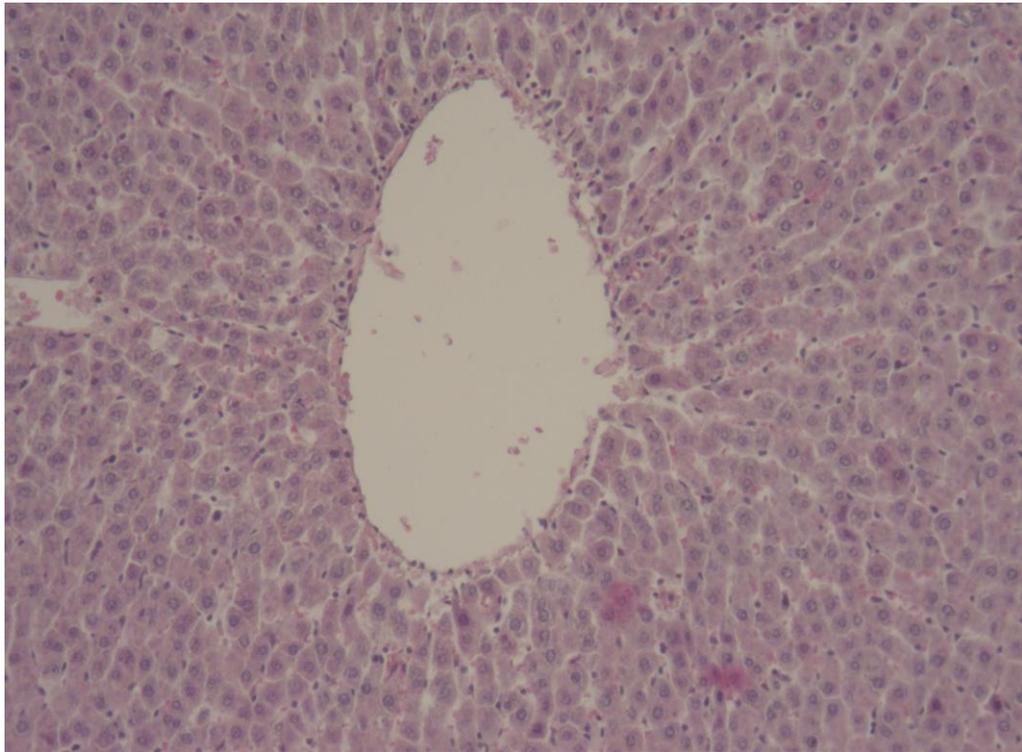


Рисунок 15 – Печень животных 4 опытной группы после применения распола. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Из рисунка видно, что гистоструктура печени после лечения располлом мало отличается от печени третьей опытной группы, где применяли гемив. Очаги некроза не просматриваются. Наблюдаются регенеративные процессы клеток печени и соединительной ткани.

ВИТАФЕРМ

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно.

Для лечения животных использовали витаферм. Его фармакологическую эффективность сравнивали с ларивитолом.

Для проведения опыта было отобрано 4 группы белых беспородных крыс-самцов по 12 голов в каждой.

Первая группа – контрольная (интактные животные), вторая, третья и четвёртая – опытные. Крысам первой группы никаких препаратов не применяли. Животным второй, третьей и четвёртой опытных групп внутрибрюшинно вводили 50% эмульсию четырёххлористого углерода на вазелиновом масле в дозе 4,0 мл/кг массы тела в течение 3-х суток. Крысам третьей опытной группы сразу после введения 4-х хлористого углерода в течение 7 суток применяли витаферм из расчёта 10,0 г/кг корма, четвёртой – ларивитол в дозе 2,0 г/кг корма в течение такого же периода времени. Схема опыта представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Схема опыта

Группы		Применяемый препарат
Контрольная	1	-
Опытные	2	CCl ₄
	3	CCl ₄ + витаферм
	4	CCl ₄ + ларивитол

Контроль массы тела подопытных животных (табл.26) осуществляли до начала введения 4-х хлористого углерода, после окончания его применения, а также на 7 и 14 сутки (в конце экспериментального периода).

Таблица 26 – Масса тела крыс,
n=12 (M±m)

Показатели	группы			
	контрольная	опытные		
	1	2	3	4
	контрольная	4-х хлористый углерод	витаферм +4-х хлористый углерод	ларивитол + 4-х хлористый углерод
В начале экспериментального периода	185,8±3,7	186,4±4,2	184,1±5,0	184,3±3,8
После введения 4-х хлористый углерода, г	186,2±3,9	170,7±3,9	172,8±4,7	173,0±3,3
Через 7сут.	188,2±2,6	169,4±2,8	185,6±3,1	186,0±3,7
Через 14сут., (перед убоем), г	189,0±4,4	174,8±3,5	189,8± 3,6	190,5± 2,8

Из данных таблицы видно, что после введения 4-х хлористого углерода во всех опытных группах произошло снижение массы тела крыс, что свидетельствует о развитии токсического гепатита. Следует отметить, что на 7-е сутки проведения эксперимента снижение массы продолжилось только во второй опытной группе. В третьей и четвертой опытных группах после применения витаферма и ларивитола она увеличилась и практически достигла исходного состояния. В конце экспериментального периода масса животных 3 и 4 опытных групп превышала первоначальные значения на 3,1 и 3,4% соответственно.

Чтобы убедиться в гепатопротекторном действии изучаемых препаратов были проведены исследования биохимического состава крови крыс (рис. 16-19).

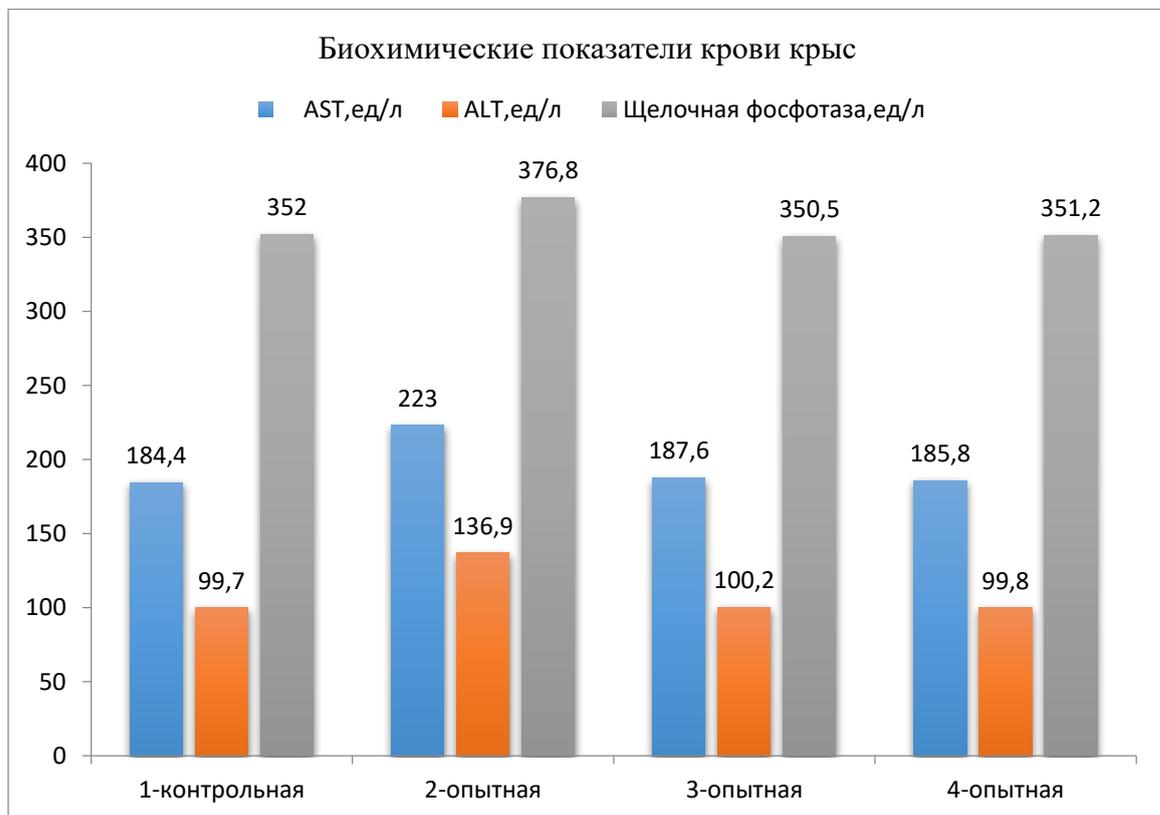


Рисунок 16 – Ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза в сыворотке крови крыс через 7 суток после применения препаратов

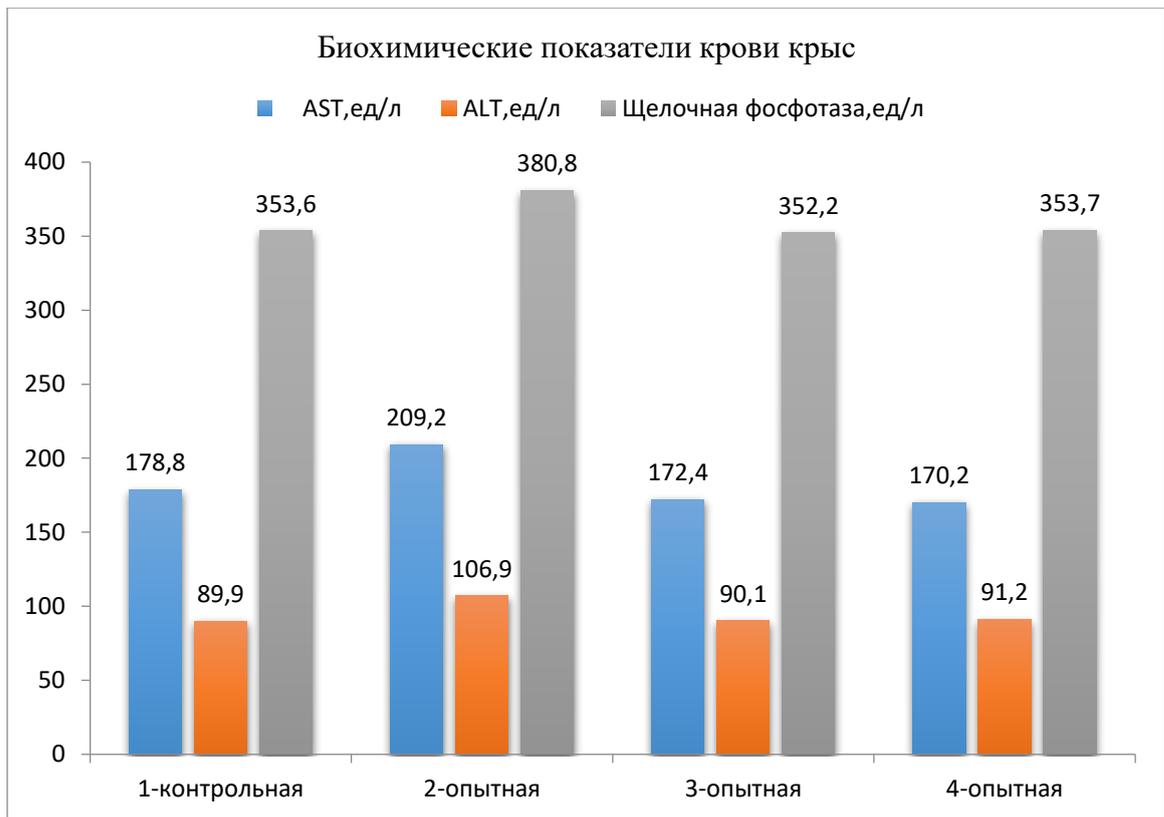


Рисунок 17 – Ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза в сыворотке крови крыс в конце экспериментального периода

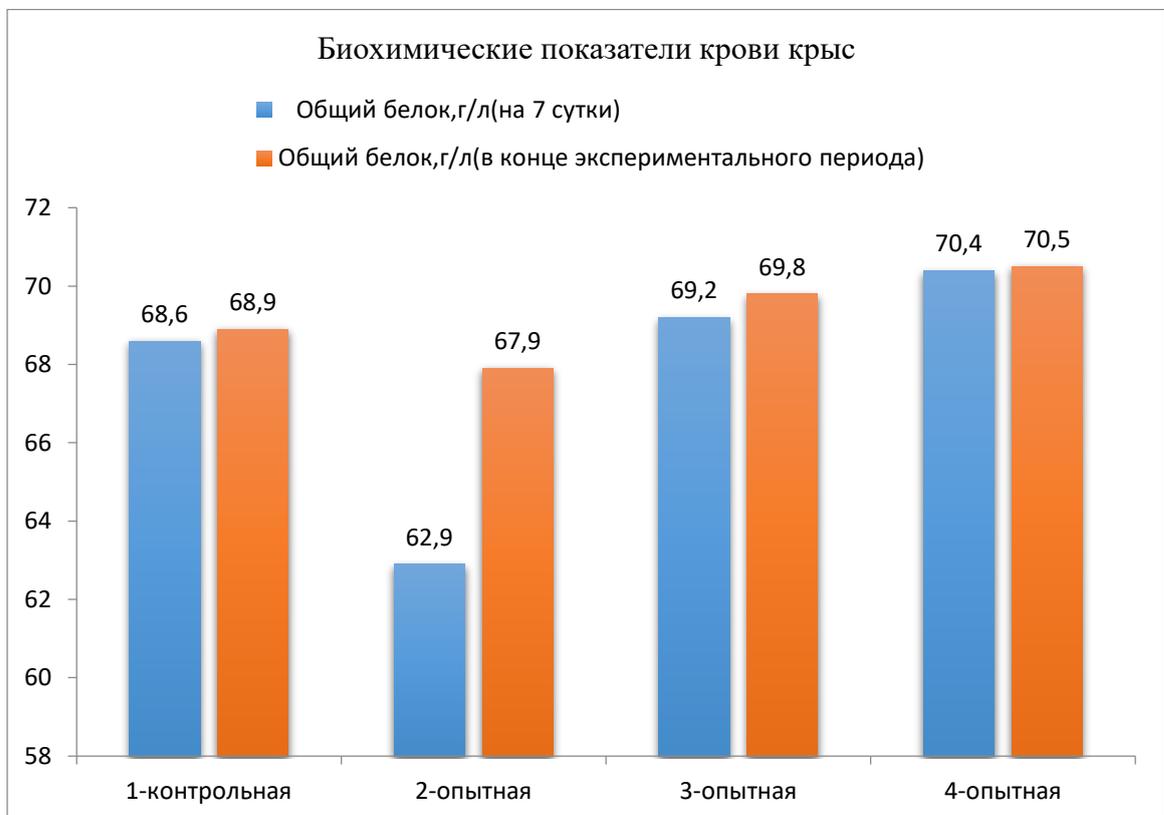


Рисунок 18 – Количество белка в сыворотке крови крыс

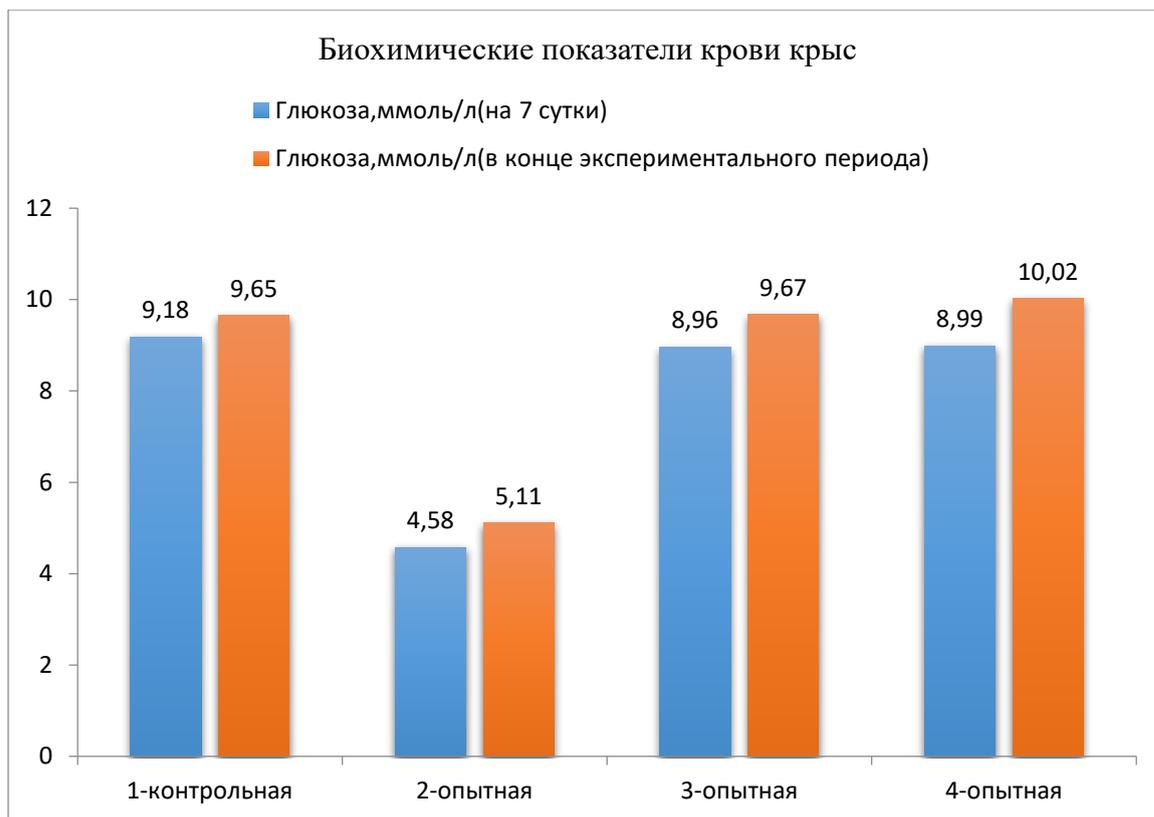


Рисунок 19 – Количество глюкозы в сыворотке крови крыс

Анализируя данные рисунков можно утверждать, что в результате этого эксперимента на белых крысах на модели острого токсического гепатита установлены гепатопротекторные действия обоих изучаемых препаратов.

Так, во 2-й опытной группе, где животные не подвергались лечению, через 7 суток проведения эксперимента активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы увеличилась на 20,9 и 37,3%, в конце экспериментального периода это повышение составило 16,0 и 18,9% соответственно (во всех случаях $p < 0,05-0,01$).

Данные изменения свидетельствуют о нарушении цитоплазматических мембран гепатоцитов после введение крысам четырёххлористого углерода.

Применение витаферма остановило этот патологический процесс. В третьей опытной группе активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 7 сутки увеличилась на 1,7 и 0,5%. В конце экспериментального периода аланинаминотрансфераза возросла на 0,2%, аспартатаминотрансфераза снизилась на 3,6%.

После скармливания ларивитола в сыворотке крови крыс четвёртой опытной группы активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 7 сутки увеличилась на 0,8 и 1,0% соответственно. В конце экспериментального периода активность аспартатаминотрансферазы была ниже контроля на 4,8%, в то время как активность аланинаминотрансферазы превышала контрольные показатели на 1,4%.

В третьей и четвёртой опытных группах после применения витаферма и ларивитола щелочная фосфатаза находилась в пределах физиологической нормы и практически не отличалась от показателей контрольных животных, в то время как во второй опытной группе отмечалось её повышение.

Следует отметить уменьшение белка в сыворотке крови крыс второй опытной группы: на 8,3 и 1,5% соответственно на 7 и 14 день эксперимента. Это свидетельствует о нарушении белкового обмена в организме под действием CCl_4 углерода.

Многочисленные работы последних десятилетий свидетельствуют о большом значении биооксидантов в обеспечении защитно-приспособительных реакций организма, что обусловлено их способностью регулировать состояние клеточных мембран [12]. По данным В.С. Никитиной и соавт., (1999) биофлавоноиды реализуют своё влияние на свободно-радикальное окисление через систему фенол-семихинон-хинон. В этой системе важнейшая роль отводится нестойкому семихинонному радикалу, играющему роль «ловушки» для других реакционно-способных радикалов [85].

При наличии в системе окисления нескольких антиоксидантов характер их сочетанного действия может быть аддитивным и взаимонезависимым, либо ингибиторы могут взаимодействовать в ходе реакции, что приводит к эффектам синергизма или антагонизма.

В нашем случае антиоксиданты, содержащиеся в изучаемых препаратах являются синергистами по универсальному механизму терапевтического эффекта гепатопротекторов.

Гистологические исследования печени крыс представлены на рисунках 20-23.

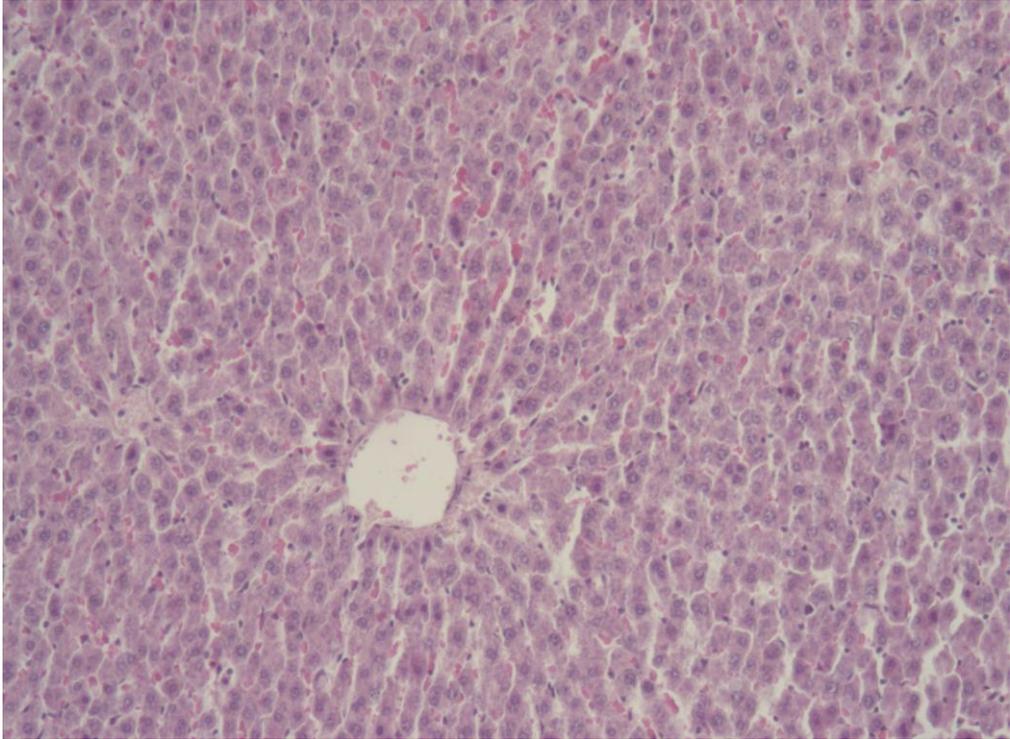


Рисунок 20 – Печень животных контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

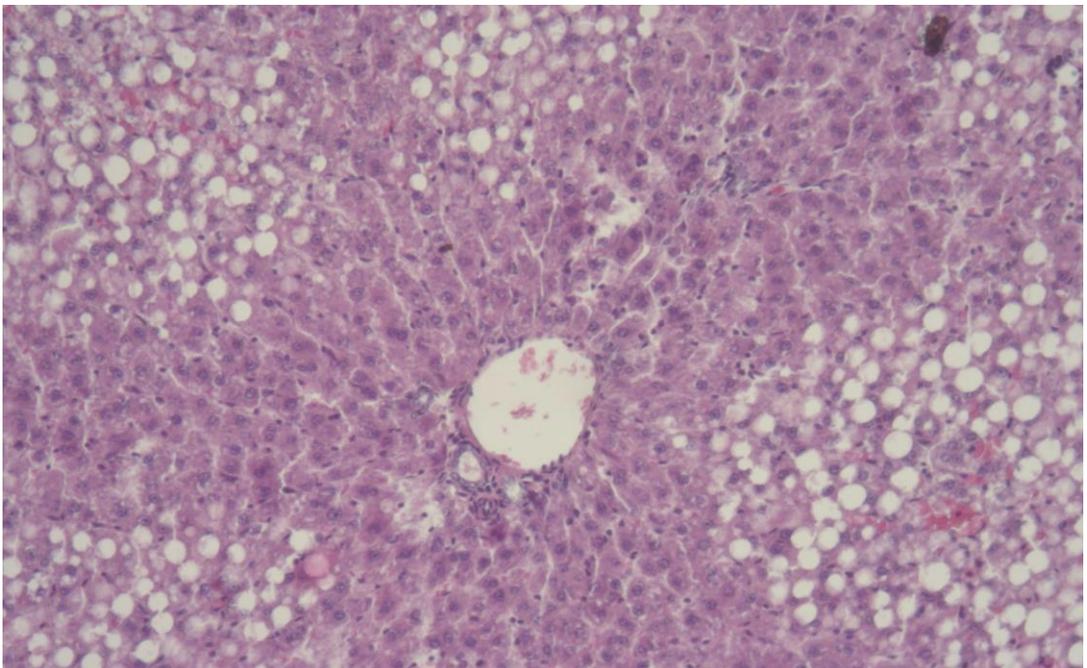


Рисунок 21 – Печень животных 2 опытной группы после
применения 4-х хлористого углерода. Окраска гематоксилином
и эозином. Ув.400.

У животных второй опытной группы (рис. 21) отмечаются вакуольная, жировая дистрофия, достаточно обширные очаги некроза, обширный периваскулярный и межбалочный инфильтрат, нарушение балочного строения долек. Некротические процессы и вакуольное перерождение долек печени затронуло гепатоциты вокруг центральной вены и по периферии.

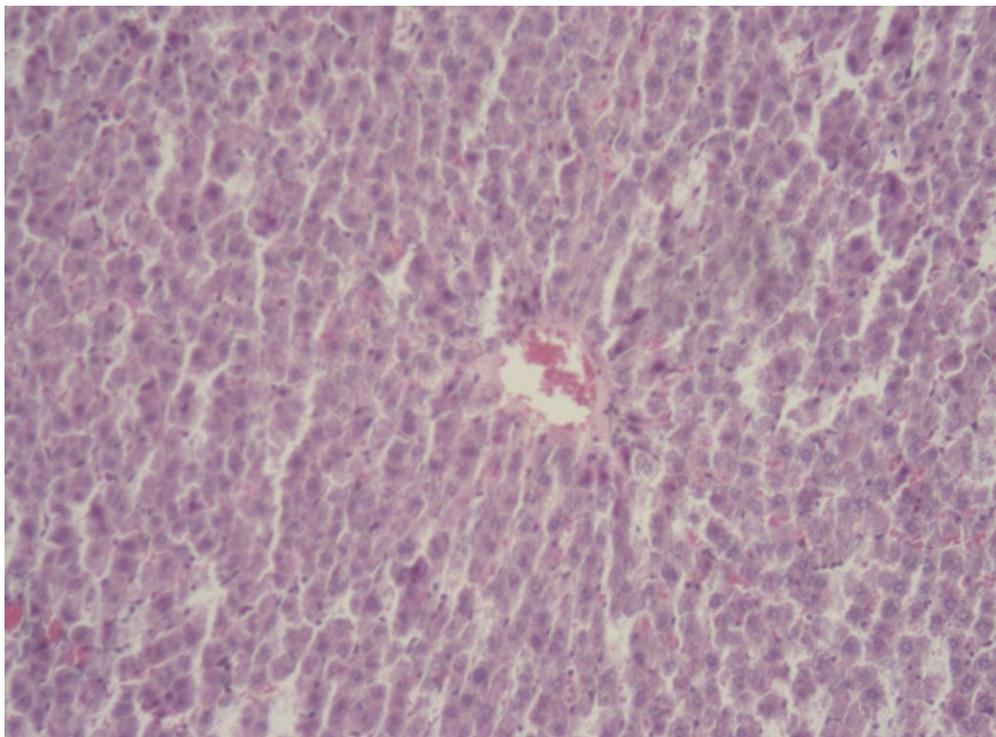


Рисунок 22 – Печень животных 3 опытной группы после применения витаферма. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Применение крысам витаферма на фоне четырёххлористого углерода остановило развитие токсической дистрофии (рис. 22). Поражённые клетки с очагами некроза практически отсутствуют. Признаков жировой дистрофии не обнаружено, что свидетельствует о лечебном действии витаферма.

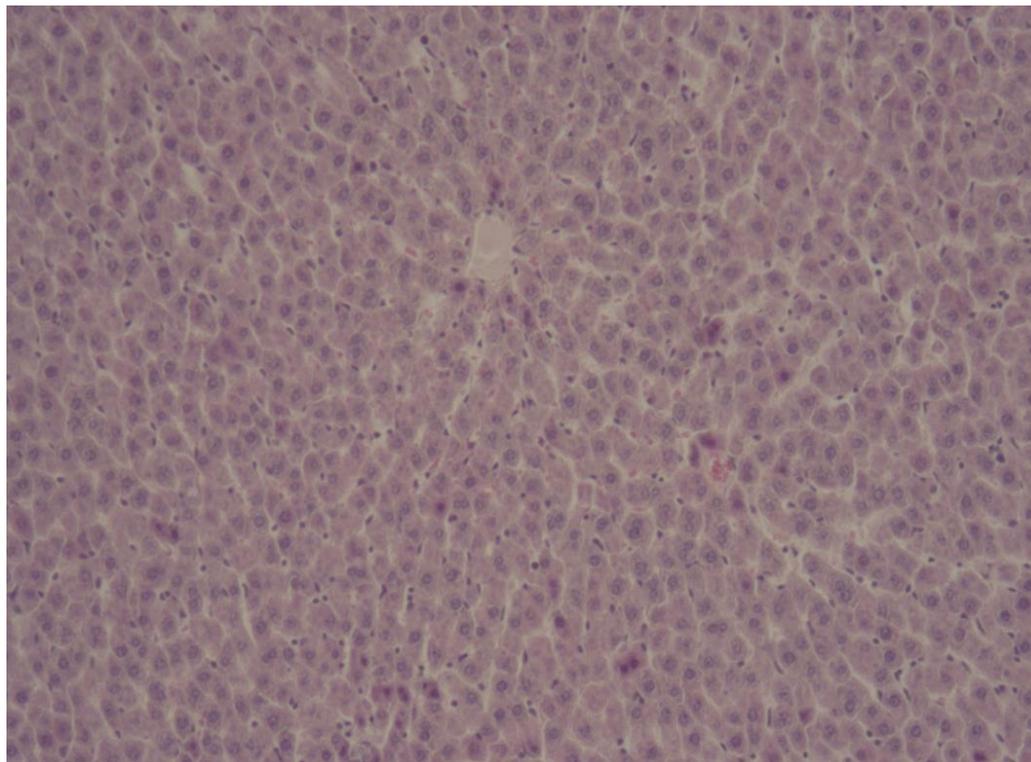


Рисунок 23 – Печень животных 4 опытной группы после применения ларивитола. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

После скармливания ларивитола признаков жировой дистрофии у крыс 4 опытной группы практически не обнаружено. При осмотре гистосрезов печени не выявлены лимфоидно-гистоцитарные инфильтраты вокруг долек, уменьшилось количество некротизированных клеток, что свидетельствует о лечебном действии препарата. Отмечено полное восстановление органа.

ОБОБЩЕНИЕ

Применение крысам всех изучаемых препаратов на фоне экспериментального токсического гепатита оказало гепатопротекторное действие, которое проявлялось уменьшением нарушений функционального состояния печени, что сопровождалось полной регенерацией органа

Таким образом, проведённые исследования показали, что гипоксен, гемив, распол и витаферм оказывают гепатопротекторное действие на организм животных. Изучаемые препараты остановили развитие токсического гепатита в

организме крыс. Это свидетельствует о восстановлении функции гепатоцитов и нормализации работы организма в целом.

На основании проведённых исследований, изучаемые препараты можно рекомендовать в качестве гепатопротекторов для сельскохозяйственных животных. Чтобы это проверить нами были проведены их исследования на сельскохозяйственной птице.

2.2.4 Фармакологическая свойства гипоксена

2.2.4.1 Влияние гипоксена на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста кросса Кобб-500 по 60 гол в каждой. Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая – опытные. Цыплятам второй, третьей и четвёртой опытных групп в течение 14 суток с водой применяли гипоксен из расчёта 30,0, 60,0 и 120 мг/ кг массы тела.

Наблюдение за птицей проводили до конца выращивания. Схема опыта представлена в таблице 27.

Таблица 27– Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемые препараты	Доза, мг/ кг массы тела
1-контрольная	-	-
2-опытная	гипоксен	30,0
3-опытная	гипоксен	60,0
3-опытная	гипоксен	120,0

Из представленных в таблице 28 данных видно, что среднесуточные приросты птицы превышали показатели контроля в третьей и четвёртой опытных группах на 6,5 и 6,9% после применения максимальных доз препарат при 100% сохранности. Во второй группе после применения минимальной дозы гипоксена среднесуточный прирост превышал был выше контрольных показателей на 2,9% при сохранности 98,3%.

Таблица 28– Результаты испытания гипоксена на цыплятах-бройлерах

Показатели	группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	60	60	60	60
в конце опыта	58	59	50	50
Сохранность, %	96,0	98,3	100,0	100,0
Среднесуточный прирост, г	60,2	62,0	64,1	64,4
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,72	1,69	1,65	1,64

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют, что оптимальной дозой препарата является 60,0 мг/кг массы тела. Так как более высокая дозы, хотя и является эффективной, но увеличивает себестоимость продукции, в то время как низкая (30,0 мг/кг массы тела) менее эффективна.

На следующем этапе мы изучили морфологический (рисунки 24-26) и биохимический состав крови птицы (табл. 29)

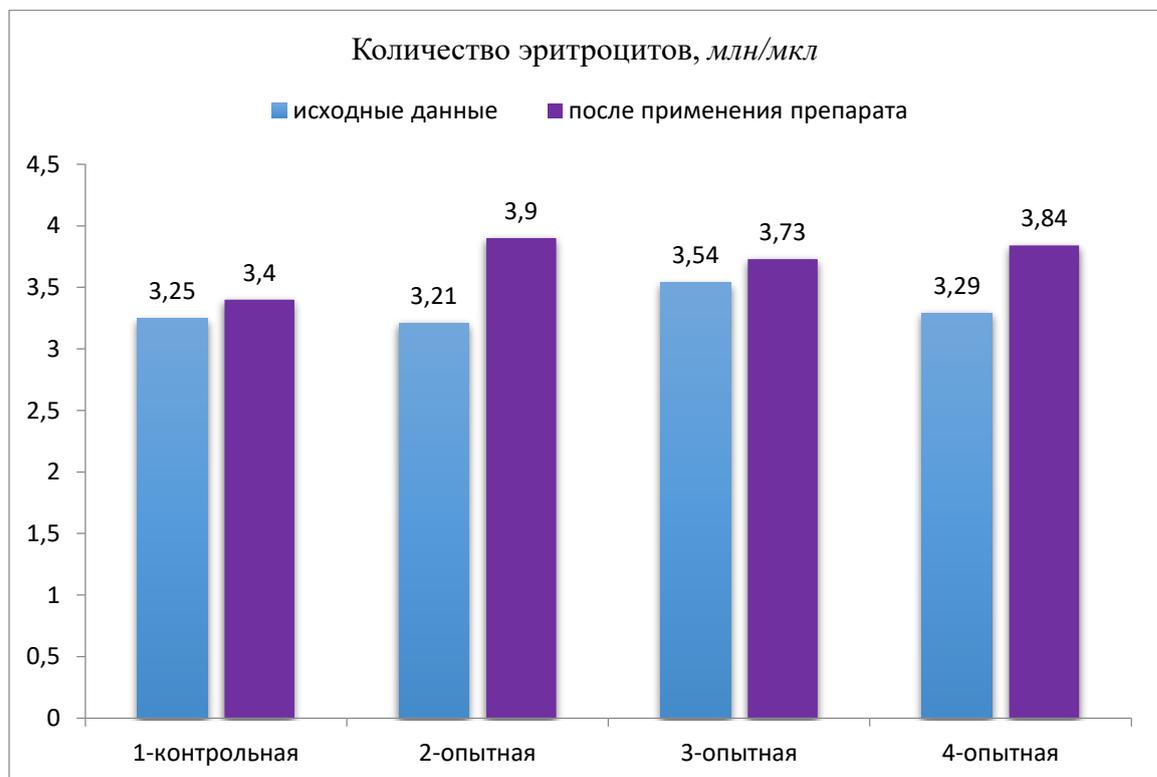


Рисунок 24 – Количество эритроцитов

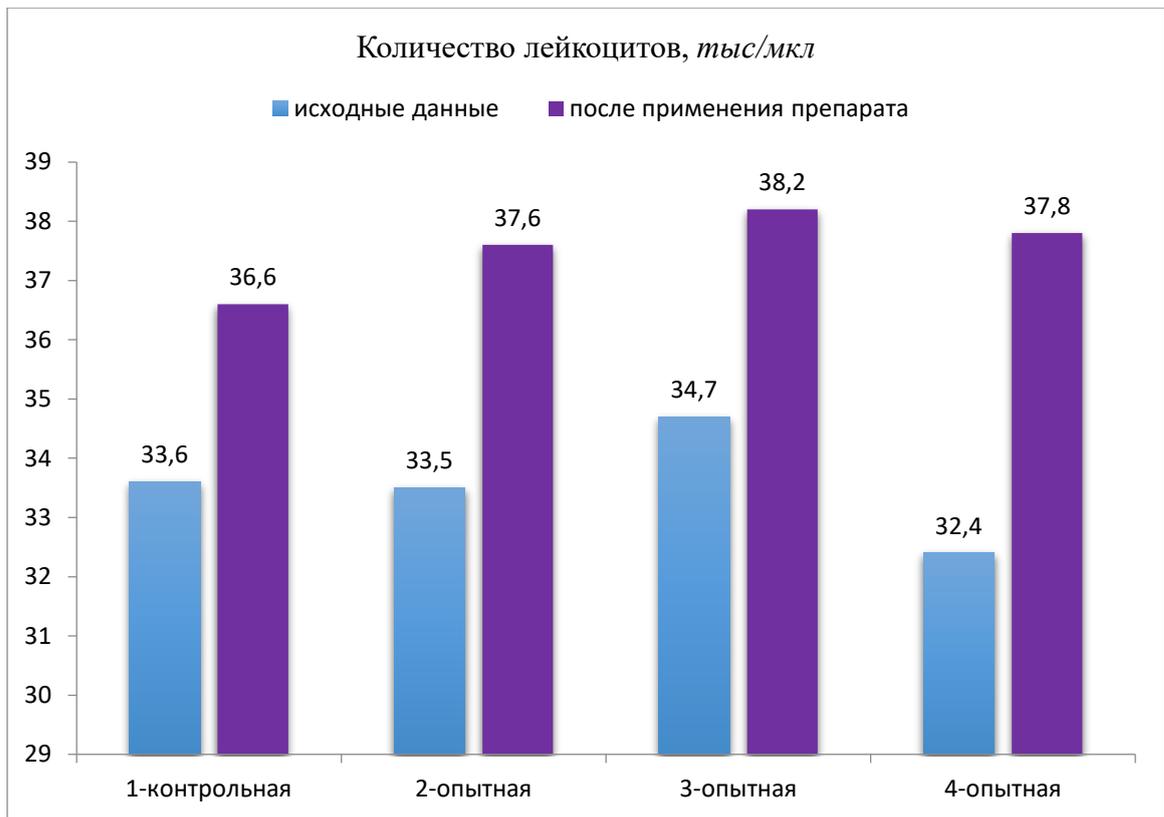


Рисунок 25 – Количество лейкоцитов

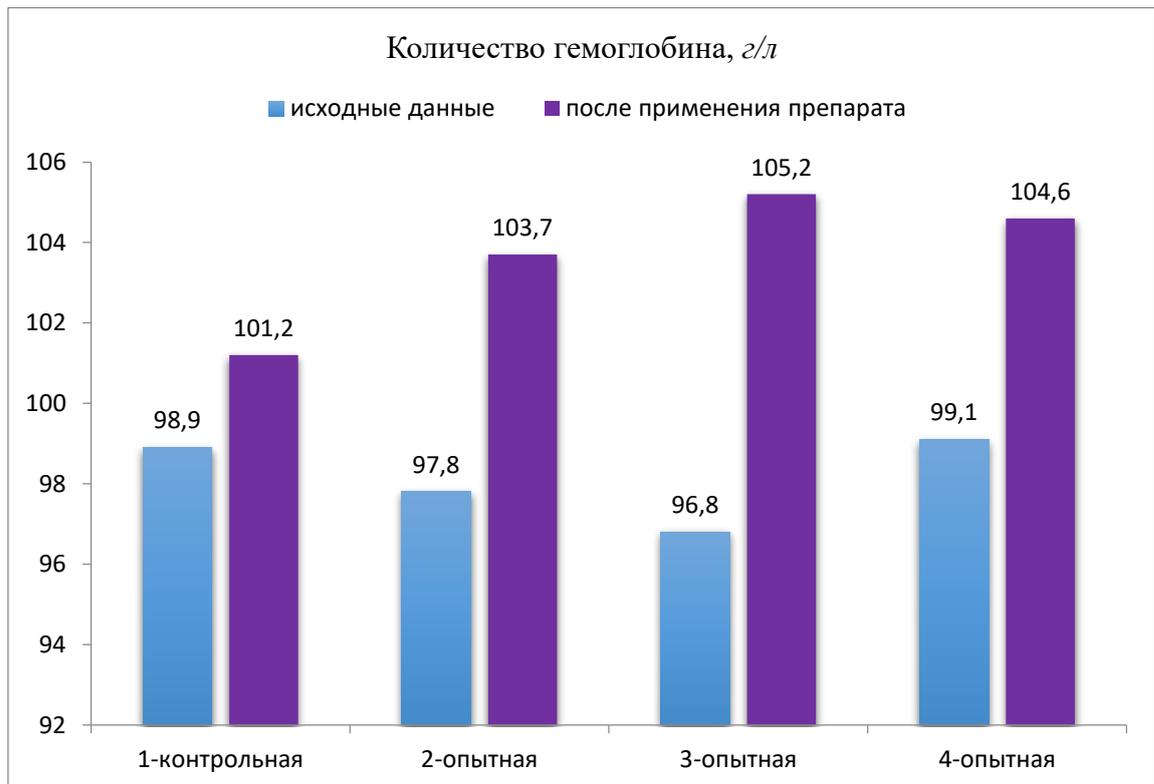


Рисунок 26– Количество гемоглобина,

Из данных рисунков видно, что после применения изучаемых доз гипоксена

у цыплят опытных групп все показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов и их субпопуляций) находились в пределах физиологической нормы для данного кросса птицы и не имели статистически значимых различий с контролем.

Таблица 29 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=60 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		гипоксен, мг/кг массы тела		
		30,0	60,0	120,0
Исходные данные				
Общий белок, г/л	28,8±1,37	28,9±1,33	28,5±1,30	28,6±1,42
Кальций, ммоль/л	3,77±0,43	3,70±0,46	3,81±0,52	3,85±0,47
Фосфор, ммоль/л	3,78±0,51	3,66±0,47	3,61±0,49	3,58±0,51
Глюкоза, ммоль/л	14,32±0,88	13,91±0,73	14,23±0,70	14,32±0,63
Холестерол, ммоль/л	1,50±0,42	1,51±0,48	1,49±0,40	1,46±0,37
Билирубин мг/дл	2,81±0,30	2,83±0,33	2,79±0,36	2,80±0,32
ЛДГ, ед/л	1368,8±50,23	1367,9±48,79	1378,9±49,23	1369,9±50,29
АСТ ед/л	256,9±5,24	258,4±5,49	260,10±6,23	259,4±6,12
АЛТ ед/л	221,0±5,27	222,4±5,32	2451,3±5,49	232,1±5,32
После применения препарата				
Общий белок, г/л	29,0±1,38	30,2±1,54	30,9±1,47	30,6±1,44
Кальций, ммоль/л	3,86±0,33	4,21±0,37	4,19±0,38	4,46±0,43
Фосфор, ммоль/л	3,17±0,39	2,96±0,21	2,67±0,38	2,59±0,33
Глюкоза, ммоль/л	15,27±1,16	15,66±1,23	14,7±1,17	13,98±1,24
Холестерол ммоль/л	1,60±0,27	1,57±0,31	1,40±0,22	1,43±0,18
Билирубин мг/дл	2,82±0,18	2,70±0,25	2,22±0,17*	2,19±0,19*
ЛДГ, ед/л	1438,7±54,22	1318,1±56,8	1163,7±53,87 **	1184,6±52,97 **
АСТ, ед/л	250,9±6,37	243,6±8,22	206,9±6,81**	200,2±7,76**
АЛТ, ед/л	228,9±6,24	222,7±7,41	178,7±6,13**	181,7± 6,32**

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Из представленных в таблице 29 данных видно, что после выпаивания гипоксена в сыворотке крови цыплят третьей и четвертой опытных групп, где применялись максимальные дозы препарата уменьшилось количество билирубина на 21,2 и 22,3%; снизилась активность лактатдегидрогеназы – на 19,1 и 17,8%; уменьшилась активность ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 17,5 и 20,2%, аланинаминотрансферазы – на 21,9 и 20,6%, соответственно. Во всех случаях разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05-0,01$).

Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии максимальных доз гипоксена на восстановление функции печени птицы.

Что касается остальных показателей, то изучаемый препарат вызвал незначительное увеличение белка и кальция в сыворотке крови птицы и незначительное снижение фосфора. Но данные изменения не имели статистического подтверждения с контрольными, что можно рассматривать как тенденцию.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что из всех изучаемых доз оптимальной, оказалась 60,0 мг/кг массы тела. Так как более высокая доза (120,0) не даёт существенного прироста массы птицы а низкая доза (30,0) менее эффективна. Поэтому, оптимальной следует считать 60,0 мг/кг массы тела.

Перед проведением опыта, а также после применения гипоксена изучали некоторые показатели естественной резистентности организма цыплят-бройлеров. Полученные результаты исследований представлены в таблице 30.

Из представленных в таблице данных видно, что в результате применения всех изучаемых доз препарата бактерицидная активность сыворотки крови возросла во всех опытных группах (на 8,0-13,7%) однако ни в одном из вариантов разница с контролем не подтвердилась статистически ($p > 0,05$).

Фагоцитарная активность псевдоэозинофилов повысилась во всех опытных группах: во второй после применения минимальной дозы гипоксена (на 8,9%), в данном случае разница с контролем не подтвердилась статистически; в третьей и

четвёртой опытных группах после выпаивания максимальных доз препарата – на 17,8 и 19,1%, при этом разница с контролем была достоверной ($p < 0,05$).

По лизоцимной активности во всех опытных группах расхождения с контролем были незначительной и статистически не подтверждалась.

Таблица 30 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров после применения гипоксена, $n=60$ ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Исходные данные				
Бактерицидная активность, %	34,47±1,56	33,89±1,48	34,22±1,58	35,16±1,44
Фагоцитарная активность, %	40,23±1,60	41,37±1,38	39,23±1,40	40,59±1,56
Лизоцимная активность, %	14,28±0,23	13,56±0,30	14,23±0,40	15,12±0,45
После применения препаратов				
Бактерицидная активность, %	36,34±1,49	40,21±1,74	39,26±1,39	41,33±1,40
Фагоцитарная активность, %	45,23±1,61	49,24±1,60	53,26±1,70*	53,87±1,74*
Лизоцимная активность, %	15,22±0,33	16,21±0,44	15,87±0,33	16,12±0,40

Примечание : *- $p < 0,05$

Таким образом, проведённые исследования показали, что после применения гипоксена увеличиваются среднесуточные приросты и сохранность цыплят-бройлеров, нормализуется функция гепатоцитов, повышается естественная резистентность организма.

Поэтому, гипоксен рекомендуется применять цыплятам-бройлерам начиная с 20 суточного возраста с водой на протяжении 10 дней для увеличения

сохранности, продуктивности и профилактики гепатозов и других заболеваний печени птицы.

2.2.4.2 Лечебно-профилактическое действие гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы при гепатозах цыплят

Для проведения опыта по принципу аналогов было сформировано 3 группы цыплят-бройлеров 20-суточного по 40 гол в каждой с признаками гепатоза.

Первая группа была контрольной, цыплятам опытных групп применяли: второй – гипоксен с водой из расчёта 60,0 мг/кг массы тела; третьей опытной группе – биофлавоноидный комплекс лиственницы с кормом в дозе 2,0 г/кг массы тела. Препараты применяли в течение 14 дней согласно схеме опыта, представленной в таблице 31. Наблюдение за птицей проводили до конца выращивания.

Таблица 31– Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемые препараты	Доза
1-контрольная	-	-
2-опытная	гипоксен	60,0 мг/кг массы тела
3-опытная	биофлавоноидный комплекс лиственницы	2,0 г/кг массы тела

В результате проведённых исследований установлено положительное влияние обоих изучаемых препаратов на организм птицы (таблица 32).

Таблица 32 – Влияние гипоксена и биофлавоноидного комплекса
лиственницы на сохранность и приросты цыплят-бройлеров

Показатели	группы		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
		гипоксен	биофлавоноидный комплекс лиственницы
Количество, гол в начале опыта	40	40	40
в конце опыта	37	38	39
Сохранность, %	92,5	95,0	97,5
Среднесуточный прирост, г	59,7	62,4	62,8
±к контролю, %	-	+4,5	+5,2
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,76	1,70	1,69
±к контролю, %	-	-3,4	-3,9

Из данных таблицы видно, что применение обоих изучаемых препаратов оказало положительное влияние на приросты и сохранность птицы. Так, после выпаивания гипоксена среднесуточные приросты цыплят-бройлеров превышали контрольные показатели на 4,5%, после скармливания биофлавоноидного комплекса лиственницы – на 5,2%.

Сохранность в обеих опытных группах составила 95,0 и 97,5%, в то время как в опытной она была 92,5%. Конверсия корма была также выше у цыплят опытных групп. Во второй группе затраты корма на прирост были ниже контроля на 3,4%, в третьей – на 3,9%.

Отмечено также улучшение клинического состояния птицы обеих опытных групп.

Морфологический состав крови представлен рисунками 27-29.

Проведённые исследования показали, что применение гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы не вызвали изменений в морфологическом составе крови птицы.



Рисунок 27 – Количество эритроцитов

Как в контрольной, так и в опытных группах количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в течение всего периода проведения опыта находилось в пределах физиологической нормы согласно возрастному периоду птицы.

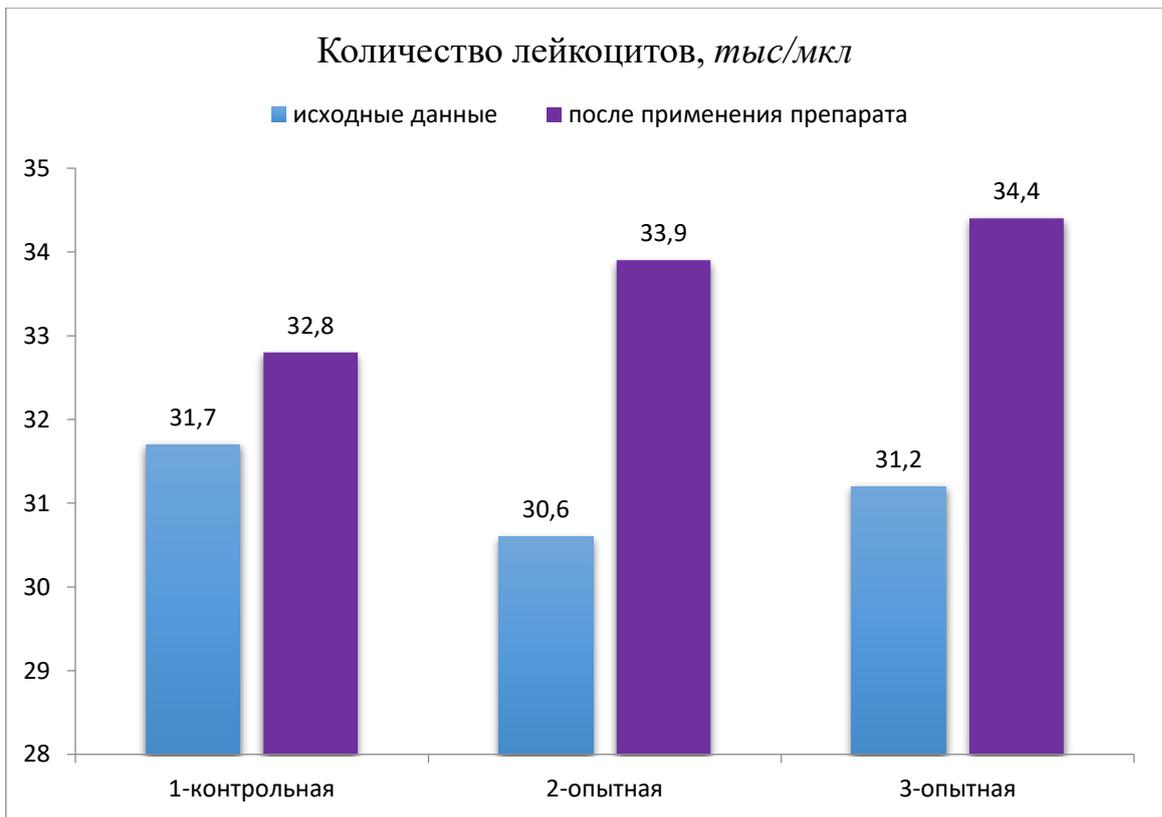


Рисунок 28 – Количество лейкоцитов

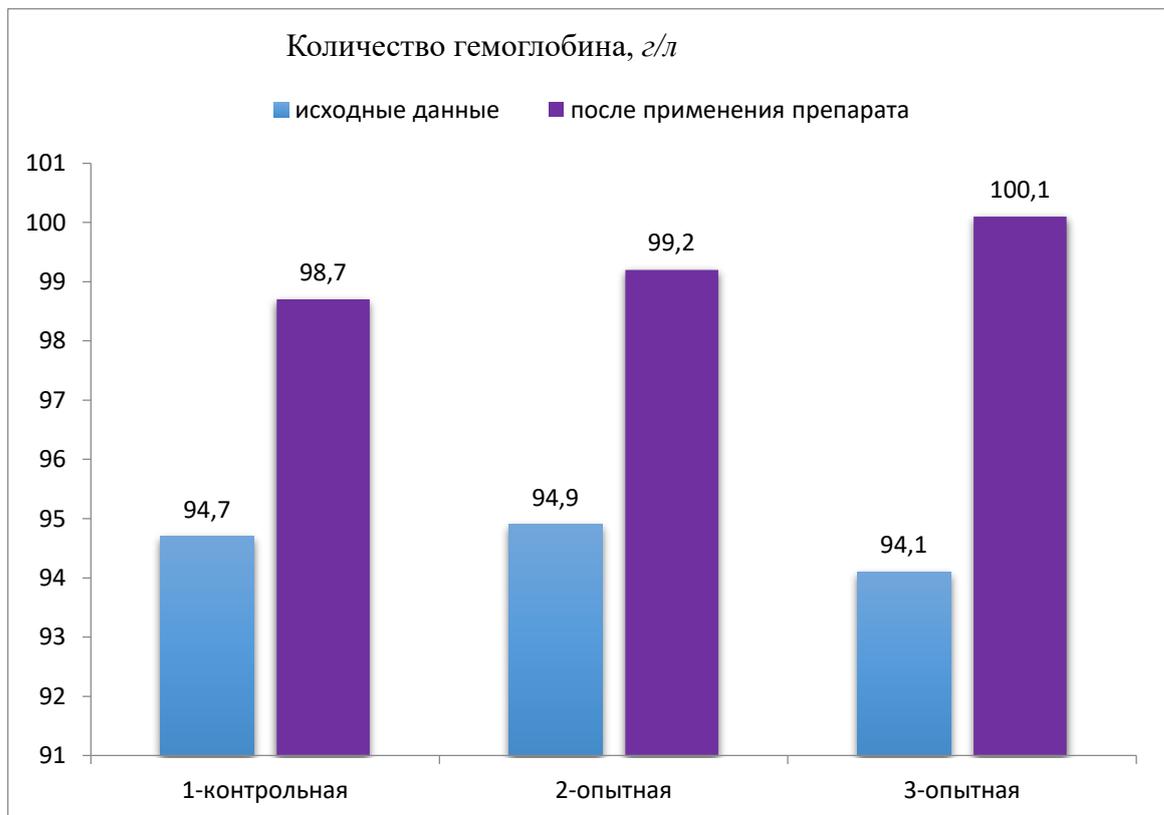


Рисунок 29 – Количество гемоглобина

Таким образом, гипоксен и биофлавоноидный комплекс лиственницы не оказывали отрицательного влияния на гематологические показатели цыплят-бройлеров.

Таблица 33 –Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=40 (M±m)

Показатели	Группы		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
		гипоксен	биофлавоноидный комплекс лиственницы
Исходные данные			
Общий белок, г/л	36,4±2,37	37,8±2,49	37,1±1,59
Кальций, ммоль/л	2,98±0,33	3,01±0,39	2,87±0,31
Фосфор, ммоль/л	2,86±0,24	2,72±0,28	2,63±0,24
Глюкоза ммоль/л	16,23 ±0,92	16,34 ±0,86	15,84 ±0,79
Билирубин мг/дл	3,12±0,47	2,94±0,53	3,21±0,49
ЛДГ, ед/л	1127,8±52,46	1187,3±53,68	1098,9±54,22
АСТ, ед/л	321,7±7,23	342,6±6,98	334,8±6,49
АЛТ, ед/л	437,9±8,23	486,2±7,34	442,6±7,89
После применения препаратов			
Общий белок, г/л	43,7±2,44	45,1±2,66	44,7±2,53
Кальций, ммоль/л	3,21±0,39	4,39±0,36	3,98±0,40
Фосфор, ммоль/л	3,47±0,28	3,17±0,31	3,10±0,39
Глюкоза ммоль/л	13,69 ±0,45	13,88 ±0,49	14,03 ±0,56
Билирубин мг/дл	3,26±0,22	2,44±0,20*	2,50±0,19*
ЛДГ, ед/л	1216,9±48,34	1036,28±50,21*	1087,8±54,46*
АСТ, ед/л	328,4±8,12	276,7±7,98**	281,7±8,36*
АЛТ, ед/л	436,2±9,21	383,5±8,87**	377,9±9,42**

Примечание: * - p<0,05; **p<0,01

Из представленных в таблице 33 данных видно, что оба изучаемых препарата вызвали достоверное снижение билирубина и органоспецифических ферментов в сыворотке крови птицы. Так в конце экспериментального периода количество билирубина во второй и третьей опытных группах уменьшилось на 25,2 и 23,3% соответственно по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,05$.

Активность лактатдегидрогеназы снизилась по сравнению с контрольными показателями: во второй опытной группе после выпаивания гипоксена – на 14,8%, после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы – на 10,6%, при $p < 0,05$.

Следует отметить и уменьшение активности ферментов переаминирования: во второй опытной группе активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы снизилась на 15,7 и 12,1%; в третьей опытной группе – 14,2 и 13,4% соответственно по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,01$.

Снижение активности органоспецифических ферментов и билирубина в сыворотке крови птицы свидетельствует о высоком гепатопротекторном действии гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы.

В настоящее время установлено, что синтетические и природные антиоксиданты не только защищают клетку от нежелательного возрастания уровня активных радикалов, но способны оказывать регуляторное воздействие на многие сигнальные системы клеток, в том числе влиять на экспрессию белков сигнальной системы пути апоптоза.

Антигипоксический эффект гипоксена сопровождается значительным снижением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови. Антиоксидантные свойства препарата обусловлены его полигидрофениленовой структурой, гидроксильные группы которой легко отдают свой атом водорода и способны связать большое количество свободных радикалов. Этим объясняется гепатопротекторный эффект препарата [101].

Что касается биофлавоноидного комплекса лиственницы, то этот препарат является сильным антиоксидантом, он оказывает антигипоксическое действие, активизирует жировой обмен. Оказывает нейротрофическое действие, тормозит

апоптоз, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани.

Таким образом, проведённые исследования показали, что гипоксен и биофлавоноидный комплекс лиственницы оказывают гепатопротекторное действие на организм птицы, что сопровождается снижением билирубина и органоспецифических ферментов в сыворотке и восстановлением функции гепатоцитов. В результате чего увеличиваются среднесуточные приросты и сохранность птицы.

Исследуемые препараты можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам начиная с 20 суточного возраста на протяжении 14 дней для увеличения сохранности, продуктивности, лечения и профилактики гепатозов.

Результаты влияния гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы на показатели естественной резистентности организма цыплят – бройлеров представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров n=40 (M±m)

Показатели	группы		
	1-контрольная	2-опытная гипоксен	3-опытная биофлавоноидный комплекс лиственницы
Бактерицидная активность, %	46,1±2,21	58,4±2,33*	57,25±2,48*
Фагоцитарная активность, %	44,6±2,23	53,12±2,48*	54,63±2,19*
Лизоцимная активность, %	16,34±0,98	17,62±0,85	17,46±0,77
Иммуноглобулины, ед	3,6± 0,64	3,97±0,28	3,88±0,24

Примечание: * - p<0,05

Из данных таблицы видно, что в конце экспериментального периода во второй опытной группе после применения гипоксена произошло достоверное увеличение бактерицидной активности сыворотки крови и фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 26,3 и 19,1% соответственно. Во всех случаях

разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05$).

В третьей опытной группе после выпаивания биофлавоноидный комплекс лиственницы бактерицидная активность сыворотки крови возросла на 24,2%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов повысилась на 22,5%. Данные изменения также нашли статистическое подтверждение с контрольными показателями ($p < 0,05$).

Повышение факторов неспецифической защиты организма птицы можно объяснить механизмом действия изучаемых препаратов. Так гипоксен, за счет наличия тиосульфатной группы, оказывает выраженное антирадикальное и антиокислительное действие, способствует стимуляции работы иммунной системы. Биофлавоноидный комплекс лиственницы усиливает иммунитет за счёт повышения фагоцитарной активности лейкоцитов и активации деятельности ретикулоэндотелиальной системы.

Таким образом, проведённые исследования показали, что после применения гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы увеличиваются среднесуточные приросты и сохранность птицы, повышается естественная резистентность организма. Улучшается клиническое состояние, нормализуется работа печени, что свидетельствует о гепатопротекторном действии изучаемых препаратов.

2.2.4.3. Гистологические изменения печени цыплят

Гистологическая оценка печени цыплят-бройлеров была проведена в конце экспериментального периода после убоя птицы.

При макроскопическом изучении печени цыплят контрольной группы отмечена токсическая дистрофия этого органа (гепатоз), при этом печень была увеличена в объёме, дряблой консистенции, светло-коричневого цвета с кровоизлияниями. Под серозными покровами в брюшной полости, в почках, у основания сердца заметны отложения жира светло-желтого или оранжевого цвета.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят контрольной группы установлены признаки жировой дистрофии (рис. 30). Балочное строение выражено слабо, синусоиды полнокровны. Цитоплазма гепатоцитов мутная, зернистая, с наличием включений крупных жировых капель. Границы между клетками плохо просматриваются. В паренхиме единичные лимфоидно-макрофагальные и эозинофильные инфильтраты. Белково-жировая дистрофия печени.

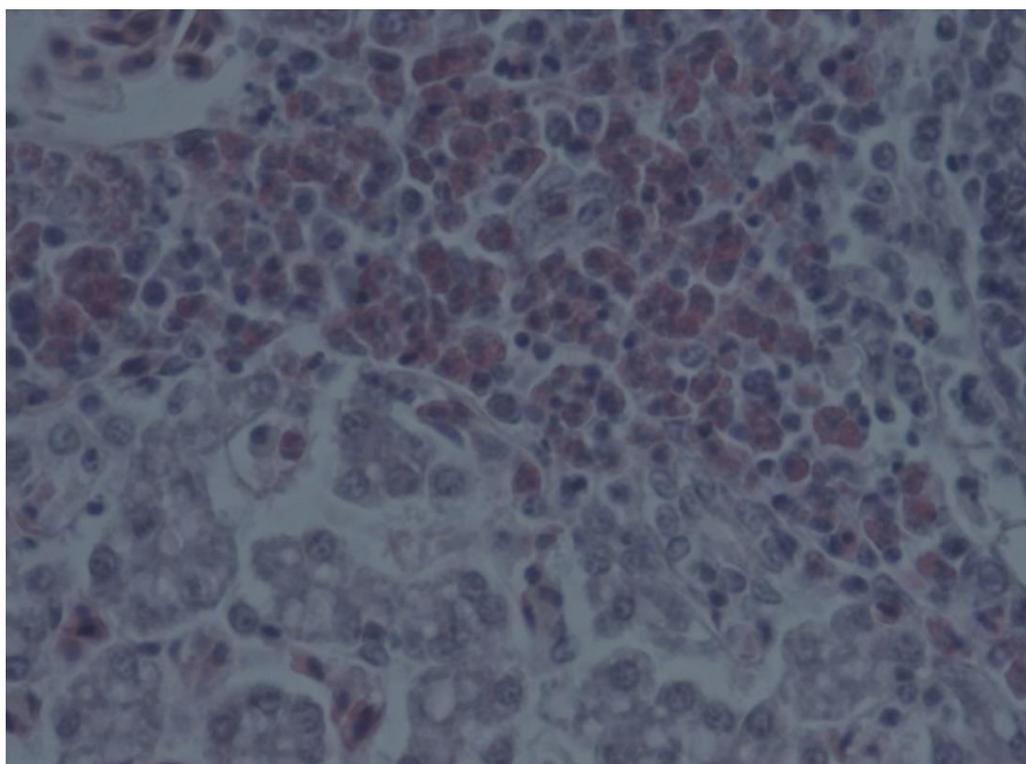


Рисунок 30 – Гистологические изменения в печени цыплят контрольной группы. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят второй и третьей опытных групп после применения гипоксена и биофлавоноидный комплекс лиственницы выявлены гистоструктурные изменения по сравнению с контрольной группой (рис. 31, 32).

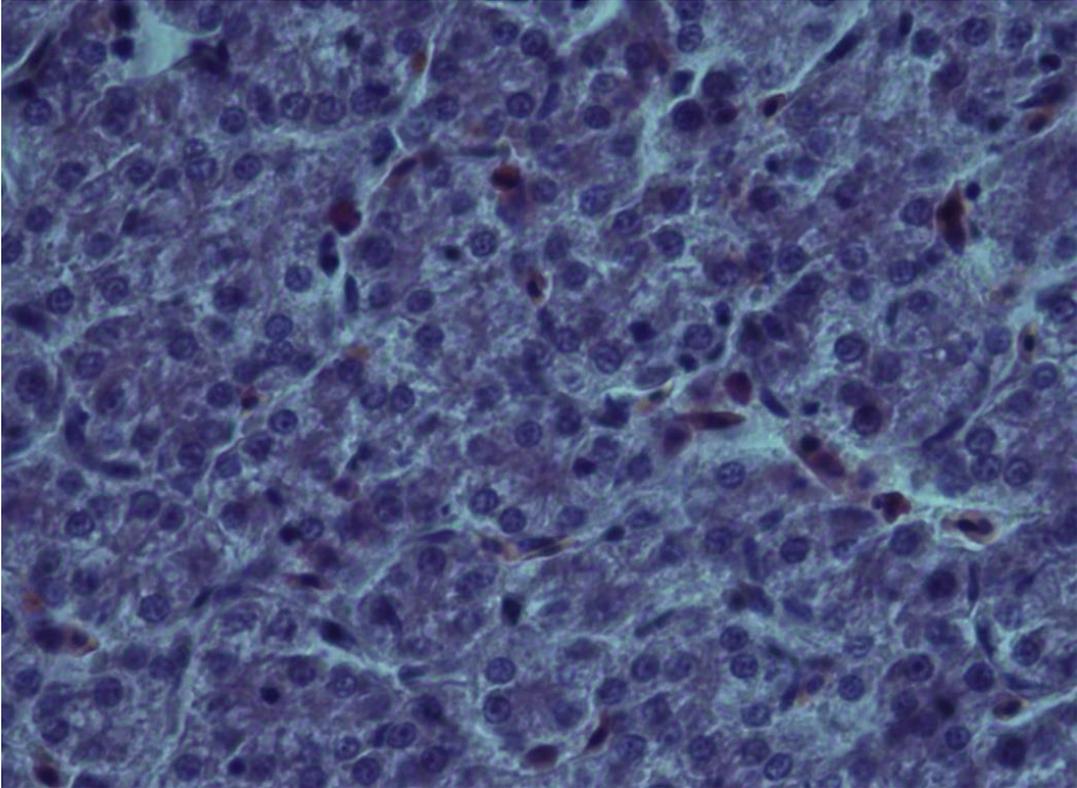


Рисунок 31 – Гистологические изменения в печени цыплят второй опытной группы. ОР+гипоксен. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

Строение печени цыплят второй опытной группы после применения гипоксена чёткое, границы между печёночными клетками сохранены. Печёночные балки хорошо просматриваются, без нарушения. Ядра гепатоцитов чёткие, только в некоторых из них выявлена зернистая дистрофия; синусоиды равномерно заполнены эритроцитарной массой, вокруг сосудов в отдельных случаях отмечалась полиморфно клеточная инфильтрация; интерстициальные отёки отсутствуют. Отмечено интенсивное размножение гепатоцитов

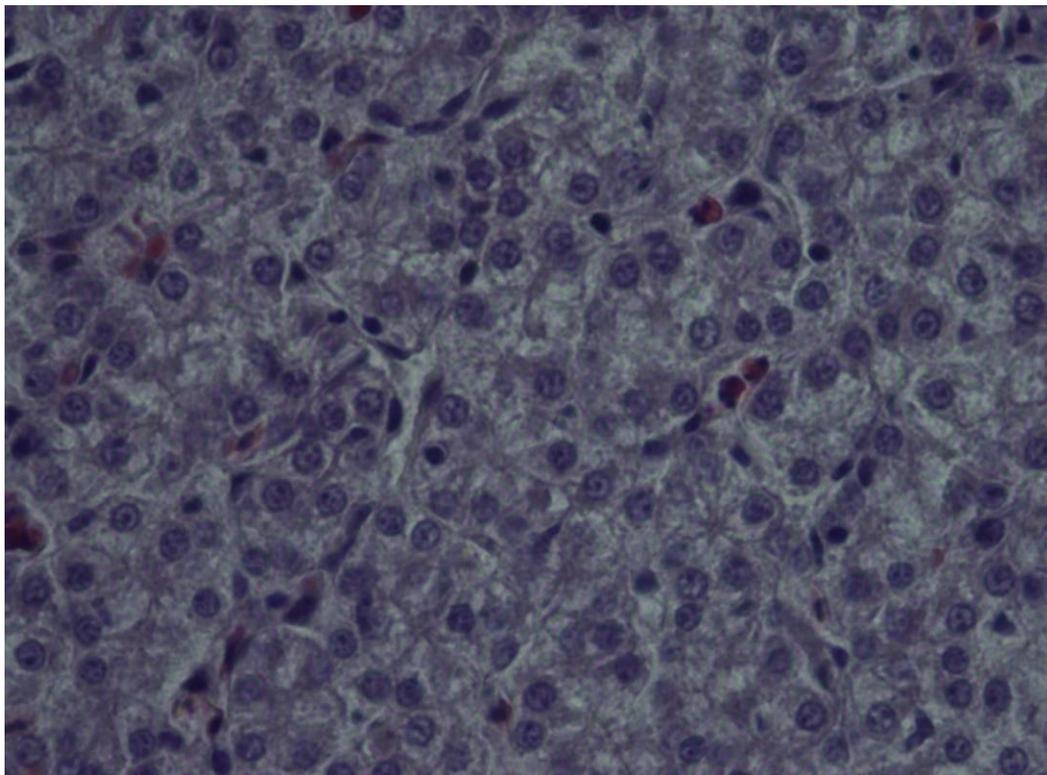


Рисунок 32 – Гистологические изменения в печени цыплят третьей опытной группы. ОР+ биофлавоноидный комплекс лиственницы.

Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

Печень цыплят третьей опытной группы после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы имеет нормальное гистологическое строение. Гепатоциты с центрально расположенным ядром – округлой формы, имеются двуядерные. Архитектоника печени не нарушена, балочное строение просматривается.

Таким, образом, проведённые нами исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы и положительном их влиянии на восстановление функции печени.

2.2.5 Фармакологическая свойства гемива

2.2.5.1 Влияние гемива на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата

Для проведения опыта по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров кросса Арбор Айкерс по 50 голов в каждой. Первая группа – контрольная, вторая, третья и четвёртая – опытные.

Цыплятам второй, третьей и четвёртой опытных групп начиная с 8-суточного возраста применяли разные дозы пребиотика гемив: 0,2, 0,4 и 0,8 г/кг массы тела соответственно в течение 10 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 35.

Наблюдение за птицей проводили на протяжении всего периода выращивания (до 38-суточного возраста).

Таблица 35 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г /кг массы тела
1 – контрольная	-	-
2 – опытная	гемив	0,2
3 – опытная	гемив	0,4
4 – опытная	гемив	0,8

В результате проведённых исследований было установлено увеличение среднесуточных приростов птицы всех опытных групп (табл. 36).

Из данных таблицы видно, что максимальные среднесуточные приросты птицы были в третьей и четвёртой опытных группах, где гемив применяли из расчёта 0,4 и 0,8 г / кг массы тела (на 4,8% и 3,9% выше контрольных показателей).

Самые высокая сохранность птицы была также третьей и четвёртой опытных группах.

Таблица 36 – Результаты испытания гемива на цыплятах-бройлерах

Показатели	группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4- опытная
Количество, гол в начале опыта	50	50	50	50
в конце опыта	49	49	50	50
Сохранность, %	94,0	98,0	100,0	100,0
Средняя масса одного цыплёнка конец опыта, г	2221,26	2291,23	2327,88	2307,56
Среднесуточный прирост, г	60,7	62,6	63,6	63,1
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,72	1,69	1,65	1,64

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что применение максимальных доз гемива вызывает повышение приростов птицы, увеличивает её сохранности и снижает затраты корма на прирост.

При анализе данных гематологических исследований необходимо знать состав и свойства крови в норме с учетом физиологического состояния животных, условия кормления и содержания. Для правильного суждения о качественном изменении крови необходимо обращать внимание на совокупность изменений морфологического и биохимического её состава.

При исследовании биохимического состава крови (табл. 37) выявлены некоторые различия в изучаемых показателях между контрольной и опытными группами.

Так, в конце экспериментального периода установлено незначительное повышение белка во всех опытных группах (на 2,1-4,6% по сравнению с контролем, при $p > 0,05$).

Таблица 37 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров,
n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		гемив, г/кг массы тела		
		0,2	0,4	0,8
Исходные данные				
Общий белок, г/л	28,8±0,32	28,1±0,39	28,6±0,42	29,0±0,50
Альбумины, г/л	30,8±0,45	30,4±0,51	31,2±0,76	30,7±0,87
α –глобулины, %	17,8±1,25	18,4±1,16	18,1±1,39	18,3±1,51
β–глобулины, %	11,9±0,53	11,7±0,77	11,8±0,64	11,3±0,82
γ–глобулины, %	24,1±1,45	22,9±1,36	22,8±1,51	23,7±1,31
Кальций, ммоль/л	3,27±0,21	3,26±0,29	3,28±0,57	3,20±0,36
Фосфор, ммоль/л	2,20±0,25	2,31±0,39	2,57±0,46	2,29±0,44
Щелочная фосфатаза, ед/л	962,7±29,39	981,5±38,36	963,5±43,87	969,6±42,54
Холестерол, ммоль/л	1,40±0,39	1,39±0,28	1,37±0,26	1,39±0,28
Глюкоза, ммоль/л	12,7±0,54	12,9±0,65	13,4±0,78	13,6±0,44
После применения препарата				
Общий белок, г/л	57,0±1,14	58,2±1,16	59,3±0,94	59,6±1,14
Альбумины, %	40,8±0,53	41,9±0,66	42,7±0,49*	42,9±0,51*
α –глобулины, %	18,2±1,24	17,8±1,33	16,0±1,43	16,0±1,46
β–глобулины, %	15,6±0,28	15,8±0,44	16,6±0,29*	16,7±0,30*
γ–глобулины, %	25,4±0,54	24,5±1,22	24,7±1,23	24,4±1,20
Кальций, ммоль/л	3,48±0,34	3,59±0,56	4,22±0,40	3,98±0,49
Фосфор, ммоль/л	2,26±0,21	2,23±0,27	2,14±0,33	2,20±0,47
Щелочная фосфатаза, ед/л	1019,8±44,3	1011,3±43,9	1007,7±48,9	1012,8±47,98
Холестерол, ммоль/л	1,43±0,35	1,40±0,29	1,42±0,37	1,46±0,34
Глюкоза, ммоль/л	15,15±0,56	17,12±0,61*	17,76±0,51**	17,49*±0,39

Примечание: * - p≤0,05; * * - p≤0,01

Следует отметить достоверное по сравнению с контрольными показателями увеличение альбуминов в сыворотки крови цыплят третьей и четвертой опытных групп (на 4,7 и 51%, при $p < 0,05$).

Как известно, альбумины играют большую роль в регулировании активности гормонов, ферментов, антибиотиков и других биологически активных веществ. Наряду с другими сывороточными белками альбумины участвуют в транспорте и регулировании концентрации катионов и анионов - кальция, магния, ацетата, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма. При попадании в организм тяжелых металлов альбумины связывают их, обезвреживают и выводят через почки. Наконец, как основной белок альбумин служит главным резервом азота аминокислот, а возможно и пептидов в организме, ему принадлежит ведущая роль в обмене белков тканей [47].

Таким образом, достоверное повышение этой фракции белков в сыворотке крови следует считать положительным явлением, как и увеличение β -глобулинов. Повышение β -глобулинов в сыворотке крови птицы отмечалось в третьей и четвертой опытных группах после применения гемива в дозах 0,4 и 0,8 г/кг массы тела (на 6,4 и 7,1% выше контрольных показателей, при $p \leq 0,05$).

Как известно, у β -глобулинов ярко выражена способность к комплексообразованию со многими веществами крови, но больше всего эти свойства проявляются у них по отношению к липидам. В этой фракции сконцентрировано до 70-75% липидов крови; β -глобулины легко вступают в соединение с различными веществами и служат для их транспорта и обезвреживания. Молекулы β -глобулинов фиксируют на себе углеводы, витамины, гормоны, ферменты, липиды, различные продукты обмена веществ клеточного распада и проникающие в организм вредные вещества [47].

Что касается кальция, то после применения гемива отмечалось его увеличение в сыворотке крови, а содержание фосфора незначительно снижалось, что следует рассматривать как тенденцию, т. к. ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

После применения гемива из достоверных изменений следует отметить увеличение глюкозы в сыворотке крови цыплят второй, третьей и четвертой опытных групп (на 10,5, 17,2 и 15,4%) по сравнению с контролем.

Глюкоза является универсальным веществом, участвующим в обмене веществ и выполняющим пластическую, структурную, защитную и опорную функцию. Она влияет на интенсивность обмена жиров и протеинов, стимулирует функцию поджелудочной железы и печени, обладает антикетогенным действием.

Активность щелочной фосфатазы, как и содержание холестерина в опытных группах в конце экспериментального периода не имела достоверных различий между контролем.

Морфологический состав крови птицы представлен рисунками 33-35.

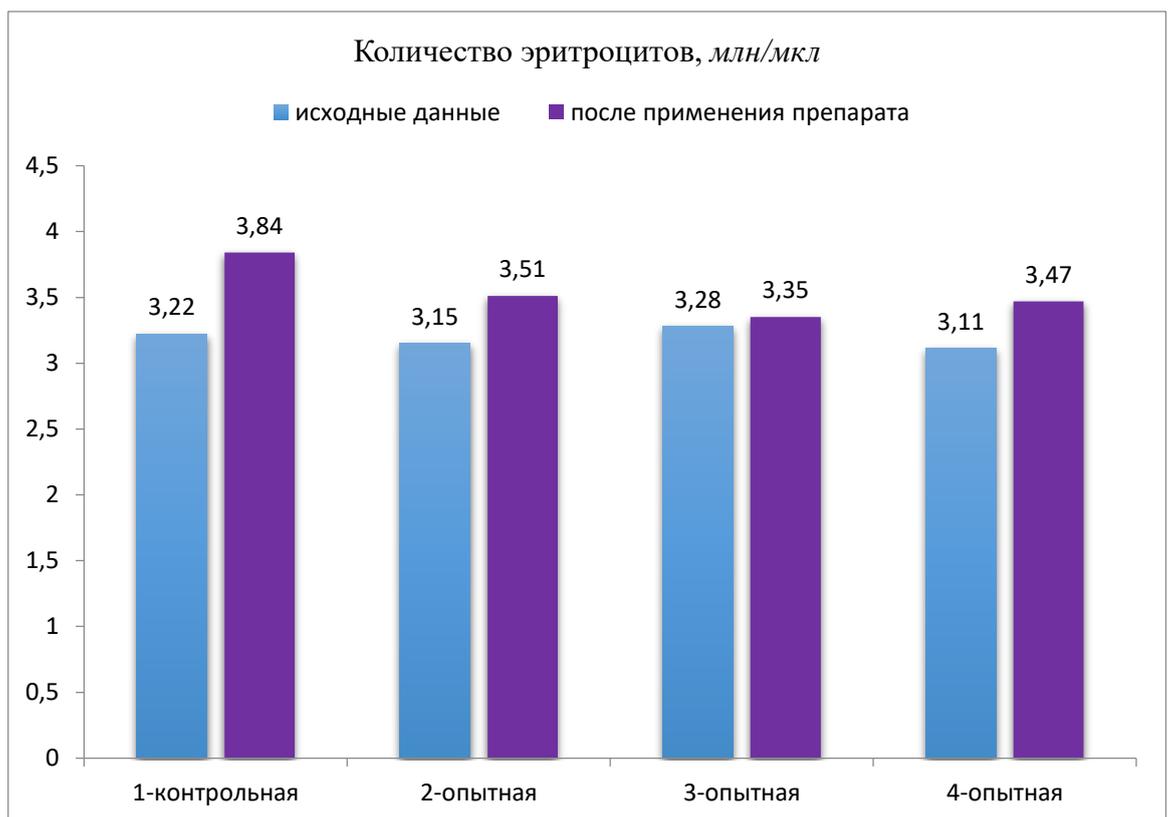


Рисунок 33 – Количество эритроцитов

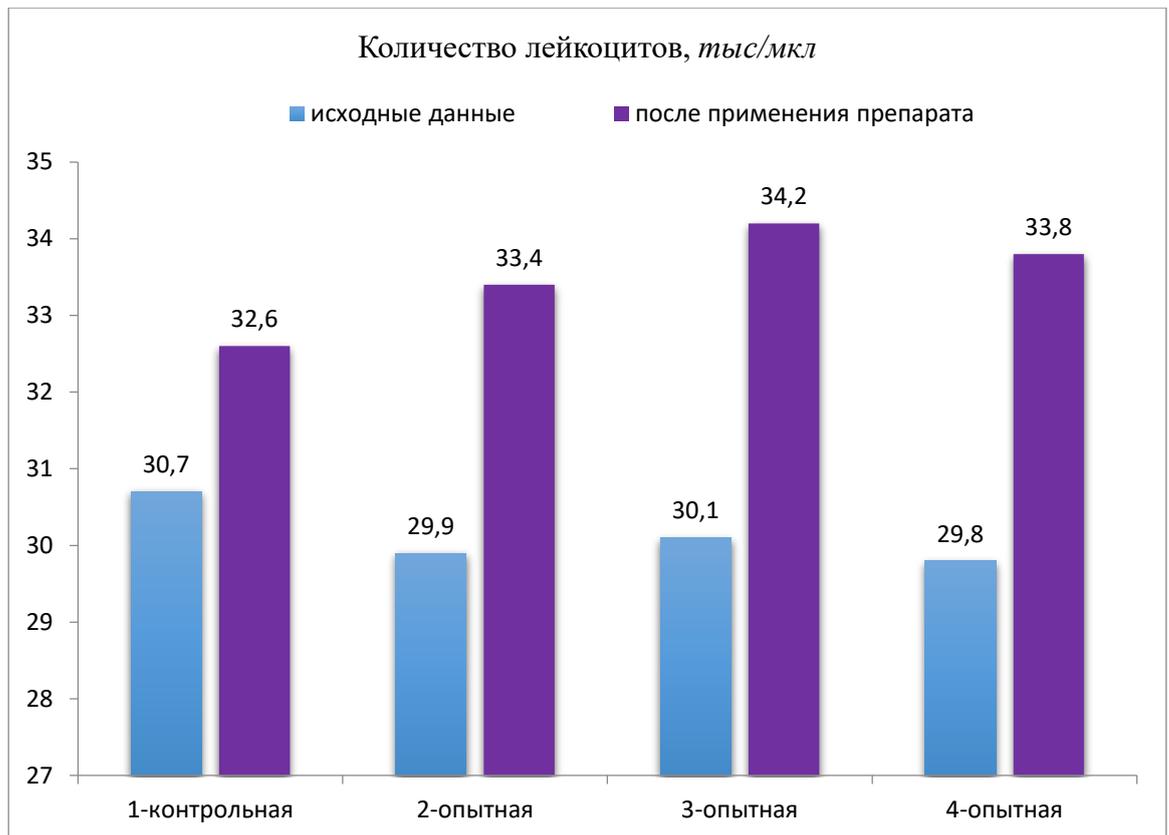


Рисунок 34 – Количество лейкоцитов

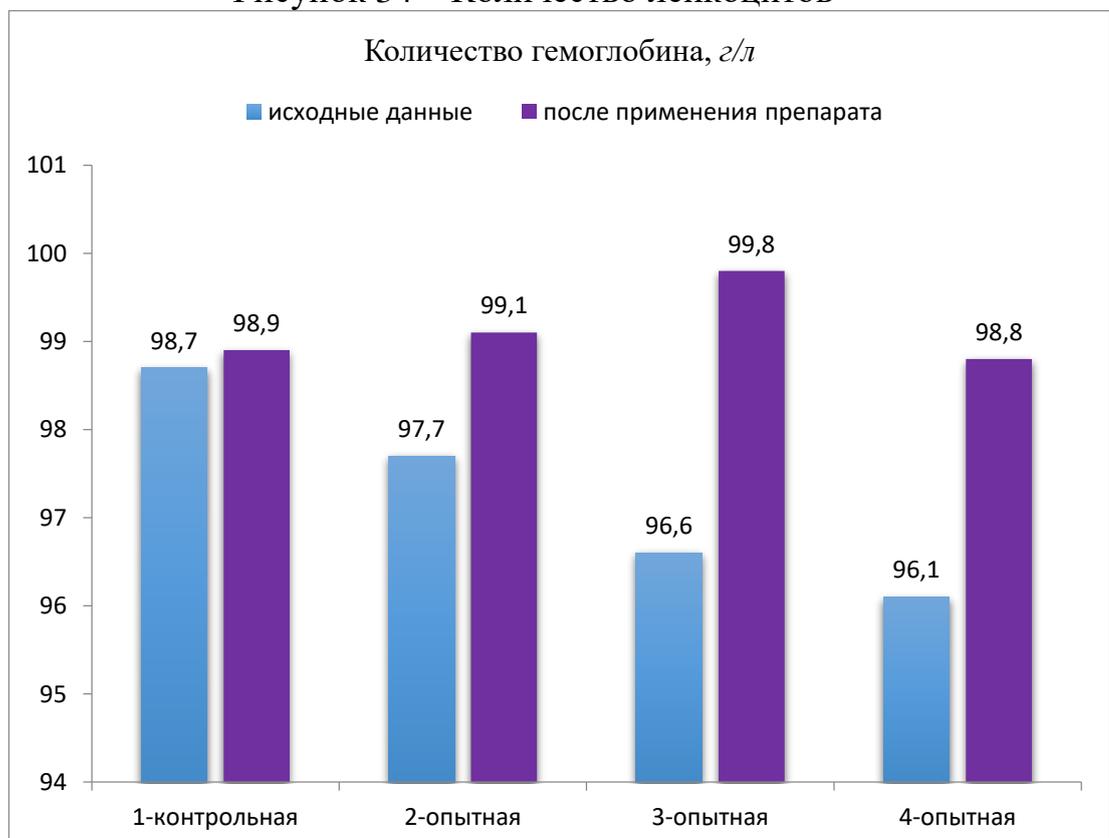


Рисунок 35 – Количество гемоглобина

Из данных рисунков видно, что в опытных группах после применения изучаемых доз гемива не было отмечено существенных различий с контролем по всем изучаемым показателям. Содержание эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина было в пределах физиологической нормы для данной возрастной группы птицы.

Состояние гуморальной защиты организма оценивается по показателям лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови, в то время как состояние клеточных факторов иммунитета свидетельствует фагоцитарная активность псевдоэозинофилов.

Показатели естественной резистентности представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		гемив, г/кг массы тела		
		0,2	0,4	0,8
Исходные данные				
Бактерицидная активность, %	33,21±2,66	34,23±2,40	35,18±2,50	34,22±2,36
Лизоцимная активность, %	15,21±1,14	15,80±1,22	16,22±1,33	15,63±1,41
Фагоцитарная активность, %	39,52±1,81	40,21±2,15	39,56±2,49	38,97±3,22
После применения препарата				
Бактерицидная активность, %	35,51±1,36	38,29±1,52	43,47±1,44**	42,84±1,56*
Лизоцимная активность, %	18,26±1,13	21,14±2,16	19,39±1,42	20,16±2,21
Фагоцитарная активность, %	38,14±2,23	44,52±2,87	51,24±2,56*	49,22±2,30*

Примечание: - * p<0,05; ** - p<0,01

Из представленных в таблице данных видно, что применение препарата не оказало отрицательного влияния на показатели естественной резистентности организма птицы. Следует отметить, что в третьей опытной группе, где применяли гемив из расчёта 0,4 г/кг массы тела наблюдалось повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов (на 34,3%) и бактерицидной активности сыворотки крови (на 22,4%), в обоих случаях разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05-0,01$).

В четвёртой опытной группе, где доза гемива составляла 0,8 г/кг, также отмечено статистически подтверждённое с контрольными показателями увеличение бактерицидной активности сыворотки крови (на 20,6%) и фагоцитарной активности псевдоэозинофилов (на 29,1%) по сравнению с контрольными показателями, во всех случаях $p < 0,05$.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии гемива на организм птицы, при этом оптимальной дозой препарата следует считать 0,4 г/кг массы тела. После применения гемива в этой дозе увеличиваются среднесуточные приросты и сохранность цыплят-бройлеров, отмечается нормализация белкового и углеводного обмена в организме, повышается естественная резистентность. Следует отметить, что более высокая доза (0,8 г/кг) не даёт существенного прироста массы птицы, а низкая доза (0,2 г/кг) менее эффективна.

2.2.5.2 Сравнительная эффективность действия гемива, ветелакта и гептрана при гепатозах цыплят-бройлеров

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров по 30 голов в каждой с признаками гепатоза.

Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая – опытные. Цыплятам опытных групп начиная с 20-суточного возраста применяли с водой: второй – гемив в дозе 0,4 г на 1 кг массы тела, третьей – ветелакт в дозе 0,1 мл/кг массы и четвёртой – гептран из расчёта 1мл/л воды. Препараты применял в

течение 14 дней. Наблюдение за птицей осуществляли до конца экспериментального периода.

Схема опыта представлена в таблице 39.

Таблица 39 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемые препараты	Доза
1-контрольная	-	-
2-опытная	ОР + гемив	0,4 г/кг массы тела
3-опытная	ОР + ветелакт	0,1 мл на 1 кг массы тела
4-опытная	ОР + гептран	1,0 мл/л воды

В результате проведённых исследований было установлено положительное влияние изучаемых препаратов на организм птицы (табл. 40).

Таблица 40 – Результаты испытания гемива, ветелакта и гептрана на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы			
	1	2	3	4
	контроль	гемив	ветелакт	гептран
Количество, гол в начале опыта	30	30	30	30
Сохранность %	93,3	100,0	93,3	100,0
Среднесуточный прирост, г	59,2	65,9	60,8	63,2
+/- к контролю, %	-	+11,3	+2,7	+6,8

Следует отметить, что самая высокая сохранность птицы была во второй и четвёртой опытных группах (100%) где применяли гемив и гептран. В этих же группах были самые высокие среднесуточные приросты: на 11,3% выше контроля после выпаивания гемива и на 6,8% после применения гептрана. У цыплят третьей опытной группы после выпаивания ветелакта среднесуточные приросты

превышали контрольные показатели на 2,7%.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что применение цыплятам всех изучаемых препаратов вызывает повышение приростов птицы и увеличивает её сохранность.

В конце экспериментального периода определяли морфологический состав крови птицы (табл. 41

Таблица 41 –Морфологический состав крови цыплят-бройлеров,
n=30 (M±m)

Группы	Показатели		
	Эритроциты $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
1 – контрольная <i>ОР</i>	3,58±0,46	34,89±1,63	97,46±4,57
2-опытная <i>ОР +гемив</i>	3,94±0,67	35,28±1,59	98,22±4,39
3-опытная <i>ОР + ветелакт</i>	3,76±0,18	36,11±1,72	99,33±4,23
4-опытная <i>ОР + гептран</i>	3,65±0,29	35,88±1,64	98,26±4,62

Из представленных в таблице данных видно, что применение изучаемых препаратов вызвало незначительное увеличение эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина у цыплят всех опытных групп, статистически не подтверждённое с контрольными показателями. Таким образом, гемив, ветелакт и гептран не оказывают отрицательное влияние на морфологический состав крови птицы.

Биохимический состав сыворотки крови представлен в таблице 42.

Из представленных в таблице данных видно, что применение изучаемых препаратов не оказало существенного влияния на содержание общего белка и кальция в сыворотке крови. Незначительное повышение этих показателей статистически не подтвердилось с контролем, как и снижение фосфора, холестерина и мочевины.

Что касается белковых фракций, то во 2, 3 и 4 опытных группах произошло увеличение альбуминов на 5,6%, 5,1% и 5,3%, а также β -глобулинов – на 10,4%, 11% и 9,7% соответственно по сравнению с контролем. %, во всех случаях $p < 0,05$.

Повышение альбуминов в сыворотке крови птицы можно объяснить активным протеосинтезом их в печени. Считается, что в состав фракции β -глобулинов входят компоненты комплемента и иммуноглобулины. Поэтому можно предположить, что изучаемые препараты участвуют в стимуляции иммунной системы организма.

Что касается других фракций, таких как α -глобулины и γ -глобулины, то в опытных группах их уровень снизился на недостоверное по сравнению с контрольными показателями величину.

Таблица 42 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров $n=30$ ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	1-контроль.	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		гемив	ветелакт	гептран
Общий белок, г/л	56,1±1,29	55,2±1,35	58,4±1,26	58,2±1,23
Альбумины, %	41,3±0,55	43,6±0,62*	43,4±0,42*	43,5±0,50*
α -глобулины, %	17,7±1,39	16,4±1,66	15,4±1,30	15,2±1,65
β -глобулины, %	15,4±0,22	17,0±0,41*	17,1±0,30*	16,9±0,29*
γ -глобулины, %	25,6±0,68	23,0±0,83	24,1±0,85	24,4±0,51
Кальций, ммоль/л	3,65±0,58	3,29±0,78	4,21±0,46	4,11±0,41
Фосфор, ммоль/л	2,43±0,28	2,65±0,39	2,11±0,37	2,26±0,40
Холестерол, ммоль/л	1,48±0,37	1,46±0,42	1,40±0,38	1,47±0,31
Мочевина, ммоль/л	0,96±0,08	0,97±0,04	0,91±0,08	0,88±0,07
Глюкоза, ммоль/л	15,1±0,62	17,5±0,66*	17,9±0,64*	14,7±0,49
АСТ, ед/л	346,2±7,94	277,6±7,35**	260,4±8,21*	279,5±8,47*
АЛТ, ед/л	437,7±9,20	370,6±8,81**	376,6±9,24**	367,2±9,78**

Примечание: - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

После применения гемива и ветелакта отмечено увеличение глюкозы в

сыворотке крови цыплят 2 и 3 опытных групп на 15,9 и 18,5%, во всех случаях $p < 0,05$. Как известно, уровень углеводного обмена оценивается по содержанию глюкозы в сыворотке крови, т.к. это самый распространенный углевод в животном организме. Он играет роль связующего звена между энергетической и пластической функциями организма. Следовательно, изучаемые препараты стимулировали углеводный обмен в организме птицы.

В конце экспериментального периода в сыворотке крови цыплят 2, 3 и 4 опытных групп произошло снижение активности ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 19,8, 24,7 и 19,2% и аланинаминотрансферазы – на 15,3, 13,9 и 16,1% соответственно по сравнению с контролем, при $p < 0,01$. Данные изменения свидетельствуют о гепатопротекторном действии гемива, ветелакта и гептрона.

Показатели естественной резистентности представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, $n=30$ ($M \pm m$)

Группы	Показатели		
	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %	Лизоцимная активность, %
1 – контрольная	31,43±1,67	35,26±1,78	11,26±1,14
2-опытная	37,86±1,60*	37,23±1,79	9,14±1,15
3-опытная	38,75±1,69*	39,18±1,85	12,15±1,23
4-опытная	39,16±1,67*	38,89±1,52	13,15±0,57

Примечание: - * $p < 0,05$

Так, после применения гемива во второй опытной группе произошло достоверное увеличение бактерицидной активности сыворотки 20,4%. В третьей и четвертой группах после выпаивания ветелакта и гептрона бактерицидная активность возросла на 23,3 и 24,6% соответственно по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,05$.

Следует отметить повышение фагоцитарной активности

псевдоэозинофилов, но так как эти изменения не нашли статистического подтверждения с контролем, это повышение следует рассматривать как тенденцию.

ОБОБЩЕНИЕ

На основании проведённых исследований можно сделать вывод, что применение гемива, ветелакта и гептрона вызывает увеличение среднесуточных приростов и сохранности птицы, повышение естественной резистентности организма, стабилизации углеводного обмена. Снижение активности ферментов переаминирования в сыворотке крови свидетельствует о терапевтическом действии изучаемых препаратов при поражении печени.

Гепатопротекторный эффект гемива и ветелакта можно объяснить наличием полисахаридов в составе этих пребиотиков, так как они обладают способностью регулировать состав кишечной микрофлоры и способствуют росту и развитию в кишечнике птицы таких полезных микроорганизмов, как лактобциллы и бифидобактерии. А так как заболевания печени очень часто связаны с дисбактериозом кишечника животных, то нормализуя работу желудочно-кишечного тракта, проявляется их гепатопротекторный эффект.

2.2.5.3. Гистологические изменения печени цыплят

Гистологическая оценка печени цыплят-бройлеров была проведена в конце экспериментального периода

После убоя цыплят контрольной группы при макроскопическом изучении отмечена токсическая дистрофия печени (гепатоз), что проявлялось увеличением её в объёме, изменением цвета и консистенции.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят контрольной группы установлены признаки белково-жировой дистрофии (рис. 36).

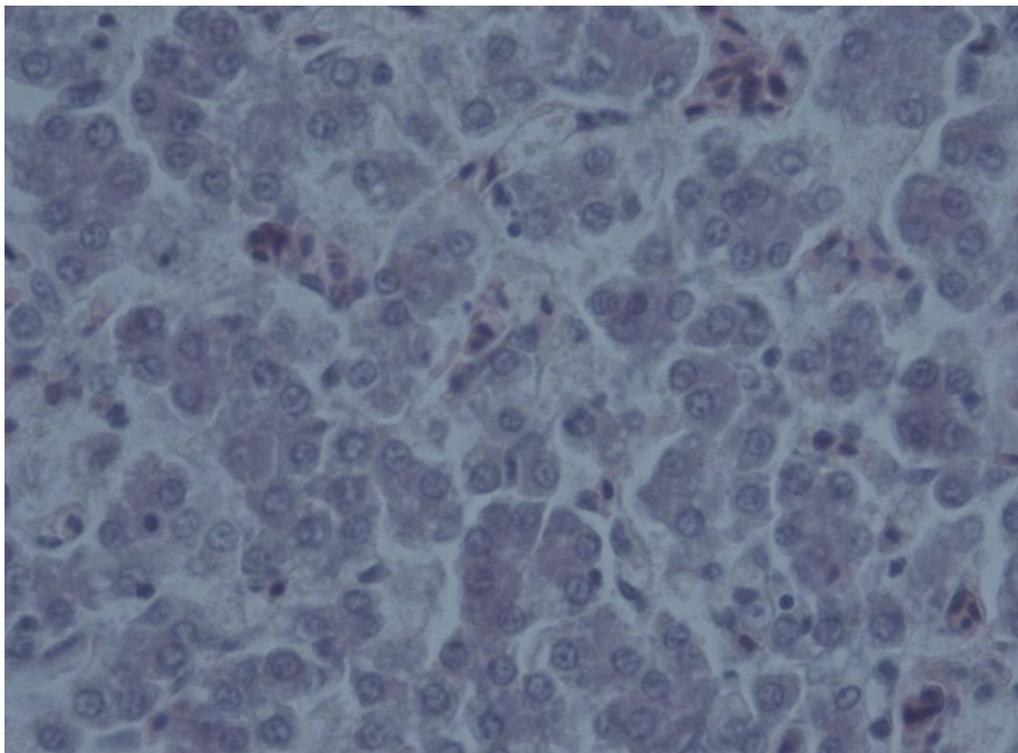


Рисунок 36 – Гистологические изменения в печени (контрольная группа). Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

Из представленных на рисунке данных видно нарушение балочного строения печени. Отмечены единичные лимфоидно-макрофагальные инфильтраты вокруг междольковой вены. Гепатоциты представлены хаотично расположенными группами клеток с отсутствием выраженных границ между ними. Цитоплазма печеночных клеток зернистая с наличием мелких жировых капель.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят второй, третьей и четвертой опытных групп после применения гемива, ветелакта и гептрана выявлены гистоструктурные изменения по сравнению с контрольной группой (рис. 37, 38, 39).

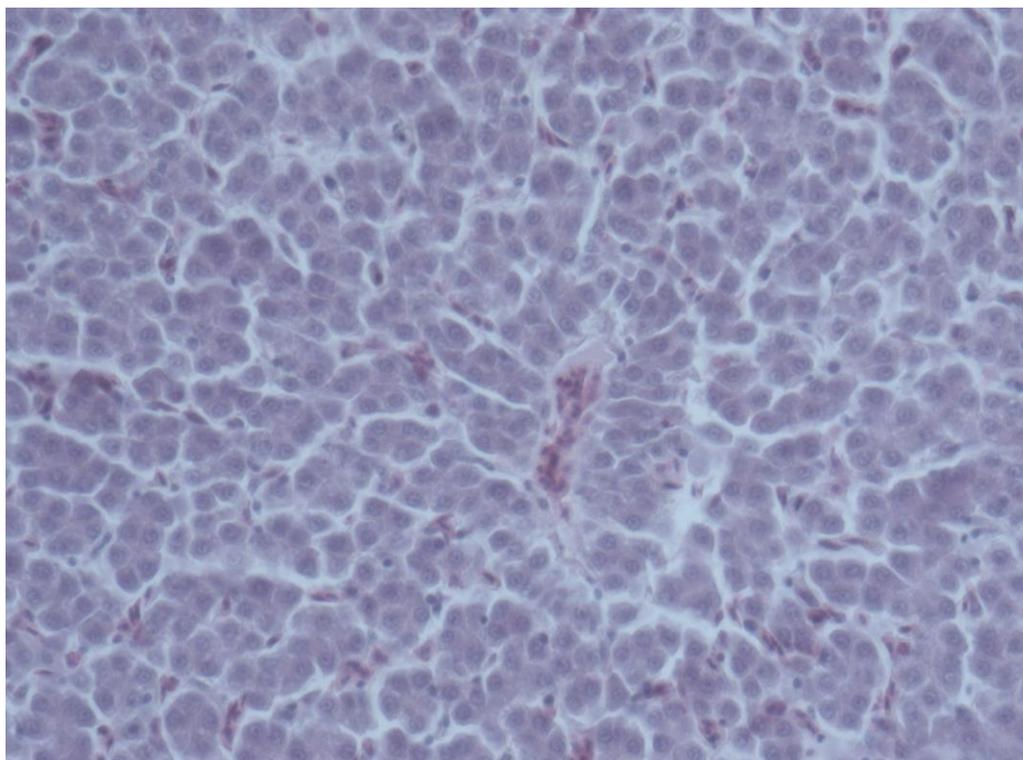


Рисунок 37 – Гистологические изменения в печени цыплят второй опытной группы. ОР+гемив. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

В печени цыплят второй опытной группы основная масса паренхимы представлена гепатоцитами с оксифильной мелкозернистой цитоплазмой. Около трети таких клеток являются двуядерными, особенно в центральных участках долек, т.е. ближе к центральным венам. Ядра, как правило, шаровидные, светлые. Явлений кариопикноза и рексиса не обнаружено. Таким, образом, проведённые нами исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии гемива и его влиянии на восстановление функции печени.

После применения ветелакта (рис.38) признаков белково-жировой дистрофии печени цыплят третьей опытной группы практически не обнаружено. Отсутствуют лимфоидно-гистоцитарные инфильтраты вокруг долек, уменьшилось количество некротизированных клеток, что свидетельствует нормализации гистоструктуры печени птицы.

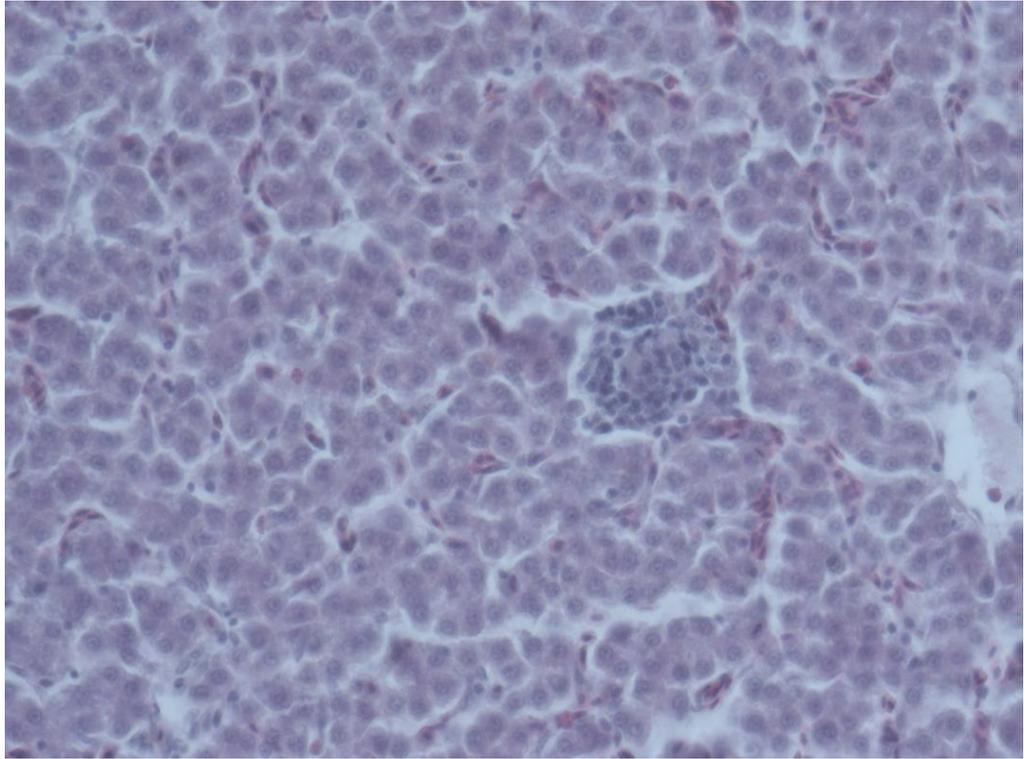


Рисунок 38– Гистологические изменения в печени цыплят третьей опытной группы. ОР+ветелакт. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

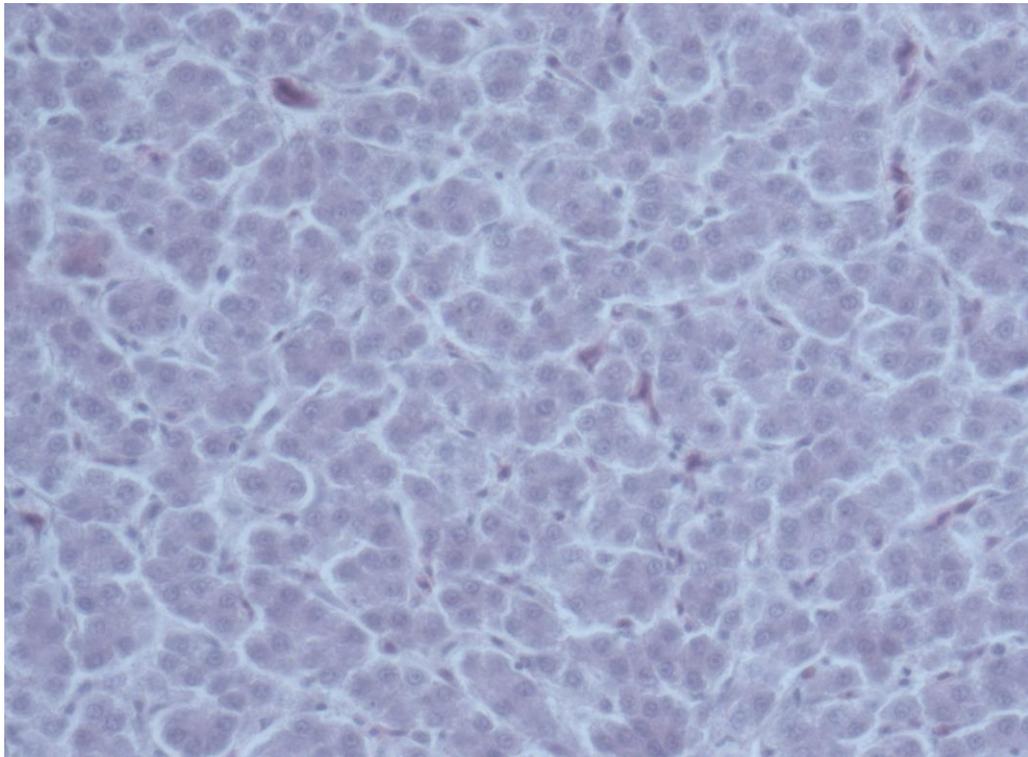


Рисунок 39 – Гистологические изменения в печени цыплят четвёртой опытной группы. ОР+гептран. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

После применения гептрана у цыплят 4 опытной группы отмечено полное восстановление органа. Признаков белково-жировой дистрофии практически не обнаружено, что свидетельствует о лечебном гепатопротекторном действии изучаемого препарата.

Таким, образом, изучение гистоструктуры печени цыплят-бройлеров свидетельствуют о гепатопротекторном действии гемива, ветелакта и гептрана и положительном их влиянии на восстановление функции гепатоцитов. Проведённый нами анализ гистоструктуры печени птицы подтверждает показатели биохимического состава сыворотки крови, в частности снижение активности ферментов переаминирования до физиологической нормы у цыплят опытных групп после применения изучаемых препаратов, а также увеличение сохранности и продуктивности птицы.

2.2.6 Фармакологическая свойства распола

2.2.6.1 Влияние распола на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата

Для проведения опыта по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров кросса Арбор Айкерс по 50 голов в каждой. Первая группа – контрольная, вторая, третья и четвёртая – опытные.

Цыплятам второй, третьей и четвёртой опытных групп начиная с 8-суточного возраста применяли распол из расчёта 0,3, 0,6 и 1,2 г/кг массы тела. Препарат добавляли в воду в течение 10 суток согласно схеме опыта, представленной в таблице 44.

Наблюдение за птицей проводили на протяжении всего периода выращивания (до 38-суточного возраста).

Таблица 44 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г /кг массы тела
1 – контрольная	-	-
2 – опытная	распол	0,3
3 – опытная	распол	0,6
4 – опытная	распол	1,2

В результате проведённых исследований было установлено увеличение среднесуточных приростов птицы во всех опытных группах (табл. 45).

Из представленных в таблице данных видно, что наиболее высокие среднесуточные приросты птицы были в третьей и четвёртой опытных группах, где применяли максимальные дозы распола: 0,6 и 1,2 г / кг массы тела (на 7,7% и 7,0%

выше контроля). В этих же группах была наиболее высокая сохранность и низкие затраты кома.

Таблица 45 – Результаты испытания распола на цыплятах-бройлерах

Показатели	группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		Доза, г/кг массы тела		
		0,3	0,6	1,2
Количество, гол в начале опыта	50	50	50	50
в конце опыта	48	49	49	49
Сохранность, %	96,0	98,0	98,0	98,0
Среднесуточный прирост, г	59,8	62,7	64,4	64,0
+/- к контролю, %		+4,8	+7,7	+7,0
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,70	1,68	1,66	1,67

Таким образом, проведённые исследования показали, что наиболее эффективными дозами распола являются 0,6 и 1,2 г/кг массы тела.

Данные морфологического состава крови представлены на рисунках 40-42.

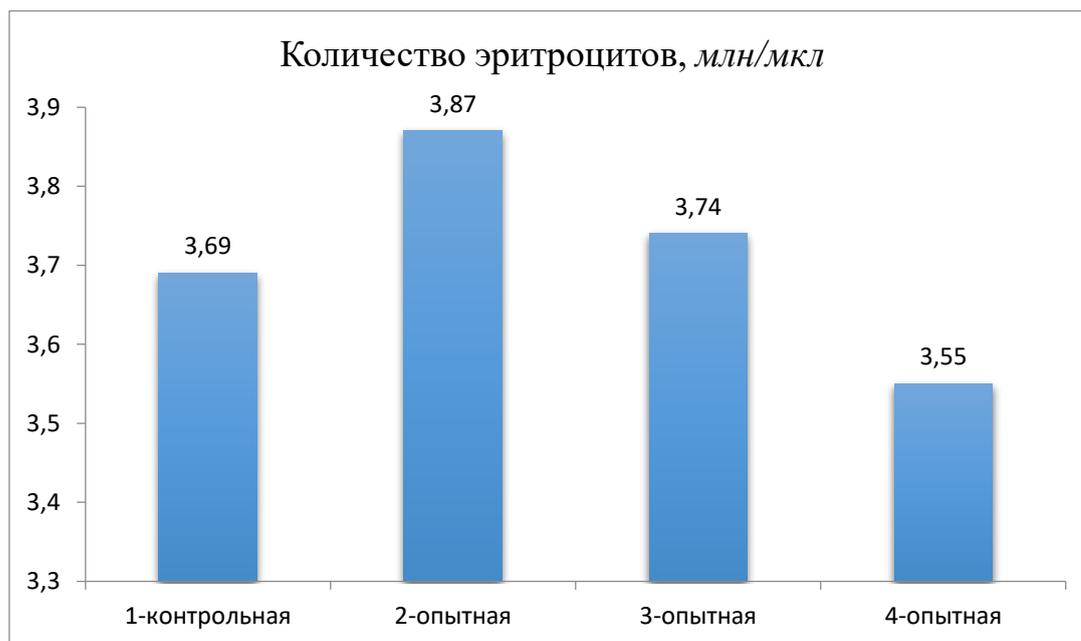


Рисунок 40 – Количество эритроцитов

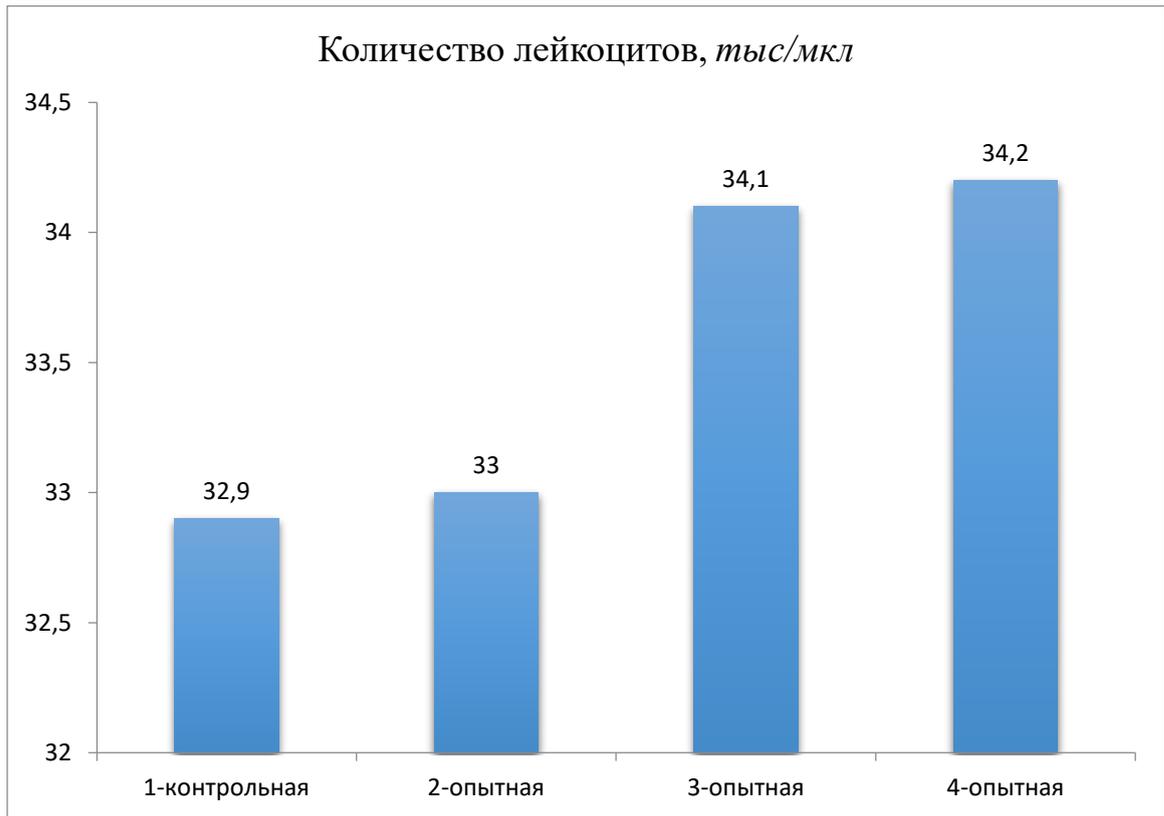


Рисунок 41 – Количество лейкоцитов

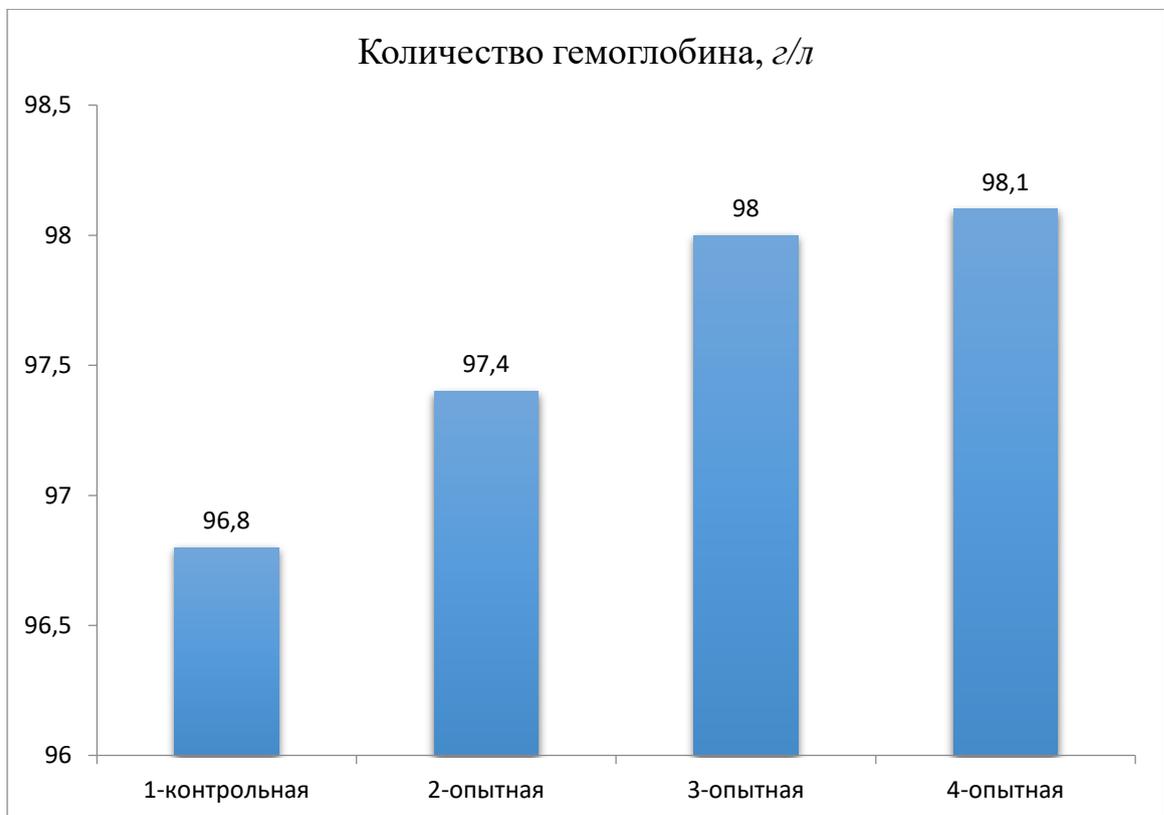


Рисунок 42 – Количество гемоглобина

Из представленных на рисунках данных видно, что распол не вызвал никаких изменений в морфологическом составе крови птицы. Количество лейкоцитов и гемоглобина незначительно увеличилось, но статистически не подтвердилось с контролем, что можно рассматривать как тенденцию. Уровень эритроцитов в опытных группах практически не отличался от контрольных показателей.

Биохимический состав крови представлен в таблице 46.

Таблица 46 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		распол, г/кг массы тела		
		0,3	0,6	1,2
Общий белок, г/л	57,8±1,23	58,0±1,22	58,7±1,47	58,4±1,29
Альбумины, %	41,4±1,12	42,6±0,92	44,9±1,14*	45,0±0,98*
α-глобулины, %	16,0±1,44	16,7±1,56	14,0±1,43	14,0±1,46
β-глобулины, %	15,9±0,36	14,8±0,52	13,4±0,29	13,1±0,59
γ-глобулины, %	24,7±0,79	25,9±1,13	27,7±0,80*	27,9±0,92*
Кальций, ммоль/л	3,57±0,65	3,89±0,51	4,13±0,47	4,26±0,53
Фосфор, ммоль/л	2,37±0,38	2,17±0,35	2,10±0,39	2,21±0,49
Щелочная фосфатаза, ед/л	1027,9±52,1	1010,6±45,8	1013,4±49,2	1010,6±45,27
Глюкоза, ммоль/л	15,88±0,64	17,89±0,87	18,17±0,60*	18,10±0,67*

Примечание: * - $p \leq 0,05$;

Из представленных в таблице данных видно, что статистические изменения касались белковых фракций. Так в конце экспериментального периода произошло повышение уровня альбуминов у цыплят 3 и 4 опытных групп на 8,5 и 8,7% соответственно по сравнению с контролем. В этих же группах увеличился уровень γ-глобулинов – на 12,1 и 13,0%, во всех случаях $p \leq 0,05$.

Данные изменения можно оценить положительно. Как известно, большинство сывороточных белков синтезируется в печени, однако некоторые

образуются и в других тканях. Например, γ -глобулины синтезируются В-лимфоцитами. У млекопитающих гамма-глобулины представлены в виде двух основных фракций, γ_1 и γ_2 . У всех видов птиц обнаружена только одна фракция. Основными компонентами гамма-глобулинов являются антитела, комплемент и продукты распада комплемента [47]. Таким образом, можно предположить, что распол в максимальных дозах способствует повышению иммунитета цыплят-бройлеров.

После применения распола произошло недостоверное по сравнению с контрольными показателями увеличение кальция и снижение фосфора.

Следует отметить достоверное повышение глюкозы у цыплят 3 и 4 опытных групп – на 14,4 и 13,9% соответственно по сравнению с контролем.

Уровень щелочной фосфатазы не имел статистически достоверной разницы с контрольными показателями.

Показатели естественной резистентности представлены в таблице 47.

Из представленных в таблице данных видно, что применение распола вызвало достоверное по сравнению с контрольными показателями повышение бактерицидной активности сыворотки крови у цыплят 3 и 4 опытных групп – на 16,3 и 17,2% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 47 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, $n=10$ ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		распол, г/кг массы тела		
		0,3	0,6	1,2
Бактерицидная активность, %	36,12 \pm 1,42	37,85 \pm 1,56	41,98 \pm 1,50*	42,34 \pm 1,49*
Лизоцимная активность, %	19,42 \pm 1,23	20,21 \pm 1,27	21,14 \pm 1,33	20,57 \pm 1,76
Фагоцитарная активность, %	40,26 \pm 1,54	42,33 \pm 1,63	44,15 \pm 1,537	43,82 \pm 1,44

Примечание: - * $p < 0,05$;

Что касается фагоцитарной активности псевдоэозинофилов и лизоцимной активности сыворотки крови, то во всех опытных группах увеличение этих показателей не подтвердилось статистически, что можно рассматривать как тенденцию.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии распола на организм птицы, при этом оптимальной дозой препарата следует считать 0,6 г/кг массы тела. Следует отметить, что более высокая доза (1,2 г/кг) не даёт существенного прироста массы птицы, а низкая доза (0,3 г/кг) менее эффективна.

2.2.6.2 Сравнительная эффективность действия распола и гемива при гепатозах цыплят-бройлеров

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 3 группы цыплят-бройлеров по 60 голов в каждой с признаками гепатоза. Первая группа – контрольная; вторая и третья – опытные. Цыплятам 2 и 3 опытных групп начиная с 20-суточного возраста в течение 10 дней с водой применяли распол и гемив согласно схеме опыта, представленной в таблице 48.

Наблюдение за птицей проводилось в течение всего периода выращивания.

Таблица 48 – Схема проведения исследований

Группы	Кол-во гол.	Используемые препараты	Доза
1 – контрольная	60	Основной рацион (ОР)	-
2 – опытная	60	ОР+распол	0,6 г/кг массы тела
3 – опытная	60	ОР+гемив	0,4 г/кг массы тела

В результате проведённых исследований было установлено положительное влияние изучаемых препаратов на организм птицы (табл. 49).

Из представленных в таблице данных видно, что после применения распола во второй опытной группе произошло увеличение среднесуточных приростов

птицы на 11,7% выше контроля. В третьей группе, где выпаивали гемив, также среднесуточные приросты превышали контрольные показатели на 10,8%. Сохранность в этих группах составила 98,3%.

Таблица 49 – Результаты испытания распола и гемива на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы		
	1-контроль ОР	2	3
		ОР+распол	ОР+гемив
Количество, гол в начале опыта	60	60	60
в конце опыта	57	59	59
Сохранность %	95,0	98,3	98,3
Среднесуточный прирост, г	58,1	64,4	64,9
+/- к контролю, %	-	+10,8	+11,7

Морфологический и биохимический состав крови птицы представлен в таблицах 50 и 51.

Таблица 50 – Морфологический состав крови цыплят-бройлеров,
n=60 (M±m)

Группы	Показатели		
	Эритроциты $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
1 – контрольная	3,66±0,57	35,22±1,55	89,22±4,30
2-опытная	3,80±0,40	37,12±1,47	96,19±4,57
3-опытная	3,70±0,33	36,58±1,59	99,89±5,17

Из представленных в таблице 50 данных видно, что применение цыплятам распола и гемива привело к небольшому повышению эритроцитов и лейкоцитов, (данные изменения статистически не подтверждены с контрольными показателями). Таким образом, изучаемые препараты не оказывает отрицательного

влияния на морфологический состав крови птицы.

Что касается биохимических показателей, то здесь были существенные изменения. Применение изучаемых препаратов не оказало существенного влияния на количество кальция и фосфора в сыворотке крови (табл. 51). Незначительное их колебания не подтвердились статистически с контролем.

Таблица 51 –Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров,
n=60 (M±m)

Показатели	Группы		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
	ОР	ОР + распол	ОР+гемив
Общий белок, г/л	49,62±1,33	50,6±1,44	51,7±1,55
Альбумины, г/л	30,28 ± 0,87	31,90 ± 0,88	32,10 ± 0,76
Кальций, ммоль/л	3,21±0,22	3,98±0,40	3,76±0,33
Фосфор, ммоль/л	2,40±0,22	2,10±0,35	2,13±0,29
Холестерол, ммоль/л	2,98±0,30	2,90±0,35	2,88±0,27
Мочевая кислота, мг/дл	11,37±0,83	10,36±0,68	9,15±0,52
Глюкоза, ммоль/л	12,35±0,57	14,58±0,60*	14,96±0,51*
АСТ ед/л	287,2±8,36	246,9±7,99**	250,1±8,32**
АЛТ ед/л	52,77±2,12	43,74±2,49**	42,56±2,21**

Примечание: - * p<0,05; **p<0,01;

Следует отметить повышение белка и альбуминов в сыворотке крови цыплят опытных групп после применения изучаемых препаратов. Как известно, альбумины создают коллоидно-осмотическое давление крови, благодаря чему регулируется равновесие воды и электролитов между плазмой и тканями, сохраняется необходимый объем крови для нормальной ее циркуляции.

Уровень углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы в сыворотке крови птицы. Это самый распространенный углевод в животном

организме. Он играет роль связующего звена между энергетической и пластической функциями организма. К моменту убоя уровень глюкозы у цыплят 2 и 3 опытных групп был выше контрольных показателей на 18,0 и 21,1% соответственно.

Холестерол является компонентом клеточных мембран. Он служит исходным материалом при биосинтезе стероидных гормонов. В коже из модифицированного холестерина образуется витамин D. В печени холестерол превращается в желчные кислоты, а их соли экскретируются из желчного пузыря в желудочно-кишечный тракт в составе желчи. После применения распола его количество уменьшилось в опытных группах, однако разница с контролем не подтвердилась статистически.

Следует отметить достоверное снижение активности ферментов переаминирования у цыплят 2 и 3 опытных групп. Во 2 опытной группе аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансферазы уменьшились на 14,0 и 17,1%, в 3 опытной группе – 12,9 и 19,3% соответственно. Данные изменения указывают на нормализацию работы печени.

Во 2 и 3 опытных группах установлено повышение естественной резистентности организма птицы (табл. 52) .

Таблица 52 –Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, n=60 (M±m)

Группы	Показатели		
	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %	Лизоцимная активность, %
1 – контрольная	32,54±1,56	36,74±1,62	10,78±1,22
2-опытная	34,29±1,50	44,60±1,57**	12,32±1,20
3-опытная	33,76±1,64	42,75±1,67*	12,89±1,32

Примечание: - * p<0,05; **p<0,01;

После применения распола произошло достоверное увеличение

фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 21,4% по сравнению с контролем. После выпаивания гемива также повысилась фагоцитарная активность на 16,4%, во всех случаях $p < 0,05-0,01$.

На основании проведённых исследований можно сделать вывод, что применение распола и гемива вызывает увеличение среднесуточных приростов и сохранности птицы, повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов, также происходит стабилизация углеводного обмена и нормализуется работа печени.

2.2.6.3 Гистологические изменения печени, фабрициевой сумки

В конце экспериментального периода после убоя была проведена гистологическая оценка печени, фабрициевой сумки и кишечника цыплят (рисунки 43- 54).

При анализе гистоструктуры печени цыплят контрольной группы (рис. 43) установлено поражение органа. Балочное строение выражен слабо, синусоиды полнокровны. Цитоплазма гепатоцитов мутная, зернистая, с наличием включений жировых капель. Границы между клетками плохо просматриваются. В паренхиме и вокруг центральных вен единичные лимфоидно-макрофагальные и эозинофильные инфильтраты. Белково-жировая дистрофия печени, эозинофильный гепатит.

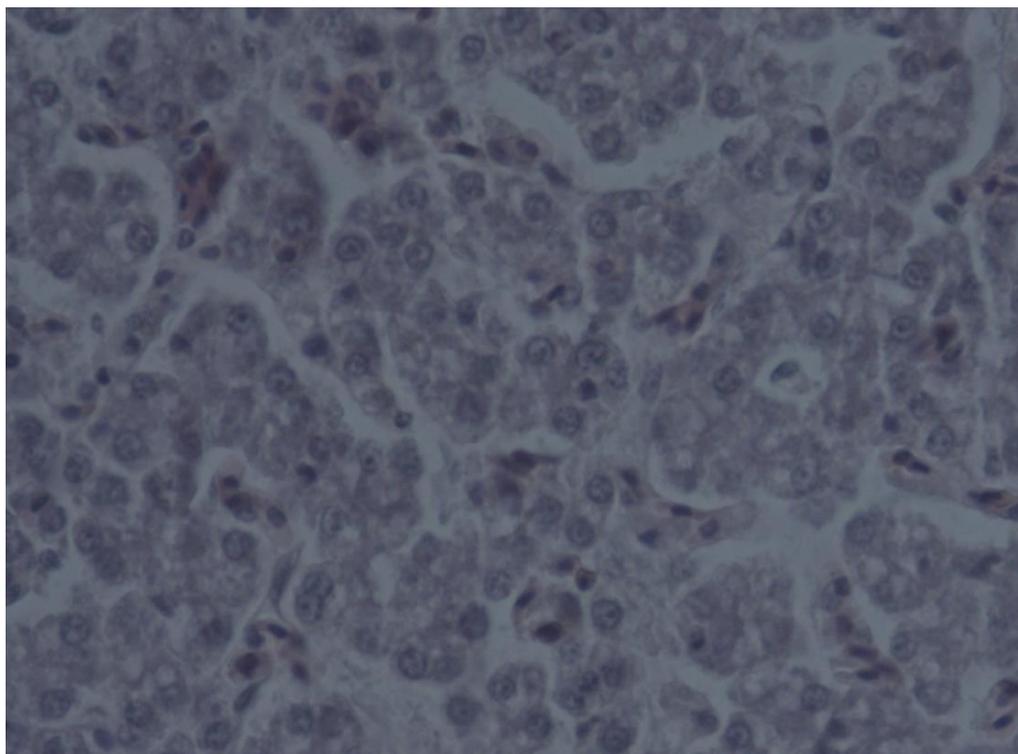
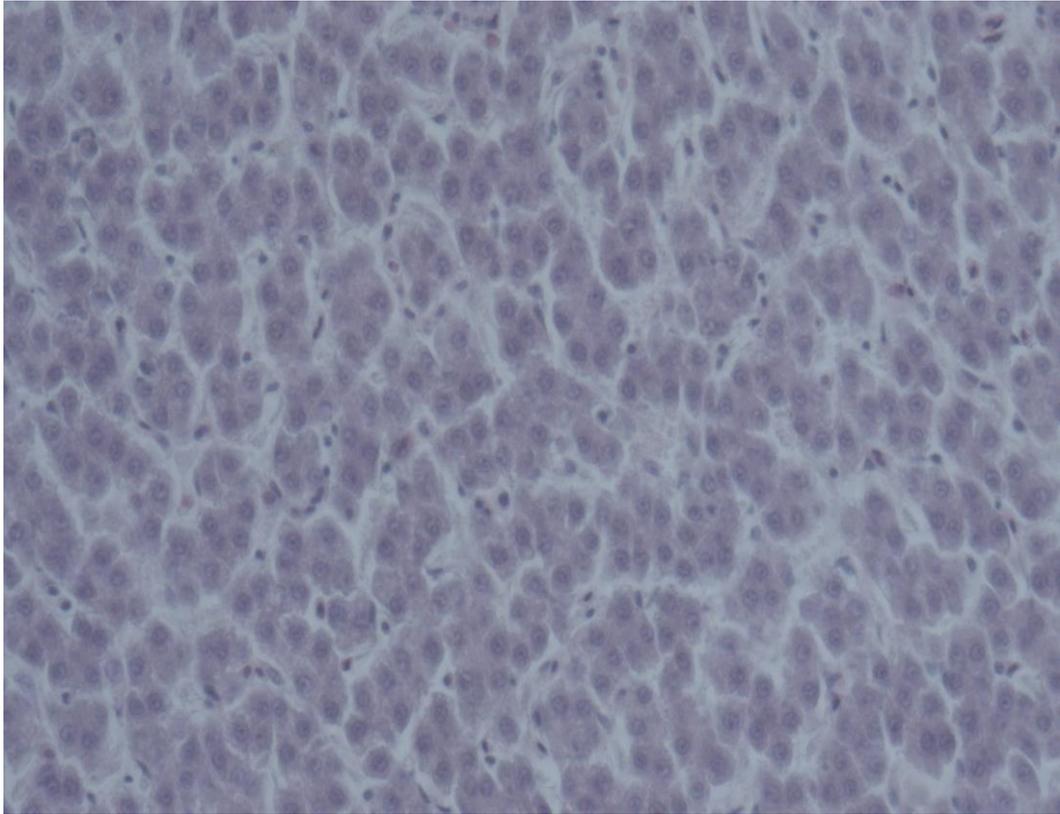


Рисунок 43 – Гистологические изменения в печени (контрольная группа). Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.



Рисцнок 44 – Гистологические изменения в печени второй опытной группы. ОР+распол. Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.

Паренхима печени цыплят второй опытной (рис. 44) группы представлена гепатоцитами. Балочное строение не нарушено. Междольковая соединительная ткань слаборазвита. Гепатоциты не повреждены, что свидетельствует о гепатопротекторном действии распола.

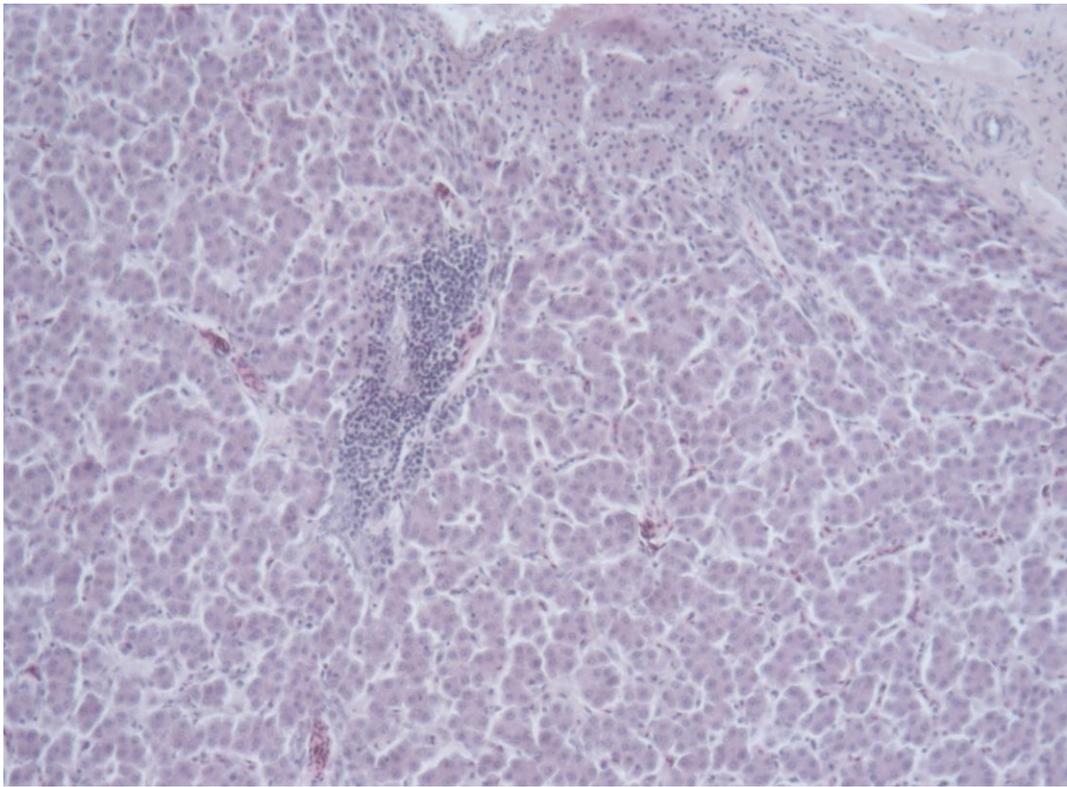


Рисунок 45– Гистологические изменения в печени третьей опытной группы.
ОР+гемив. Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят третьей опытной группы после выпаивания гемива, выявлены отличия от гистосрезов контрольной группы (рис. 45). Балочное строение печени не нарушено, встречаются участки долек печени со скоплением клеток крови в междольковой соединительной ткани (лейкоцитарная инфильтрация). Явлений кариопикноза и рексиса не обнаружено. Таким, образом, проведённые нами исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии гемива.

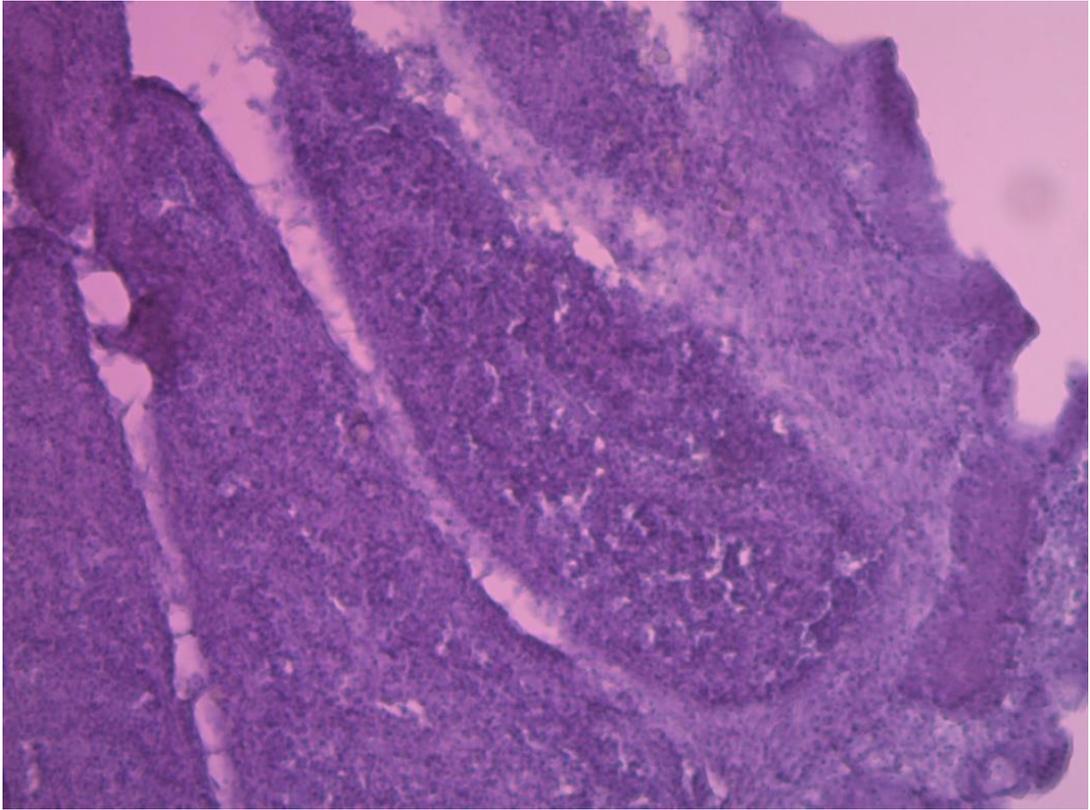


Рисунок 46 – Гистологические изменения в фабрициевой сумке цыплят (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Бурса у цыплят контрольной группы (рис. 46) к концу опыта имела следующие изменения: Фолликулы сохранены плохо. Едва просматривается соединительная ткань. Отсутствует четкая граница между корковым и мозговым слоем. Отмечалась слабо выраженная зональность фолликулов бursы.

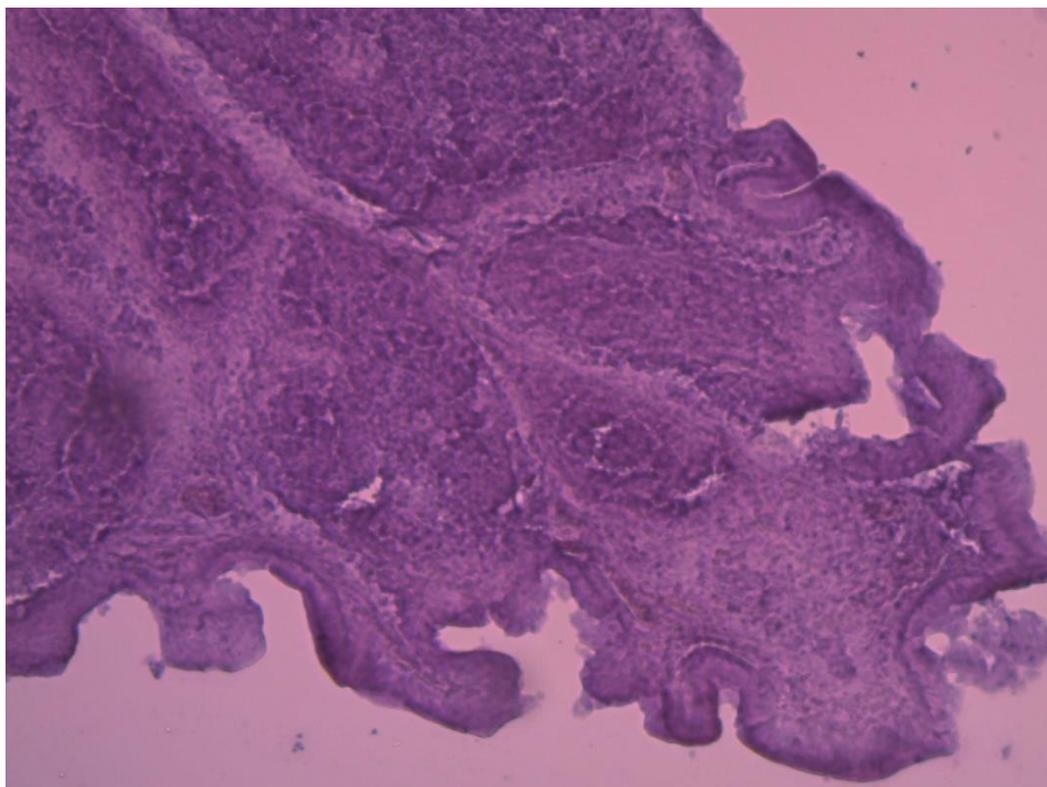


Рисунок 47 – Гистологические изменения в фабрициевой сумке цыплят второй опытной группы (ОР + распол). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

В фабрициевой сумке цыплят второй опытной группы после применения распола (рис. 47), хорошо выражена зональность фолликулов. В подслизистой основе видны множественные лимфатические узелки. Отмечается активизация корковой зоны.

В фабрициевой сумке цыплят третьей опытной группы (рис.48) наблюдается четко выраженный эпителиальный слой с активно пролиферирующими клетками. Фолликулы были заполнены лимфоцитами, находящимися на разных стадиях дифференциации. Кортикальная и мозговая зоны четко выражены.

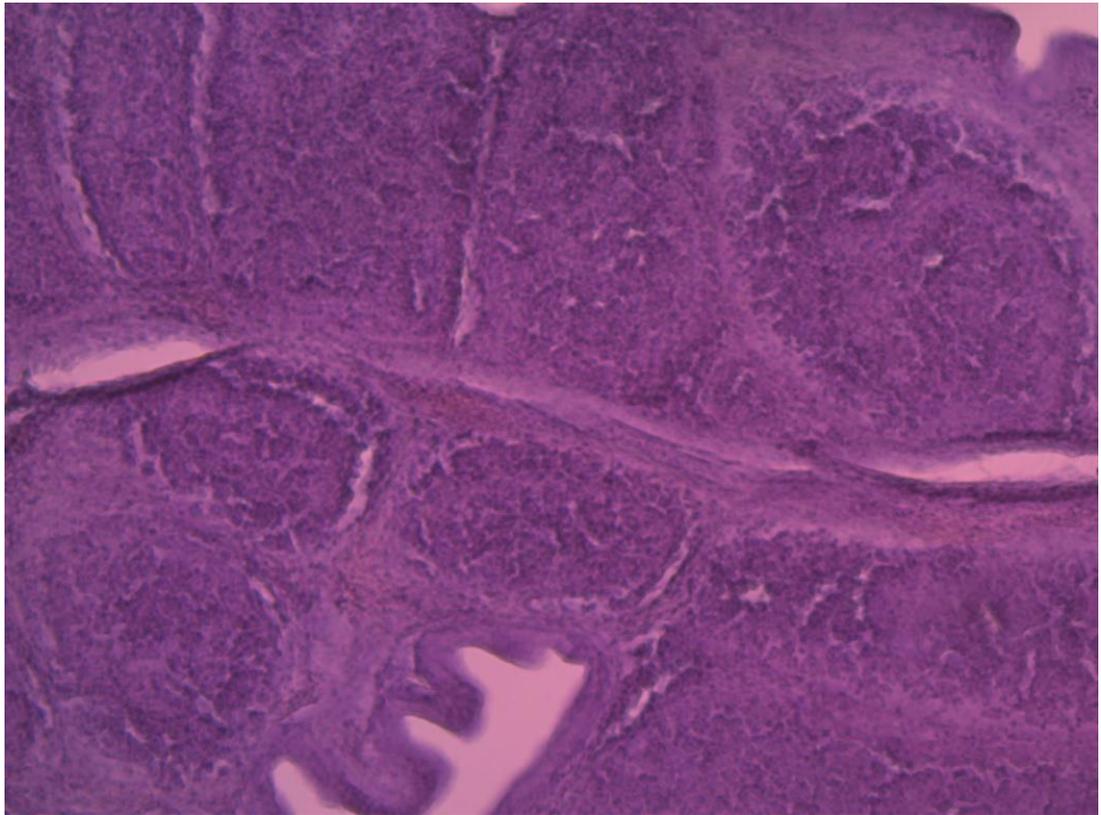


Рисунок 48 – Гистологические изменения в фабрициевой сумке цыплят третьей опытной группы. ОР+гемив. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Обобщение

Морфологические показатели развития фабрициевой сумки у цыплят контрольной группы характерны для иммунодефицитного состояния. В фабрициевой сумке цыплят 2 и 3 опытных групп, где применяли распол и гемив, патологических изменений не обнаружено, на что указывает хорошо выраженная зональность фолликулов, наблюдаемая при морфофункциональной зрелости органа, а также четко выраженный эпителий с активно пролиферирующими клетками.

Таким образом, изучаемые препараты способствует выраженному морфофункциональному развитию фабрициевой сумки, что приводит к повышению иммунитета.

Гистологические изменения тонкого и толстого отделов кишечника птицы представлены на рисунках 49-54.

В тонком отделе кишечника цыплят контрольной группы (рис. 49) ворсинки просматриваются нечётко. Отмечается дистрофия и десквамация покровного эпителия ворсинок. Наблюдается лимфоидно-клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки

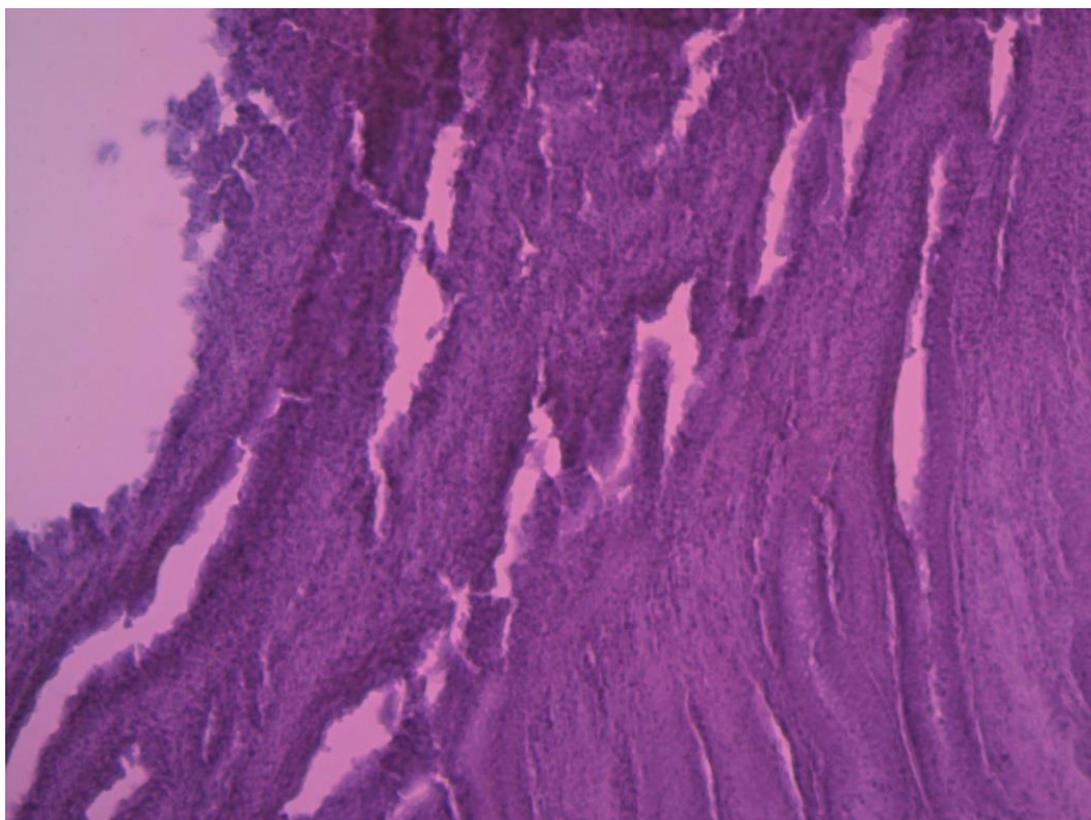


Рисунок 49 – Гистологические изменения в тонкого отдела кишечника (цыплят контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

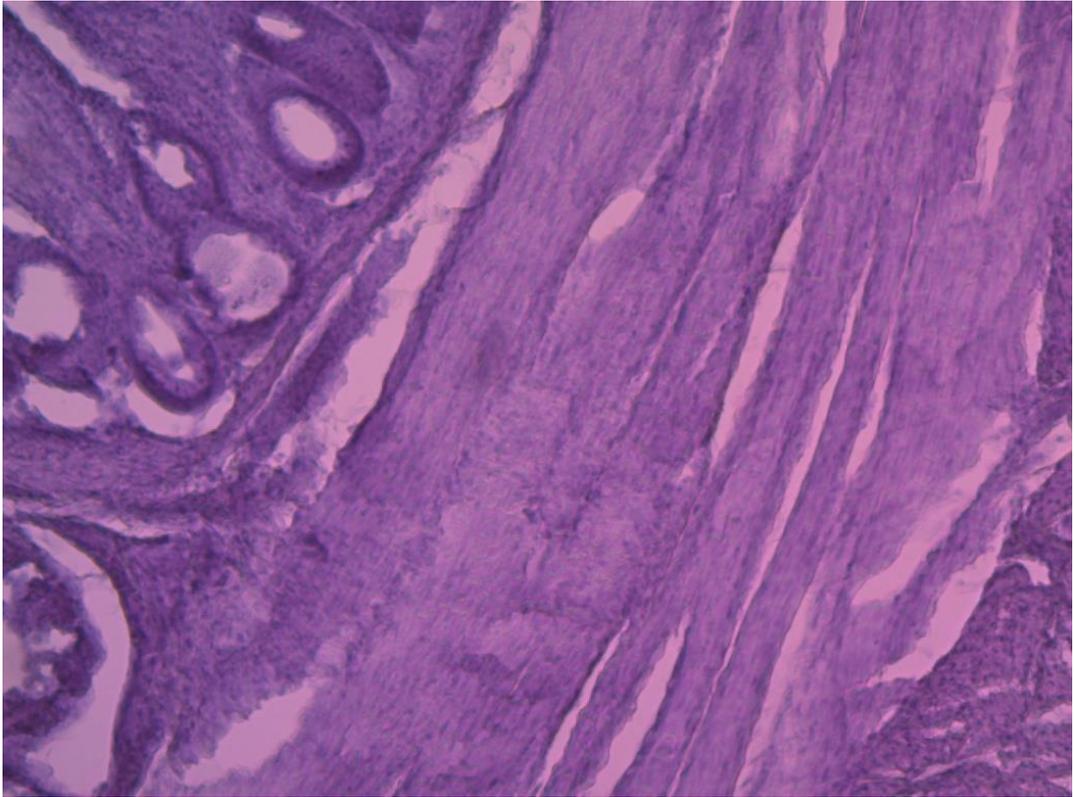


Рисунок 50 – Гистологические изменения толстого отдела кишечника (циплят контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

В толстом отделе кишечника цыплят контрольной ворсинки выражены нечётко. Собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистый слой увеличены в размере, местами пропитаны серозным экссудатом и лейкоцитами. Эпителиальные клетки находятся в состоянии дистрофии, ворсинки – в состоянии десквамации и некроза.

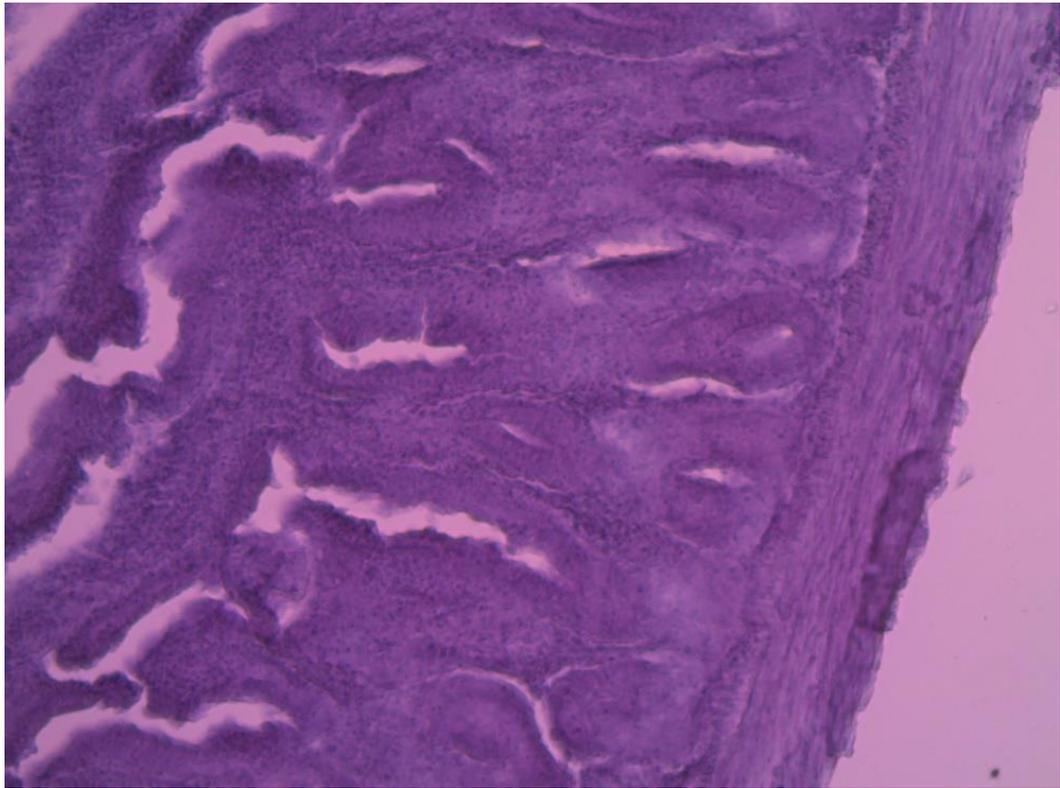


Рисунок 51 – Гистологические изменения тонкого отдела кишечника цыплят второй опытной группы. ОР + распол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

В тонком отделе кишечника цыплят второй опытной (рис. 51) группы ворсинки хорошо выражены. Бокаловидные клетки умеренно заполнены секретом. В подслизистом слое обнаружены умеренно наполненные кровеносные сосуды и нервные сплетения. Мышечная оболочка хорошо развита, циркулярно расположенные миоциты сформировали внутренний слой, продольно расположенные – наружный.

В толстом отделе кишечника цыплят второй опытной группы (рис.52) ворсинки чётко просматриваются со всеми элементами каёмчатого эпителия. Наблюдается лимфоидно-клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки.

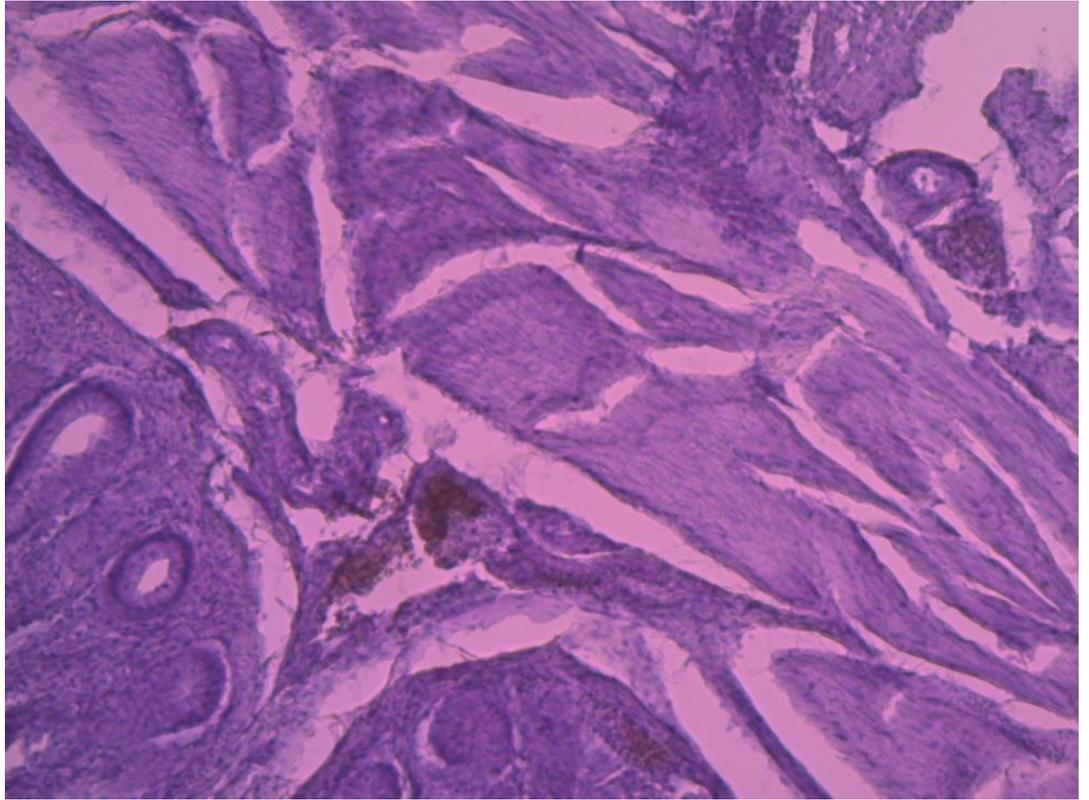


Рисунок 52 – Гистологические изменения толстого отдела кишечника цыплят второй опытной группы (ОР + распол) Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

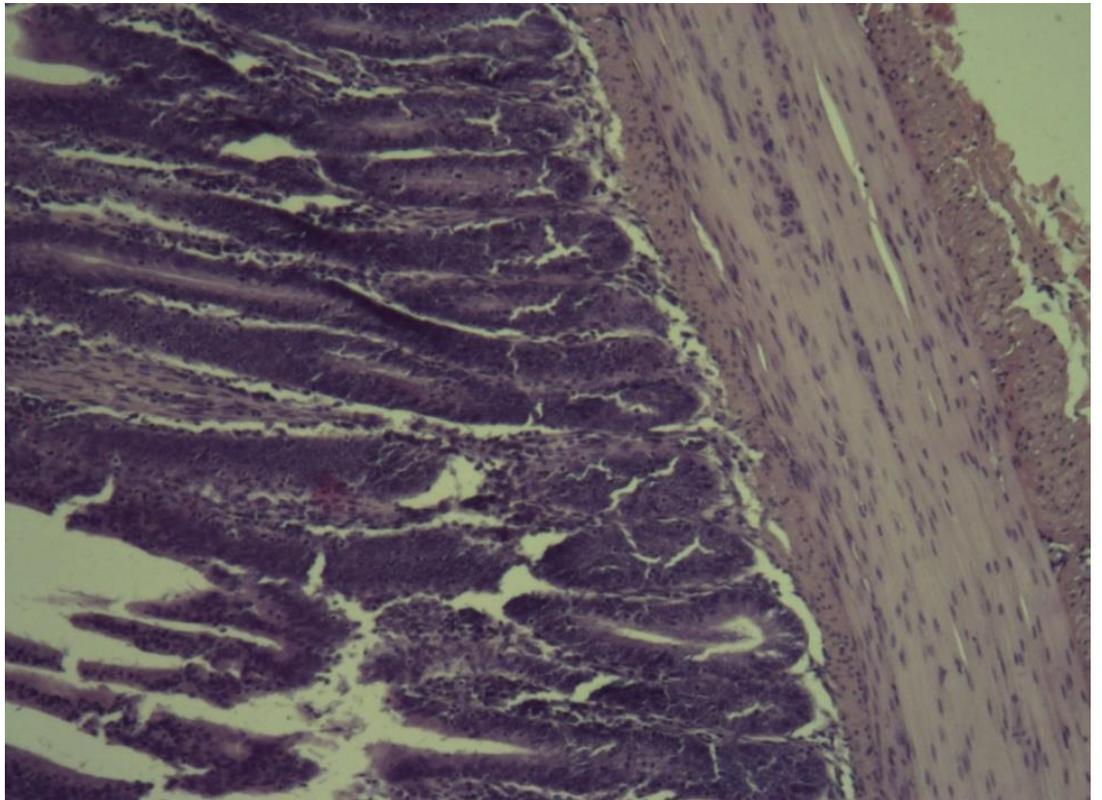


Рисунок 53 – Гистологические изменения тонкого отдела кишечника цыплят третьей опытной группы. ОР+гемив. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

В тонком отделе кишечника цыплят третьей опытной группы после применения гемива бокаловидные клетки умеренно заполнены секретом (рис. 53). Слои мышечной оболочки хорошо выражены. Внутренний слой более развит, и имеет циркулярную направленность, ядра миоцитов имеют четкую границу.

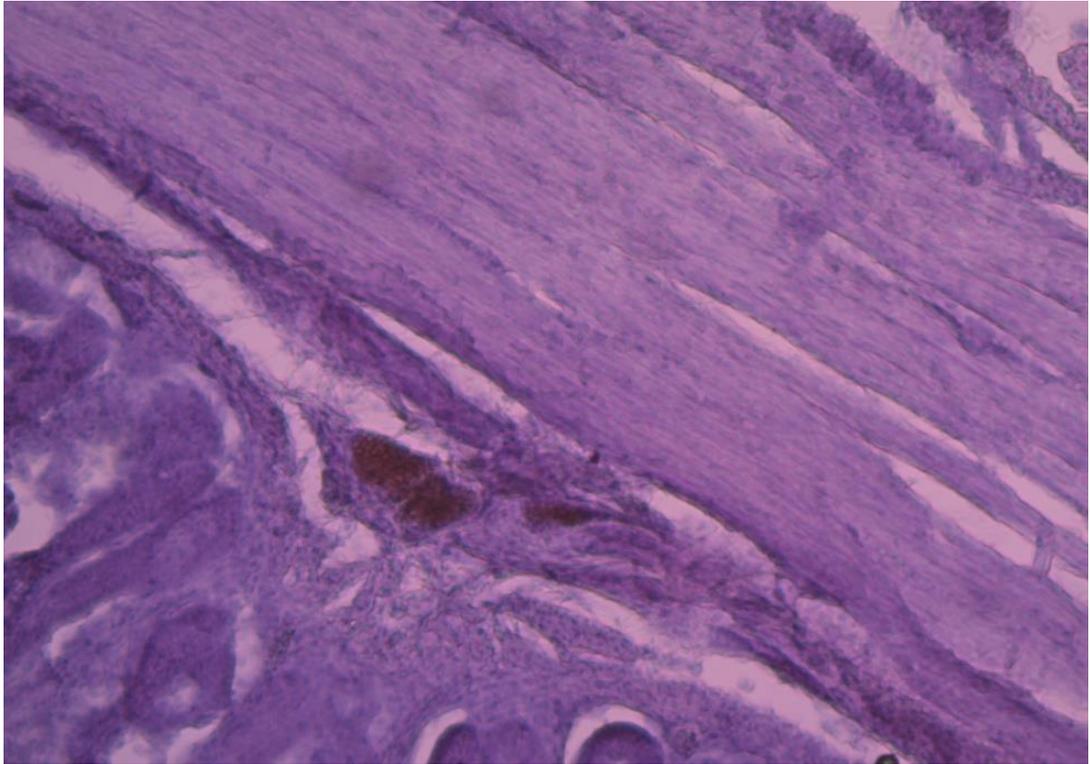


Рисунок 54 – Гистологические изменения толстого отдела кишечника цыплят третьей опытной группы. ОР+гемив. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

В толстом отделе кишечника цыплят третьей опытной группы (рис.54) эпителий ворсинок хорошо выражен. В слизистой оболочке отмечено увеличение лимфоидной ткани, свидетельствующее о повышении защитных свойств организма птицы. Структура органа не нарушена.

Обобщение

У цыплят контрольной группы отмечался некроз и десквамация покровного эпителия кишечника, отеки и разрыхление подслизистого и мышечного слоя, лимфоидная инфильтрация ворсинок, увеличение и переполнение секретом бокаловидных клеток, повышенное кровенаполнение сосудов.

Морфологическая структура кишечника у цыплят, получавших распол и гемив сохраняла целостность. Цитоплазма эпителиоцитов однородная, ядра овальной формы. Мышечная оболочка представлена гладкомышечной тканью.

Таким образом, применение распола и гемива оказало явно положительное влияние на тонкий и толстый отдел кишечника птицы, что свидетельствующее о повышении защитных свойств организма цыплят-бройлеров.

2.2.7 Фармакологическая свойства витаферма

2.2.7.1 Влияние витаферма на организм цыплят-бройлеров и выявление оптимальных доз препарата

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров суточного возраста по 50 гол в каждой. Первая группа была контрольной. Второй, третьей и четвёртой опытным группам дополнительно к рациону применяли разные дозы витаминно-ферментного комплекса: 5,0, 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток.

Наблюдение за птицей осуществляли до 40-суточного возраста. Схема опыта представлена в таблице 53.

Таблица 53 – Схема проведения исследований на цыплятах-бройлерах

Группы	Кол-во гол.	Используемые препараты	Доза, г/кг корма
1 – контрольная	50	Основной рацион (ОР)	-
2 – опытная	50	ОР +витаферм	5,0
3 – опытная	50	ОР +витаферм	10,0
4 – опытная	50	ОР +витаферм	15,0

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят второй, третьей и четвёртой опытных групп превышали контрольные показатели на 2,5, 4,1 и 4,5% соответственно.

В течение всего экспериментального периода гибель цыплят отмечали в контрольной, второй и третьей опытных группах.

Затраты корма во всех опытных группах были ниже показателей контроля, а индекс продуктивности – соответственно выше.

Таблица 54 – Результаты испытания витаферма на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		Доза, г/кг корма		
		5,0	10,0	15,0
Количество гол в начале опыта	50	50	50	50
в конце опыта	49	49	49	50
Сохранность, %	98	98	98	100
Среднесуточный прирост, г	64,9	66,5	67,6	67,8
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,69	1,67	1,67	1,66
ЕИП, ед	382	396	400	414

Проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии витаферма на организм птицы, что можно объяснить нормализацией работы пищеварительной системы цыплят-бройлеров после применения препарата.

При этом, оптимальной дозой следует считать 10,0 г/кг корма, т. к. низкая доза менее эффективна, а более высокая экономически не оправдана.

Анализируя морфологический состав крови цыплят (рис. 55-57) установлено незначительное повышение эритроцитов и гемоглобина в крови цыплят всех опытных групп, однако статистически достоверных различий с контролем отмечено не было.

После применения всех изучаемых доз препарата лейкограмма также не претерпевала существенно изменений.

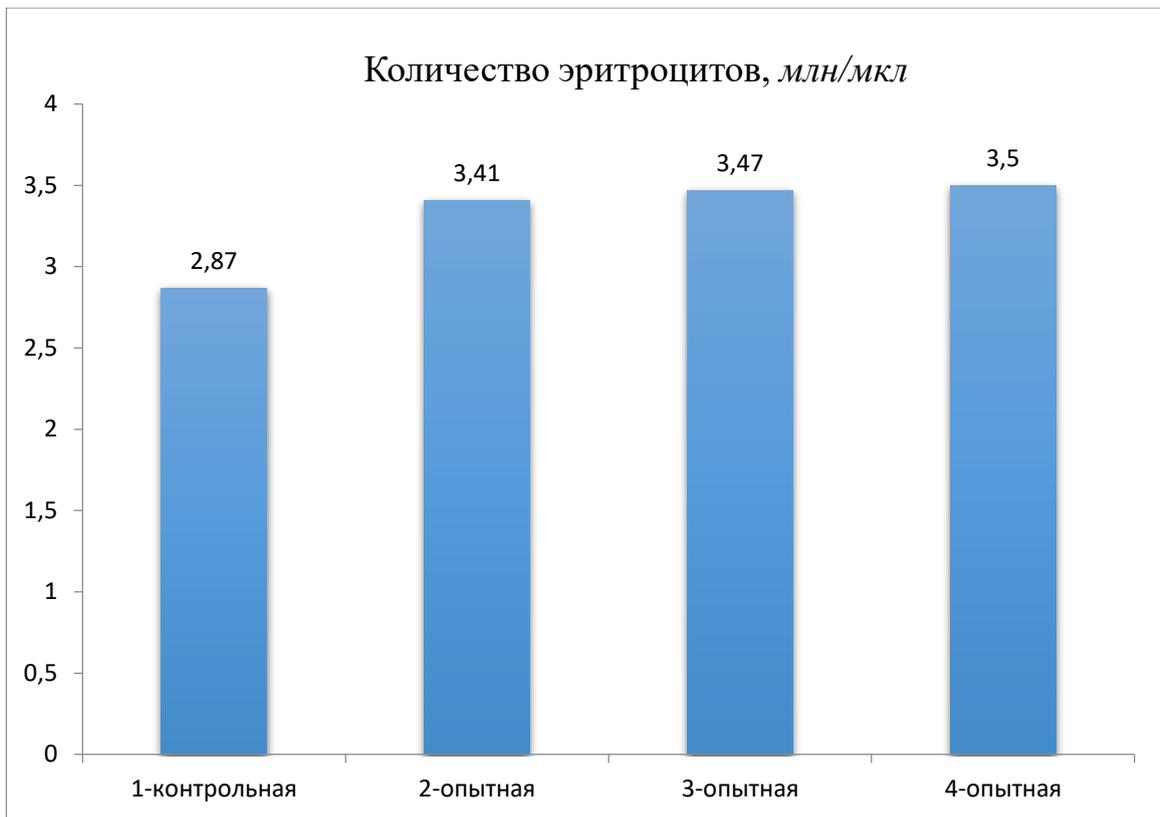


Рисунок 55 – Количество эритроцитов

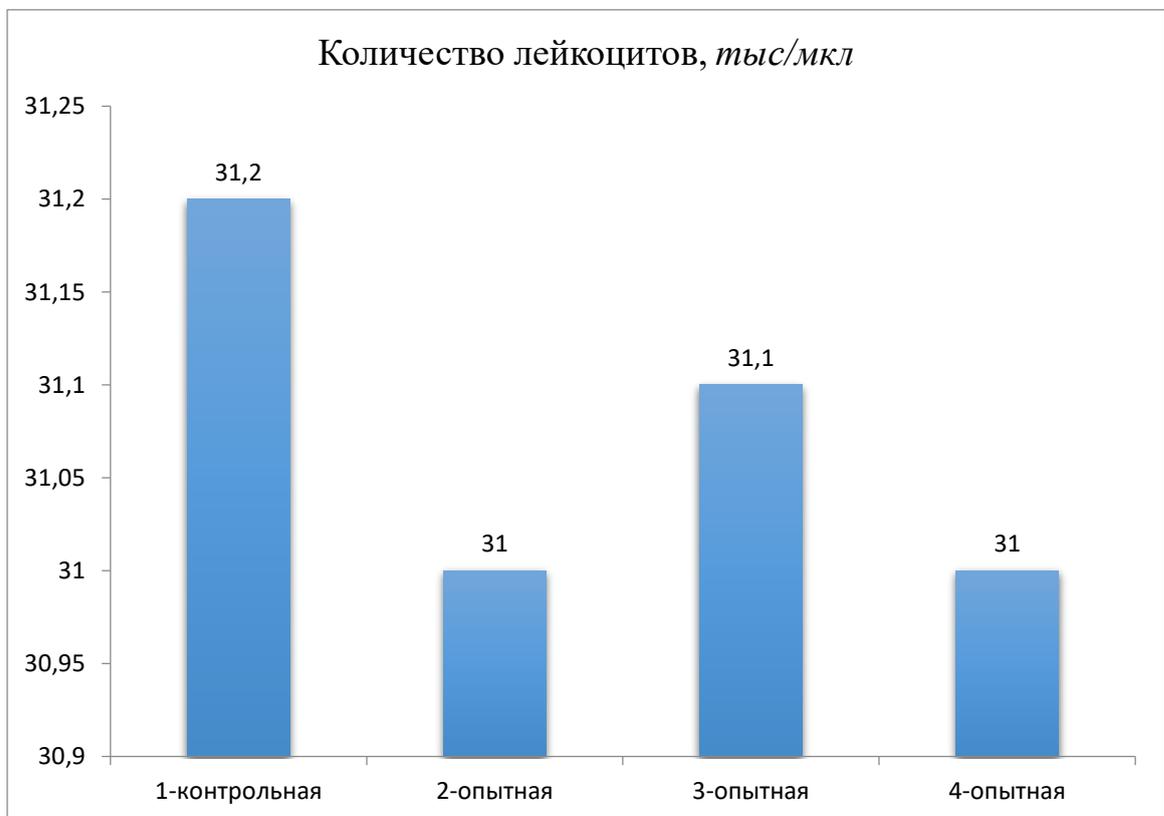


Рисунок 56 – Количество лейкоцитов

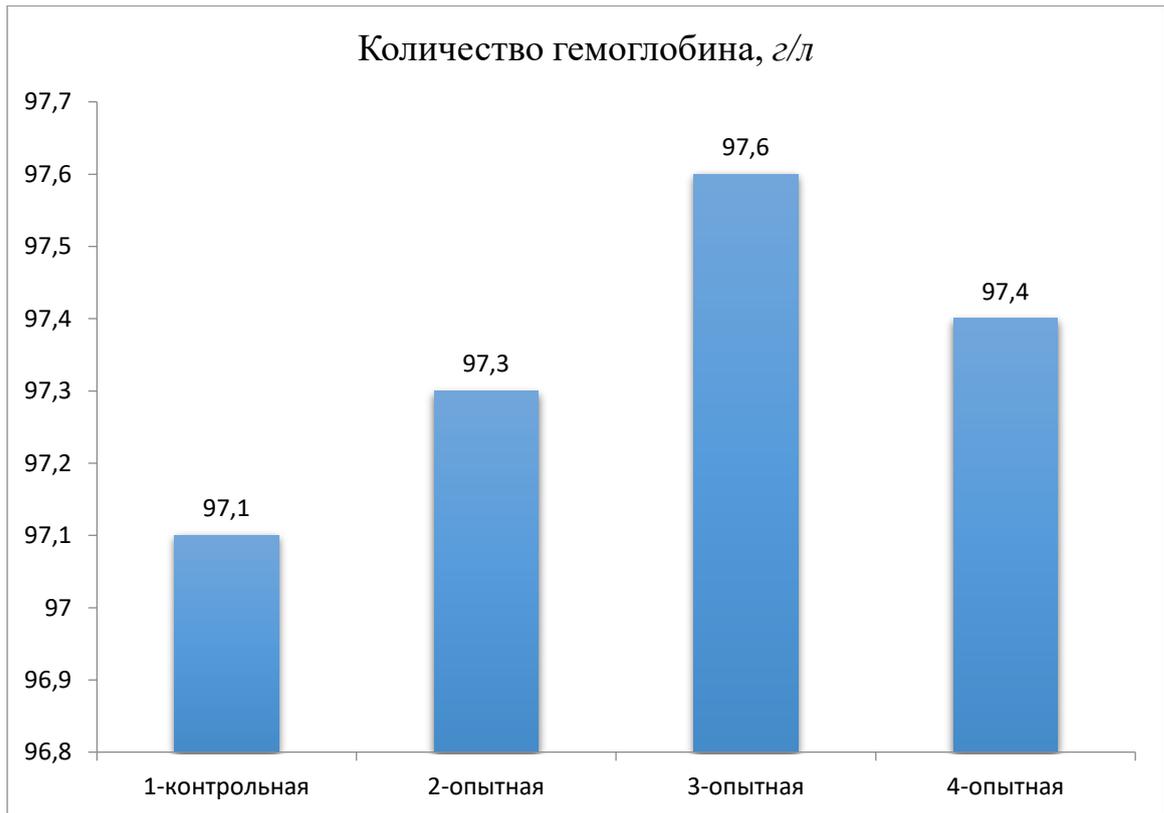


Рисунок 57 – Количество гемоглобина

Биохимический состав крови представлен в таблице 55.

Из представленных в таблице данных видно, что в конце экспериментального периода содержание общего белка в сыворотке крови цыплят опытных групп было выше контрольных показателей на 2,2-5,5%, однако эти изменения не имели статистически достоверных различий.

Относительное содержание альбуминов в сыворотке крови цыплят 2 опытной группы незначительно отличалось от контрольных показателей и достоверно увеличилось у цыплят 3 и 4 опытных групп на 6,8, и 7,5% соответственно после применения максимальных доз витаферма ($p < 0,01$), что можно объяснить активизацией протеосинтеза в печени.

Доля α -глобулинов в белке цыплят опытных групп статистически не отличалась от контрольной, хотя и имела тенденцию к снижению. Что касается β -глобулинов, то в 3 и 4 опытных группах после применения максимальных доз витаферма их количество увеличилось на 6,9 и 6,3% соответственно. Как известно,

в состав фракции β -глобулинов входят компоненты комплемента и иммуноглобулины. Поэтому можно предположить, что витаферм способствует стимуляции иммунной системы организма.

Таблица 55 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров

n=20 (M \pm m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Общий белок, г/л	56,6 \pm 1,20	57,9 \pm 1,43	59,1 \pm 1,29	59,7 \pm 1,21
Альбумины, %	41,1 \pm 0,49	42,1 \pm 0,86	43,9 \pm 0,47**	44,2 \pm 0,41**
α -глобулины, %	17,8 \pm 1,33	17,6 \pm 1,65	15,2 \pm 1,33	15,6 \pm 1,61
β -глобулины, %	15,9 \pm 0,26	16,2 \pm 0,77	17,0 \pm 0,32*	16,9 \pm 0,24*
γ -глобулины, %	25,2 \pm 0,67	24,1 \pm 0,79	23,9 \pm 0,79	23,3 \pm 0,59
Кальций, ммоль/л	3,59 \pm 0,65	3,87 \pm 0,70	4,88 \pm 0,40	4,96 \pm 0,68
Фосфор, ммоль/л	2,47 \pm 0,21	2,40 \pm 0,34	2,23 \pm 0,32	2,21 \pm 0,46
Холестерол, ммоль/л	1,49 \pm 0,33	1,47 \pm 0,31	1,44 \pm 0,39	1,48 \pm 0,32
Глюкоза, ммоль/л	16,3 \pm 0,62	15,9 \pm 0,73	16,9 \pm 0,69	16,1 \pm 0,85
АСТ, ед/л	232,2 \pm 7,28	214,3 \pm 7,15	200,7 \pm 6,77* *	199,3 \pm 8,39**
АЛТ, ед/л	62,8 \pm 3,67	54,6 \pm 3,23	57,0 \pm 3,24*	58,7 \pm 3,56*

Примечание: - * p<0,05;

Следует отметить, что уровень γ -глобулинов у цыплят всех опытных групп имел тенденцию к снижению, но эти изменения статистически не отличались от контрольных.

Из минеральных элементов определяли уровень кальция и фосфора. У всех цыплят, находящихся в эксперименте, содержание этих двух элементов соответствовало физиологической норме. При этом, в опытных группах содержание общего кальция имело тенденцию к увеличению, а неорганического

фосфора – к снижению, однако эти изменения не имели статистически достоверной разницы с контролем.

Наибольшее клиническое значение в оценке липидного обмена имеет определение холестерина в сыворотке крови. В наших исследованиях уровень холестерина у цыплят опытных групп не имел статистически достоверной разницы с контролем, что свидетельствует об отсутствии отрицательного действия изучаемых препаратов на липидный обмен.

В конце экспериментального периода в 3 и 4 опытных группах, где применяли максимальные дозы витаферма отмечалось снижение активности аспаратаминотрансферазы на 15,7 и % 16,5% соответственно по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,01$.

Следует отметить также снижение активности аланинаминотрансферазы во всех опытных группах, однако эти изменения статистически не подтвердились с контрольными.

Так как повышенное содержание этих ферментов в сыворотке крови наблюдается при разрушении кардиомиоцитов, заболеваниях печени, некрозе скелетных мышц, то после применения витаминно-ферментного комплекса произошла нормализация работы этих органов, что, по-видимому, сказалось на увеличении приростов живой массы цыплят.

Таблица 56–Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, n=20 (M±m)

Группы	Показатели		
	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %	Лизоцимная активность, %
1 – контрольная	33,2±1,77	37,7±1,66	11,4±1,19
2-опытная	31,8±1,63	36,9±1,62	10,6±1,18
3-опытная	38,9±1,70*	44,4±1,82*	12,6±1,22
4-опытная	39,2±1,64*	43,7±1,52*	13,8±0,55

Примечание: - * $p < 0,05$

При изучении естественной резистентности (табл. 56) у цыплят 3 и 4 опытных групп установлено повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 17,8 и 15,9 % и увеличение бактерицидной активности сыворотки крови на 17,2, и 18,1% соответственно по сравнению с контролем. Во всех случаях $p < 0,05$.

Таким образом, применение витаферма цыплятам-бройлерам оказывает положительное влияние на биохимический состав крови птицы, способствует повышению сохранности, продуктивности и естественной резистентности. При этом оптимальной, как более эффективной следует считать дозу 10,0 г/кг корма.

2.2.7.2 Сравнительная эффективность действия витаферма и ларивитола при гепатозах цыплят-бройлеров

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 3 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста по 50 гол в каждой с признаками гепатоза. Первая группа была контрольной; вторая и третья – опытные. Второй опытной группе в течение 10 суток дополнительно к рациону применяли витаферм из расчёта 10,0 г/кг корма, третьей опытной группе в течение такого же периода времени скармливали ларивитол из расчёта 2,0 г/кг массы тела.

Наблюдение за птицей проводили в течение всего периода выращивания. Схема опыта представлена в таблице 57.

Таблица 57 – Схема проведения исследований на цыплятах-бройлерах

Группы	Кол-во гол.	Используемые препараты	Доза
1 – контрольная	50	Основной рацион (ОР)	-
2 – опытная	50	ОР +витаферм	10,0 г/кг корма
3 – опытная	50	ОР + ларивитол	2,0 г/кг массы тела

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят второй опытной группы, где применяли витаферм и третьей опытной группы, где скармливали ларивитол, превышали контрольные показатели на 5,0 и 5,3% соответственно (табл. 58).

В течение всего экспериментального периода гибель цыплят отмечали в контрольной и всех опытных группах. Затраты корма в опытных группах были ниже контрольных показателей на 1,2%.

Проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии витаферма и ларивитола на организм цыплят-бройлеров, что можно объяснить нормализацией функции пищеварительной системы птицы. Отмечено также улучшение клинического состояния птицы обеих опытных групп.

Таблица 58 – Результаты испытания витаферма и ларивитола на цыплятах-бройлерах

Показатели	Группы		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
		витаферм	ларивитол
Количество гол в начале опыта	50	50	50
в конце опыта	48	49	49
Сохранность, %	96,0	98,0	98,0
Среднесуточный прирост, г	63,8	67,0	67,2
+/- к контролю	-	+5,0	+5,3
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,69	1,67	1,67

Морфологический состав крови представлен на рисунках 58-60.

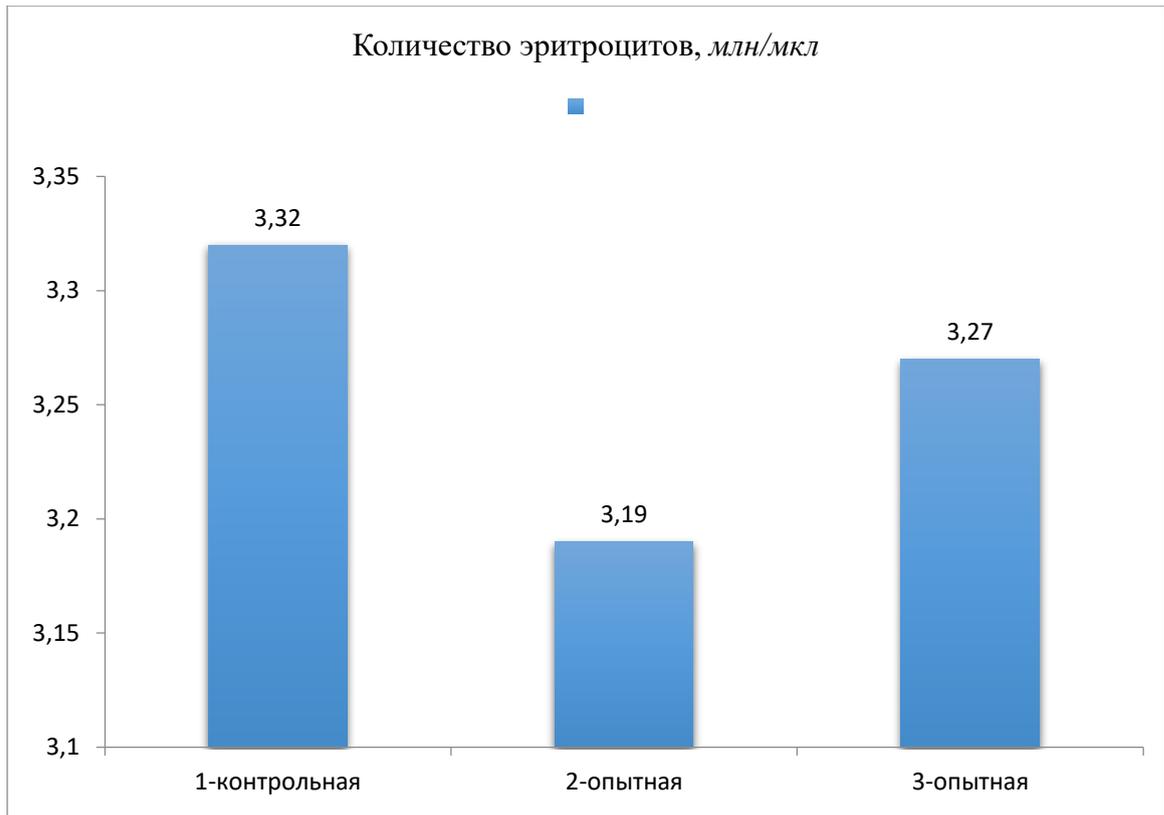


Рисунок 58 – Количество эритроцитов

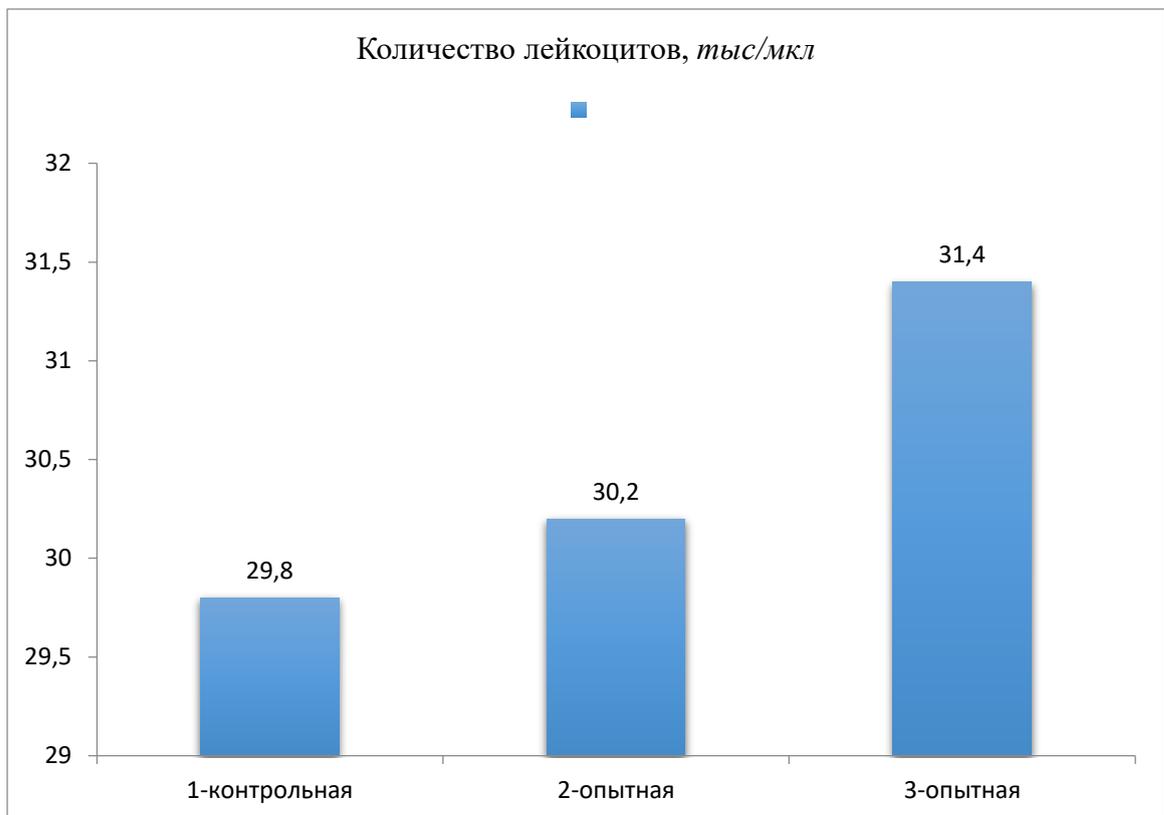


Рисунок 59 – Количество лейкоцитов

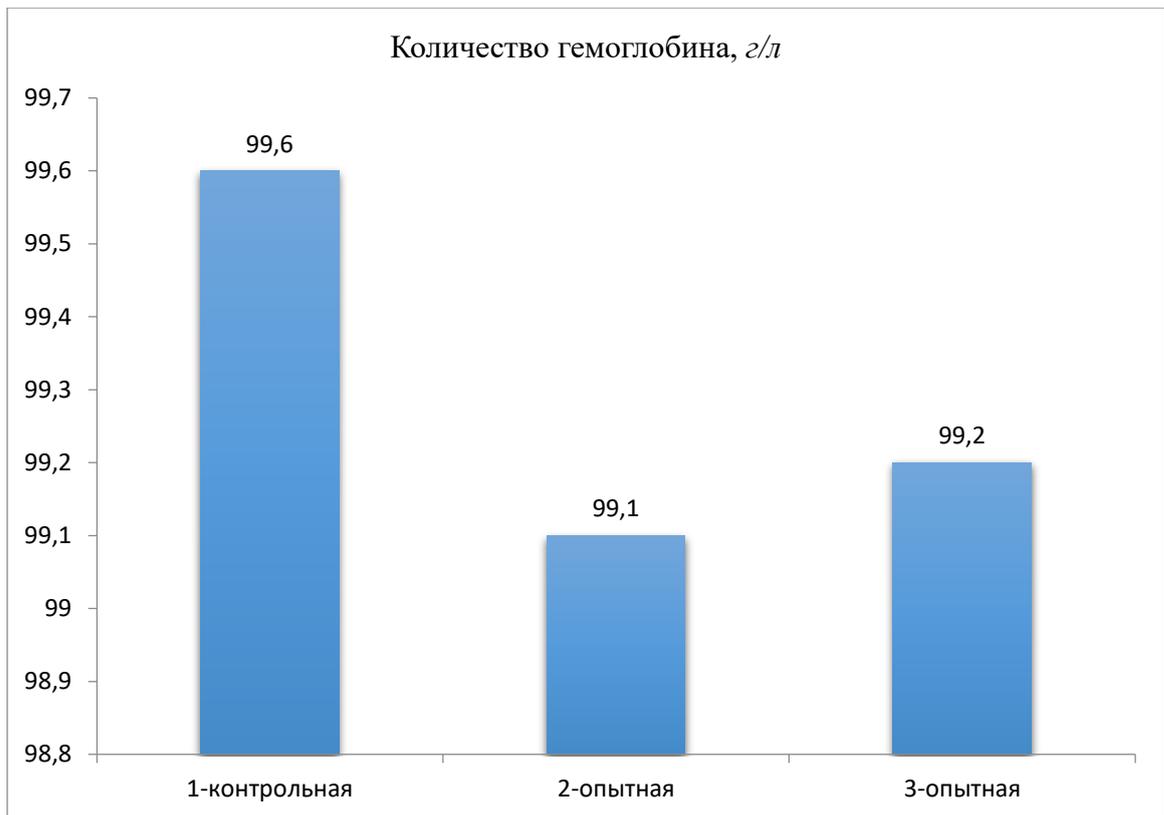


Рисунок 60 – Количество гемоглобина

Проведённые исследования показали, что изучаемые препараты не оказали существенного влияния на морфологический состав крови птицы.

Как в контрольной, так и в опытных группах количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в течение всего экспериментального периода находилось в пределах физиологической нормы согласно возрастному периоду птицы.

Биохимический состав крови представлен в таблице 59.

Из данных таблицы данных видно, что после применения изучаемых препаратов произошло повышение белка в сыворотке крови цыплят опытных групп на 4,9 и 5,5% по сравнению с контролем, однако эти изменения статистически не подтвердились.

В конце экспериментального периода уровень альбуминов у цыплят 2 и 3 опытных групп увеличился на 6,2 и 7,1% соответственно, при $p < 0,01$, что можно объяснить активизацией протеосинтеза их в печени.

Таблица 59 –Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров
n=50 (M±m)

Показатели	Группы		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
		витаферм	ларивитол
Общий белок, г/л	56,7±1,29	59,5±1,32	59,8±1,23
Альбумины, %	41,9±0,48	44,5±0,49**	44,9±0,46**
α –глобулины, %	17,7±1,32	15,8±1,34	15,9±1,62
β–глобулины, %	15,6±0,28	17,2±0,30*	17,1±0,24*
γ–глобулины, %	24,8±0,68	22,5±0,71	22,1±0,57
Кальций, ммоль/л	3,70±0,66	4,80±0,43	4,91±0,67
Фосфор, ммоль/л	2,43±0,22	2,28±0,39	2,20±0,45
Холестерол, ммоль/л	1,47±0,31	1,46±0,38	1,44±0,35
Глюкоза, ммоль/л	16,2±0,65	16,7±0,61	16,3±0,82
АСТ ед/л	233,8±7,46	196,2±6,89**	199,7±8,14**
АЛТ ед/л	72,9±3,66	57,6±3,29**	58,8± 3,54*

Примечание: - * p<0,05; ** p<0,05

Произошло также статистически достоверное, по сравнению с контрольными показателями повышение β–глобулинов в сыворотке крови птицы 2 и 3 опытных групп на 10,3 и 9,6% соответственно, во всех случаях p<0,05. Данные изменения свидетельствуют о стимуляции иммунной системы цыплят-бройлеров, т.к. в состав β–глобулинов входят иммуноглобулины и компоненты комплемента.

Уровень α-глобулинов, как и γ–глобулинов у цыплят опытных групп статистически не отличалась от контрольных показателей.

У цыплят опытных групп содержание общего кальция имело тенденцию к увеличению, а неорганического фосфора – к снижению, однако эти изменения были недостоверными, как и снижение холестерина.

Следует отметить статистически достоверное снижение активности аспаратаминотрансферазы во 2 и 3 опытных группах – на 16,1 и 14,6% и

аланинаминотрансферазы на 20,9 и 19,3% соответственно по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,05-0,01$. Данные изменения свидетельствуют о нормализации работы печени птицы.

Из показателей естественной резистентности изучали бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови, а также фагоцитарную активность псевдоэозинофилов (табл. 60).

Из представленных в таблице данных видно, что в результате применения препаратов во второй и третьей опытных группах возросла бактерицидная активность сыворотки крови на 17,6 и 16,4 % соответственно. Во всех случаях разница с контролем подтвердилась статистически.

Таблица 60 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров, $n=50$ ($M \pm m$)

Группы	Показатели		
	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %	Лизоцимная активность, %
1 – контрольная ОР	32,9±1,82	37,0±1,69	11,8±1,23
2-опытная ОР+ витаферм	38,7±1,76*	44,2±1,76*	12,1±1,20
3-опытная ОР +ларивитол	38,3±1,80*	42,8±1,52*	13,3±0,45

Примечание: - * $p < 0,05$

Фагоцитарная активность псевдоэозинофилов также повысилась в этих опытных группах: во второй после применения витаферта на 19,5% и в третьей после скармливания ларивитола на 15,7%, во всех случаях разница с контрольными показателями подтвердилась статистически ($p < 0,05$).

По лизоцимной активности во всех опытных группах расхождения с контролем были незначительными и статистически недостоверными.

Витамин В2 (рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид) находится в составе ферментных систем, регулирующих процессы окисления и восстановления в клетках белковый, жировой и углеводный обмена в организме птицы. Проявляет

свое действие витамин В2 только при наличии витаминов В1 и В6, которые также входят в состав витаминно-ферментного комплекса.

Аскорбиновая кислота способна тормозить окислительное превращение проканцерогенов и канцерогенов. Одновременно с этим витамин С стимулирует макрофаги к повышению их жизнедеятельности, продукции супероксидов и противораковой активности, оказывая, таким образом, комбинированное действие. Установлено, что аскорбиновая кислота повышает иммунокомпетентность клеток, что важно при иммунодефицитах различной этиологии.

2.2.7.3 Гистологические изменения печени цыплят

В конце экспериментального периода после убоя птицы была проведено изучение гистоструктуры печени (рис. 61-63).

Из представленного на рисунке 61 данных видно, что балочное строение печени цыплят контрольной группы выражено нечетко. В паренхиме единичные очаги лимфоидно-макрофагальных инфильтратов. Цитоплазма гепатоцитов мутная, зернистая, с большим количеством жировых капель. Границы между клетками просматриваются плохо, встречаются глыбчатые бесструктурные очаги эозинофильной массы. Это признаки белково-жировой дистрофии печени.

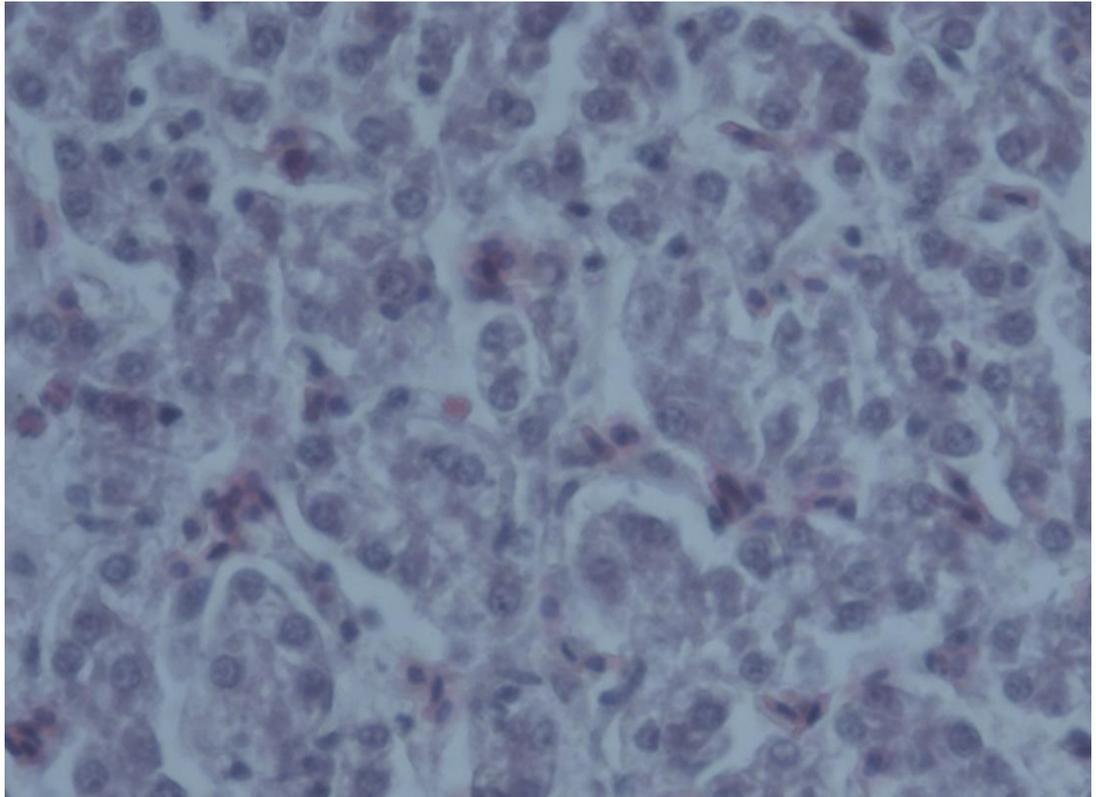


Рисунок 61 – Гистологические изменения в печени (контрольная группа).
Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

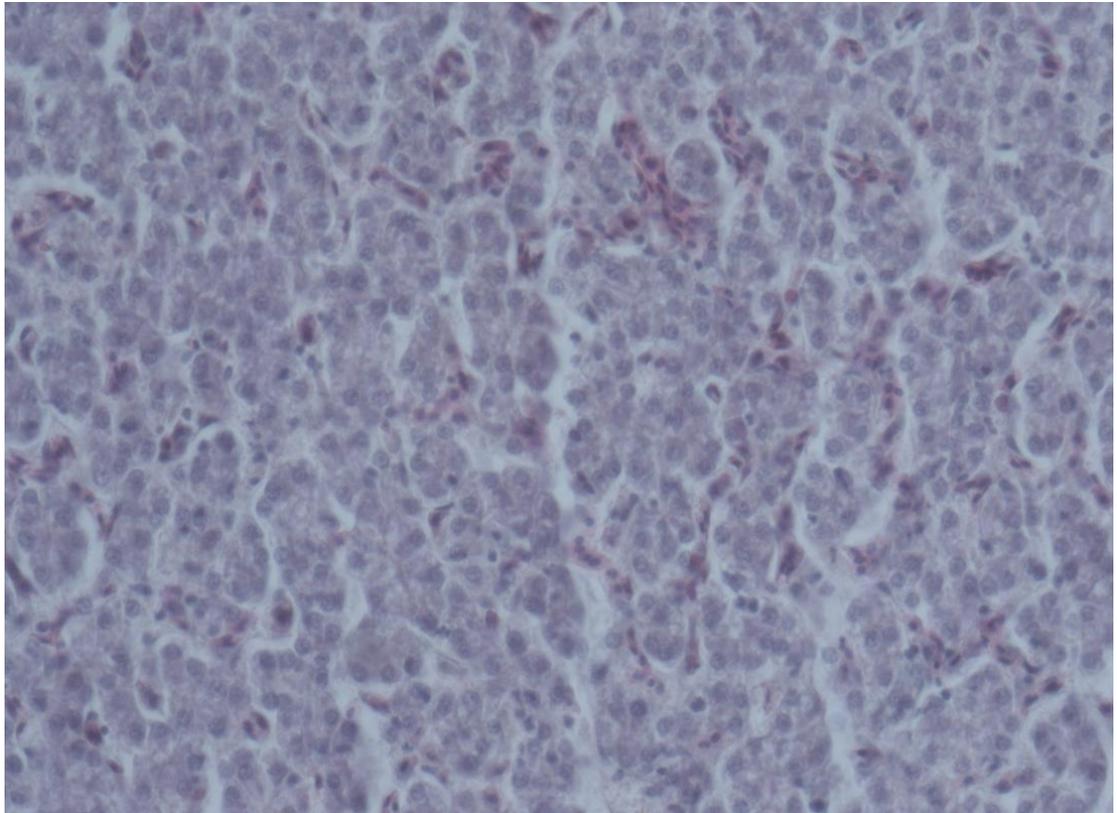


Рисунок 62 – Гистологические изменения печени второй опытной группы.
ОР+витаферм. Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

Что касается печени опытных групп, то здесь есть значительные различия с контрольной

Из представленного рисунка 62 видно, что в печени цыплят второй опытной группы после применения витаферма отмечены регенеративные процессы этого органа. Балочное строение просматривается, сосуды неравномерно полнокровны. В паренхиме единичные лимфоидно-макрофагальные инфильтраты.

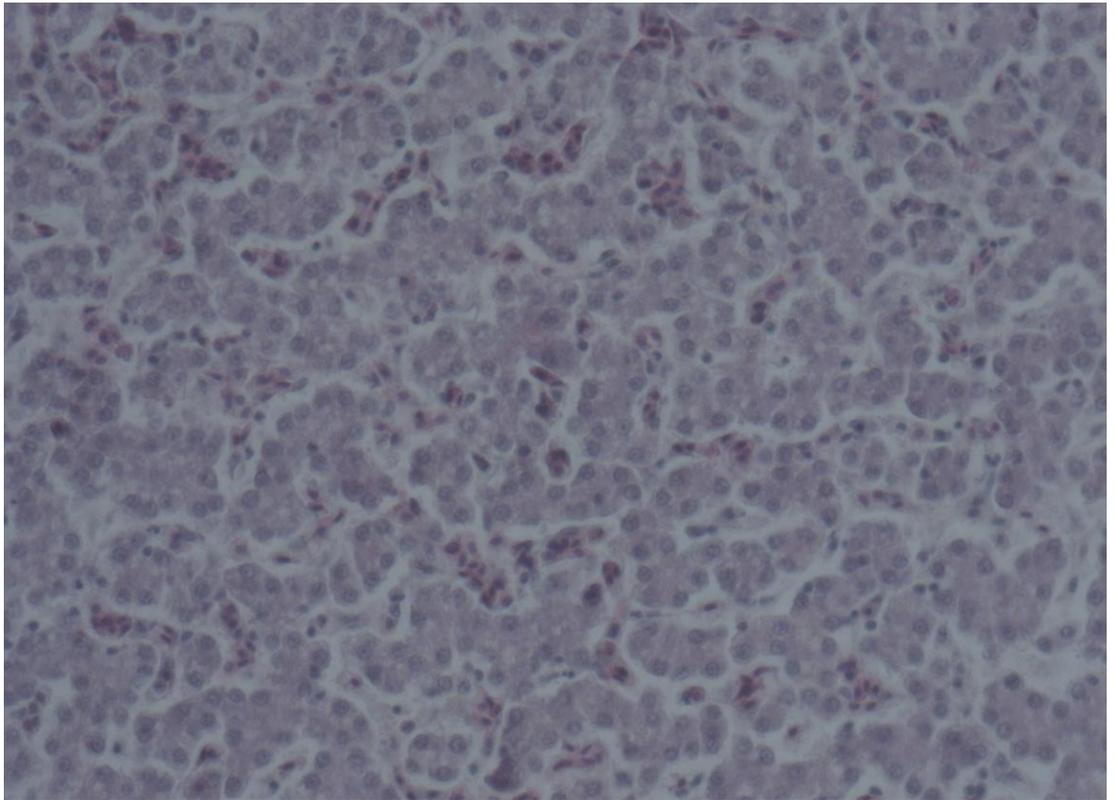


Рисунок 63 – Гистологические изменения печени третьей опытной группы.
ОР+ларивитол. Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.

Гистоструктура печени цыплят третьей опытной группы соответствует здоровому органу, в паренхиме регистрируются отдельные некрупные лимфатические фолликулы (рис. 63). Карбоксилированные гликозаминогликаны наблюдаются в апикальной части цитоплазмы. Балочное строение визуализируется, сосуды малокровны.

Таким, образом, проведённые нами исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии витаферма и ларивитола.

2.2.8 Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения изучаемых препаратов

2.2.8.1 Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения гипоксена

В конце экспериментального периода после определения оптимальных доз гипоксена на цыплятах-бройлерах (схема опыта представлена в таблице 27), была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса птицы. После убоя цыплят при изучении физико-химических показателей мышечной ткани (табл. 61) установлено, что мясо цыплят-бройлеров можно отнести к доброкачественному продукту.

Одним из важных показателей, определяющих устойчивость мяса в отношении воздействия на него различных микроорганизмов и сроков хранения, является величина рН. Как видно из таблицы рН мяса цыплят опытных и контрольной групп колебалось в пределах 5,67-6,11, что соответствует созревшему и доброкачественному.

Таблица 61 – Физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1 контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
рН	5,94±0,08	5,67±0,09	5,82±0,07	6,11±0,06
Реакция с бензидином	пол	пол.	пол.	пол.
Амино-аммиачный азот, мг	1,24±0,05	1,23±0,06	1,22±0,08	1,23±0,07
Реакция с реактивом Нesslerа на аммиак	отр	отр.	отр.	отр
Кислотное число жира, мг КОН	0,92±0,08	0,94±0,06	0,91±0,07	0,95±0,09
Коэффициент кислотность-окисляемость	0,51±0,09	0,50±0,07	0,49±0,06	0,52±0,08
Реакция с CuSO ₄	отр	отр.	отр.	отр.

В процессе созревания мяса, происходит протеолитическое превращение белков, что приводит к увеличению нежности мышечной ткани и накоплению в ней первичных продуктов его распада – пептонов и полипептидов, концентрация которых не должна превышать предельно-допустимые нормы для свежего мяса здоровой птицы. Контроль данных веществ осуществляется с помощью реакции с 5% раствором медного купороса в бульоне. В результате проведённых исследований установлено, что в контрольной и опытных группах бульон, при добавлении к нему данного реактива, оставался прозрачным без наличия осадка (отрицательная реакция), что соответствует свежему мясу здоровой птицы.

При распаде белков мышечной ткани происходит накопление аммиака и аминокислот, уровень которых устанавливается по количеству амино-аммиачного азота. В мясе всех цыплят этот показатель находился в пределах 1,22-1,24, что свидетельствует об абсолютной его свежести. Коэффициент кислотность-окисляемость мяса этих животных находился в пределах 0,49-0,52, кислотное число жира не превышало 1,0 мг *КОН*.

Таким образом, по результатам проведённых исследований можно судить о доброкачественности мяса цыплят-бройлеров после применения им гипоксена.

2.2.8.2 Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения гемива

В конце экспериментального периода после определения оптимальных доз гемива на цыплятах-бройлерах (схема опыта представлена в таблице 35), была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса птицы. После убоя цыплят при изучении физико-химических показателей мышечной ткани птицы (табл. 62) установлено, что мясо цыплят-бройлеров можно отнести к доброкачественному продукту.

При осмотре внешнего вида тушек цыплят всех групп было отмечено хорошее обескровливание, при этом явных различий между контрольной и опытными группами выявлено не было. Поверхность всех тушек была сухой,

чистой, без слизи и плесени. Цвет был белый с розовым оттенком. У всех цыплят клюв без повреждений, прочный, не сгибается, что указывает на отсутствие нарушения минерального обмена. Слизистая оболочка ротовой полости гладкая, блестящая, слегка увлажнена бледно-розового цвета. Мышцы плотные, упругие, умеренно-влажные бледно-розового цвета. Жир белого цвета с желтоватым оттенком.

Изучение физико-химических свойств мяса показало, что его можно отнести к доброкачественному продукту. Из данных таблицы 62 видно, что рН мяса цыплят опытных и контрольной групп находится в пределах 5,8-6,0, что позволяет отнести его к созревшему и доброкачественному.

Таблица 62 – Физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров, получавших гемив, n=60 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольн.	2- опытная	3-опытная	4 – опытная
рН	5,8±0,7	5,8±0,4	6,0±0,3	5,9±0,4
Реакция с бензидином	пол.	пол.	пол.	пол.
Амино-аммиачный азот, мг	1,23±0,07	1,24±0,06	1,24±0,08	1,23±0,07
Реакция с реактивом Несслера на аммиак	отр.	отр.	отр.	отр.
Реакция с медным купоросом в бульоне	отр.	отр.	отр.	отр.
Коэффициент кислотность-окисляемость	0,52±0,13	0,49±0,09	0,51±0,11	0,49±0,10
Кислотное число жира, мг KOH	0,96±0,05	0,96±0,08	0,94±0,12	0,96±0,14

Автолитические процессы, происходящие в мышечной ткани способствуют протеолитическому превращению белков, приводящих к увеличению нежности мяса и накоплению первичных продуктов его распада – пептонов и полипептидов, концентрация которых не должна превышать предельно-допустимые нормы для свежего мяса здоровых животных. Контроль данных веществ осуществляется с

помощью реакции с 5% раствором медного купороса в бульоне. Наши исследования показали, что в контрольной и опытных группах бульон, при добавлении к нему данного реактива, оставался прозрачным без наличия осадка (отрицательная реакция), что соответствует свежему мясу здоровых животных.

Одним из важных показателей качества мяса является содержание в нём амино-аммиачного азота. В мясе всех цыплят контрольной и опытных групп этот показатель находился в пределах 1,23-1,24, что свидетельствует об абсолютной свежести продукта. Коэффициент кислотность-окисляемость мяса птицы находился в пределах 0,49-0,52, кислотное число жира не превышало 1,0 мг *КОН*. Во всех вариантах применения препаратов реакция с бензидином была положительной, с реактивом Несслера – отрицательной.

По результатам проведённых исследований можно судить о доброкачественности мяса цыплят как контрольной, так и опытных групп.

Таким образом, проведённые на данном этапе исследования показали положительное влияние гемива на качество мяса птицы, все изучаемые показатели свидетельствуют, что мясо птицы относится к созревшему и доброкачественному и может употребляться в пищу без ограничений.

2.2.8.3 Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения распола

В конце экспериментального периода после определения оптимальных доз распола на цыплятах-бройлерах (схема опыта представлена в таблице 44), была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса птицы. О качестве мясной продукции судили по результатам осмотра тушек, органолептическим исследованиям, анализу химического состава и физико-технологических свойств мяса (табл. 63). Для определения химического состава мяса использовали грудную мышцу.

Из данных таблицы видно, что в мясе цыплят 2, 3 и 4 опытных групп уровень протеина превышал контрольные показатели на 2,5-4,8%, наблюдалось также незначительное увеличения золы – на 0,8-2,5%.

Таблица 63 – Химический состав и физико-технологические свойства мяса цыплят-бройлеров, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контроль	2-опытная	3-опытная	4 - опытная
Сухое вещество, %	25,97±0,54	26,11±0,60	27,21±0,64	27,30±0,75
Триптофан, %	1,32±0,06	1,36±0,09	1,37±0,06	1,39±0,07
Оксипролин, %	0,23±0,06	0,22 ±0,07	0,21±0,05	0,20±0,07
БПК <i>ед</i>	5,74±0,53	6,18±0,56	6,53±0,55	6,95±0,49
Влагоудерживающая способность, % от массы мяса	56,44±2,57	57,83±2,89	58,34±2,98	58,12±2,47
Зола, %	1,22±0,13	1,23±0,16	1,25±0,18	1,24±0,17
Жир, %	2,33±0,21	2,27±0,20	2,34±0,24	2,36±0,22
Протеин, %	23,64±0,50	24,22±0,51	24,78±0,60	24,67±0,66

Жиры в мясе цыплят 3 и 4 опытных групп было больше чем в контрольной группе на 0,4 и 1,3% соответственно, во второй группе – меньше на 2,5%. При этом статистически достоверной разницы с контролем не выявлено, $p > 0,05$.

В опытных группах наблюдалась положительная тенденция соотношения между аминокислотами белков мяса. Уровень оксипролина в опытных группах снижался, в то время как триптофана – повышался. Как и следовало ожидать, снижение в мясе оксипролина и повышение содержания триптофана обусловило повышение белкового показателя качества мяса. Это повышение во второй опытной составило 7,6%; в третьей –13,7%; в четвёртой –21,1%.

Во всех опытных группах незначительно уменьшилась жёсткость и увеличилась влагоудерживающая способность, при этом статистически достоверной разницы с контролем выявлено не было, во всех случаях $p > 0,05$.

Таким образом, мы не получили каких-либо доказательств, дающих основание об ограничении применения цыплятам распола по причине ухудшения ими качества мяса.

2.2.8.4 Ветеринарно-санитарная и товарная оценка мяса птицы после применения витаферма

В конце экспериментального периода после определения оптимальных доз витаферма на цыплятах-бройлерах (схема опыта представлена в таблице 53), была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса птицы (проведены органолептические исследования мяса, изучен его химический состав и физико-химические свойства, определён аминокислотный состав мышечной ткани).

Как известно органолептические показатели мышечной ткани формируются из множества составляющих, важными из которых является биохимические процессы, происходящие в тканях мяса после убоя птицы, которые обуславливают степень созревания продукта.

При внешнем осмотре тушек цыплят контрольной и опытных групп было отмечено хорошее обескровливание, при этом явных различий между группами выявлено не было. Поверхность тушек птицы была чистой и сухой, бело-розового цвета. Клюв цыплят был глянцевый без повреждений. Мышцы плотные, упругие, жир белого цвета.

При изучении органолептических показателей мяса цыплят контрольной и опытных групп не было никаких различий. Проба варки показала, что бульон от цыплят как контрольной так и опытных групп был приятным, ароматным, без хлопьев и помутнения. Таким образом, применение цыплятам-бройлерам витаферма не оказывает отрицательного воздействия на органолептические показатели мяса.

Как известно, дополнительное введение в рацион птицы биологически-активных веществ может повлиять на химический состав мяса. Основываясь на

этом, мы провели исследования химического состава грудных мышц цыплят-бройлеров (табл. 64).

Из представленных в таблице данных видно, что витаферм во всех изучаемых дозах оказал положительное влияние на качество мяса цыплят-бройлеров.

Таблица 64 – Химический состав мышечной ткани цыплят-бройлеров, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольная	2- опытная	3-опытная	4-опытная
Влага, %	72,84±0,56	71,97±0,63	71,73±0,66	72,13±0,59
Сухое вещество, %	27,16±0,47	28,03±0,55	28,27±0,42	27,87±0,50
Жир, %	2,67±0,18	2,70±0,19	2,69±0,20	2,64±0,23
Зола, %	1,23±0,15	1,22±0,18	1,24±0,16	1,25±0,14
Протеин, %	23,40±0,47	24,21±0,52	24,13±0,56	24,51±0,50
Оксипролин, %	0,21±0,05	0,20±0,08	0,20±0,07	0,19±0,05
Триптофан, %	1,13±0,06	1,17±0,09	1,19±0,05	1,18±0,07
БПК <i>ед</i>	5,38±0,47	5,85±0,34	5,95±0,35	6,21±0,33
Влагоёмкость, % от массы мяса	58,93±2,26	60,77±2,31	61,12±2,40	60,84±2,37

Из представленных в таблице данных видно, что в мышечной ткани цыплят 2, 3 и 4 опытных групп было больше сухого вещества (на 2,6- 4,1) и меньше воды (0,9-1,5%) по сравнению с контролем. Уровень жира во всех опытных группах мало отличался от контрольных показателей. Что касается протеина то его повышение в мясе опытных группах было незначительно.

Следует отметить увеличение белкового показателя качества мяса цыплят 2, 3 и 4 опытных групп на 8,7-15,4%. Хотя эти изменения не имели статистически достоверных различий с контрольными, следует рассматривать как тенденцию.

Таким образом, все изучаемые дозы витаферма оказали положительное влияние не только на органолептические показатели мяса, но и улучшили его биологическую ценность за счёт повышения белкового показателя качества продукта.

Чтобы более глубоко изучить биологическую и пищевую ценность мяса

птицы, нами был проанализирован аминокислотный состав белков. Полученные на этот счёт данные представлены в таблице 65.

Таблица 65 – Аминокислотный состав мышечной ткани цыплят-бройлеров, мг/100 мг продукта, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Незаменимые аминокислоты				
Валин	0,94±0,09	0,99±0,08	0,94±0,07	0,99±0,06
Метионин	0,61±0,05	0,65±0,07	0,67±0,06	0,66±0,05
Изолейцин	0,77±0,03	0,80±0,06	0,88±0,05	0,83±0,14
Лейцин	1,49±0,15	1,53±0,19	1,59±±0,17	1,50±0,19
Треонин	0,82±0,05	0,88±0,09	0,86±0,05	0,82±0,14
Фенилалан	0,86±0,06	1,14±0,22	1,10±0,22	0,83±0,12
Гистидин	0,55±0,04	0,61±0,07	0,67±0,05	0,51±0,03
Лизин	1,73±0,18	1,80±0,15	1,82±0,18	1,76±0,25
Аргинин	1,26±0,09	1,35±0,07	1,41±0,11	1,27±0,15
Сумма незаменимых аминокислот	9,03±1,37	9,75±1,43	9,94±1,47	9,17±1,43
Заменимые аминокислоты				
Аспаргиновая кислота	1,81±0,19	1,80±0,25	1,83±0,31	1,77±0,43
Тирозин	0,34±0,08	0,36±0,05	0,33±0,07	0,36±0,08
Серин	0,75±0,12	0,76±0,14	0,72±0,15	0,67±0,09
Глутаминовая кислота	3,16±0,50	3,17±±0,45	3,11±±0,46	3,21±±0,420
Пролин	0,93±0,07	0,92±0,17	0,90±0,14	0,87±0,12
Цистин	0,28±0,04	0,27±0,08	0,22±0,07	0,26±0,05
Глицин	1,38±0,16	1,33±0,14	1,33±0,15	1,33±0,07
Аланин	1,29±0,18	1,31±0,16	1,31±0,16	1,34±0,15
Сумма заменимых аминокислот	9,94±1,46	9,92±1,47	9,75±1,54	9,81 ±1,40

Из данных таблицы видно, что в мясе цыплят опытных групп количество незаменимых аминокислот превышало контрольные показатели на 1,6-10,1%, а заменимых аминокислот, соответственно меньше – на 0,2-1,9%. Хотя разница контролем ни в одном из случаев не подтвердилась статистически, следует считать,

что витаферм улучшает биологическую ценность мяса цыплят-бройлеров.

ОБОБЩЕНИЕ

Исследования, проведённые на цыплятах-бройлерах свидетельствуют, что гемив, распол, витаферм и гипоксен не оказывают отрицательного влияния на организм птицы, они существенно улучшают как их общее состояние, так и качество мяса. Получаемая продукция после применения изучаемых препаратов не имела каких-либо отклонений от принятых нормы.

При проведении ветеринарно-санитарной экспертизы установлен хороший товарный вид тушек цыплят-бройлеров. Органолептические показатели и физико-химический состав мяса цыплят свидетельствуют о его доброкачественности.

Таким образом, гемив, распол, витаферм и гипоксен может использоваться в рационах животных (птицы) без ограничений.

2.2.9 Производственные испытания и экономическая эффективность применения изучаемых препаратов цыплятам-бройлерам

2.2.9.1 Производственные испытания и экономическая эффективность применения гемива

Производственные испытания проводили в хозяйствах Белгородской области: УНИЦ «Агротехнопарк» пос. Майский Белгородский район; АО «Приосколье» Новооскольский район, КФХ «Покровская индейка» Волоконовский район, ПТФ Яснозоренская ООО «Белгранкорм».

В условиях лаборатории птицеводства УНИЦ «Агротехнопарк» цыплятам-бройлерам кросса Арбор Айкерс начиная с 8-суточного возраста применяли пребиотик гемив с водой из расчёта 0,2, 0,4 и 0,8 г/кг массы тела в течение 10 суток.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 2-м квартале 2021 года (табл. 66).

В конце экспериментального периода произошло повышение среднесуточных приростов птицы на 4,1 - 10,2% и снижение затрат корма на 0,4-0,5%.

Из данных таблицы видно, что наиболее экономически выгодной дозой гемива для цыплят-бройлеров является 0,4 г/кг массы тела.

Таким образом, в условиях производства полностью подтвердились экспериментальные данные о положительном влиянии гемива на организм цыплят-бройлеров.

Таблица 66– Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам разных доз гемива

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2- опытная	3- опытная	4-опытная
Дозы препарата		0,2	0,4	0,8
Поголовье на начало опыта	3800	3820	3900	3600
Сохранность, %	94,7	97,6	98,7	98,9
Средняя живая масса 1 головы в конце опыта, кг	2,036	2,120	2,230	2,234
Среднесуточный прирост, г	48,9	49,1	53,7	53,9
Расход корма на 1 ц прироста, корм.ед.	1,80	1,78	1,79	1,79
Расход препарата, кг	-	3,8	7,7	15,1
Стоимость израсходованного препарата, руб	-	3306	6699	13137
Экономическая эффективность, руб. на 1 руб. затрат	-	1,9	3,8	2,2

В условиях АО «Приосколье» Новооскольского района проведены производственные испытания гемива. Были отобраны 4 птичника цыплят-бройлеров 20-суточного возраста по 40 тыс. в каждом. При патологоанатомическом вскрытии у цыплят был обнаружен гепатоз. Первый птичник был контрольный, остальные – опытные. Цыплятам опытных групп для лечения гепатоза течение 10 суток применяли с водой гемив в дозе 0,2, 0,4 и 0,8 г/кг массы тела.

Следует отметить, что самая высокая сохранность птицы была в третьем и четвертом птичниках (98,0-98,6%) где применяли максимальные дозы препарата. В этих же группах были самые высокие среднесуточные приросты: на 3,9-5,8% выше контроля. При изучении естественной резистентности установлено повышение

фагоцитарной активности псевдоэозинофилов от применения всех изучаемых доз гемива. Отмечено также снижение активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

На основании проведённых исследований можно рекомендовать в качестве гепатопротектора гемив. Препарат рекомендуется применять цыплятам-бройлерам с водой из расчёта 0,4 г/кг массы тела в течение 10 дней начиная с 20-суточного возраста.

2.2.9.2 Производственные испытания и экономическая эффективность применения распола

В октябре 2018 г в условиях **лаборатории птицеводства УНИЦ «Агротехнопарк»** провели изучение действия пребиотика распол на организм цыплят-бройлеров.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 8-суточного возраста. Первая группа была контрольной, остальные – опытные. Второй, третьей и четвёртой опытным группам применяли разные дозы пребиотика распол: 0,3, 0,6 и 1,2 г/кг массы тела соответственно, препарат добавляли в воду в течение 10 суток.

В результате проведённых исследований установлено, что после 10-суточного применения препарата среднесуточные приросты цыплят второй, третьей и четвёртой опытных групп превышали контрольные показатели на 5,1%, 11,9% и 10,6% соответственно.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 4-м квартале 2018 года (табл. 67).

Таблица 67 – Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам разных доз распола

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2- опытная	3- опытная	4- опытная
Дозы препарата		0,3	0,6	1,2
Поголовье на начало опыта	4000	3860	3920	3900
Сохранность, %	92,8	95,1	96,7	96,1
Средняя живая масса 1 головы в конце опыта, кг	2,010	2,090	2,210	2,190
Среднесуточный прирост, г	47,2	49,6	52,8	52,2
Расход корма на 1 ц прироста, корм.ед.	1,81	1,79	1,77	1,78
Расход препарата, кг	-	5,4	11,2	22,1
Стоимость израсходованного препарата, руб	-	4320	8960	17680
Экономическая эффективность, руб. на 1 руб. затрат	-	1,4	3,2	1,9

В течение всего экспериментального периода сохранность в опытных группах была выше контрольных показателей.

На основании проведённых исследований можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам распол начиная с 8-суточного возраста в течение 10 суток. При этом оптимальной следует считать дозу 0,6 г/кг массы тела.

В апреле 2020 г на площадке откорма «Приоскольская» в АО «Приосколье» Новооскольского района проведены производственные испытания гемива и распола.

В эксперименте использовали 2 птичника по 43 тыс. цыплят в каждом. У 20% поголовья было обнаружено токсическое поражение печени. Диагноз был подтверждён патологоанатомическим вскрытием и биохимически

исследованиями крови (в сыворотке крови были увеличена активность органоспецифических (печёночных) ферментов).

Для лечения птицы применяли гемив в дозе 0,4 г/кг массы тела и распол из расчёта 0,6 г/кг массы. Препараты применяли в течение 10 суток начиная с 20-дневного возраста.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,7 и 96,5%, среднесуточные приросты были в пределах 64,6 и 62,7% соответственно.

Препараты способствовали нормализации работы желудочно-кишечного тракта птицы, стимулировали рост молодняка, увеличивали естественную резистентность организма и оказывали гепатопротекторное действие.

В ноябре 2019 г провели производственные испытания гемива и распола в условиях **КФХ «Покровская индейка»**.

В эксперименте использовали 2 птичника по 1000 голов в каждом. У птицы был обнаружен гепатоз (диагноз подтверждён патологоанатомическим вскрытием и лабораторными исследованиями). Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста добавляли в воду гемив в дозе 0,4 г/кг массы тела и распол из расчёта 0,6 г/кг массы. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,0 и 97,0% соответственно, среднесуточные приросты были в пределах 64,8 и 63,9% соответственно. Отмечено также снижение активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Препараты способствовали нормализации работы желудочно-кишечного тракта птицы и печени, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Проведённые исследования подтвердили возможность использования гемива и распола в качестве гепатопротекторов для лечения птицы при гепатозах.

Результаты научных исследований Резниченко Алексея Александровича соискателя Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной

санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской Академии Наук» **внедрены** ветеринарной службой КФХ «Покровская индейка» в систему лечебно- профилактических мероприятий.

Предложены рекомендации по использованию гемива и распола в качестве гепатопротекторов в бройлерном птицеводстве.

2.2.9.3 Производственные испытания и экономическая эффективность применения витаферма

В марте 2018 г в условиях лаборатории птицеводства УНИЦ «Агротехнопарк» провели изучение действия **витаферма** на организм цыплят-бройлеров. Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста по 100 гол в каждой. У птицы был обнаружен гепатоз (диагноз подтверждён патологоанатомическим вскрытием и лабораторными исследованиями). Первая группа была контрольной. Второй, третьей и четвёртой опытным группам дополнительно к рациону применяли разные дозы витаминно-ферментного комплекса: 5,0, 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток.

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят второй, третьей и четвёртой опытных групп превышали контрольные показатели на 2,7, 3,8 и 4,1% соответственно. При изучении естественной резистентности у цыплят 2, 3 и 4 опытных групп установлено повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 17,8, 15,9 и 20,1,6% и увеличение бактерицидной активности сыворотки крови на 17,2, 18,1 и 15,4% соответственно по сравнению с контролем. Отмечено также снижение активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Применение витаферма цыплятам-бройлерам оказывает положительное

влияние на иммунную систему птицы, при этом повысилась сохранность, продуктивность и естественная резистентность. Таким образом витаферм можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам в качестве гепатопротектора при токсическом поражении печени.

В марте 2018 г на площадке откорма «Прискольская» провели изучение действия действие витаферма на организм цыплят-бройлеров.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров суточного возраста по 50 гол в каждой. Первая группа была контрольной. Второй, третьей и четвёртой опытными группам дополнительно к рациону применяли разные дозы витаминно-ферментного комплекса: 5,0, 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток. Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 3-м квартале 2018 года (табл. 68).

Таблица 68– Экономическая эффективность применения цыплятам- бройлерам разных доз витаферма

Показатели	Группы			
	1- контроль	2- опытная	3- опытная	4- опытная
		витаферм, г/кг корма		
Дозы препарата		5,0	10,0	15,0
Поголовье на начало опыта на конец опыта	50	50	50	50
	49	49	49	50
Сохранность, %	98,0	98,0	98,0	100,0
Средняя живая масса 1 головы в начале опыта, г	42,3	42,0	42,1	41,9
Средняя живая масса 1 головы в конце опыта, г	2636	2699	2727	2750
Среднесуточный прирост, г	64,9	66,5	67,2	67,7
Расход корма на 1 ц прироста, корм.ед.	1,69	1,67	1,67	1,66
Расход препарата, кг	-	0,4	0,8	1,3

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят 2, 3 и 4 опытных групп превышали контрольные показатели на 2,5, 3,5, 4,3% соответственно. Таким образом, добавление в корм изучаемой витаминно-ферментной добавки оказало положительное влияние на организм птицы.

Производственные испытания витаферма проведены в условиях УНИЦ «Агротехнопарк» Белгородского ГАУ.

Для проведения исследований было сформировано 2 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста по 800 голов в каждой. У птицы был обнаружен гепатоз (диагноз подтверждён патологоанатомическим вскрытием и лабораторными исследованиями). В качестве лечебного средства цыплятам применяли витаферм из расчёта 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток.

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят были в пределах 64,8 и 65,2%, сохранность птицы в обеих птичниках составила 98,8 и 97,5% соответственно. Отмечено также снижение активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Применение витаферма цыплятам-бройлерам оказывает положительное влияние на иммунную систему птицы, способствует повышению сохранности, продуктивности и естественной резистентности. Таким образом витаферм можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам в качестве гепатопротектора при токсическом поражении печени.

В мае 2020 г на площадке откорма «Прискольская» проведены производственные испытания витаферма. При этом использовали 2 птичника по 43000 цыплят в каждом. Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста применяли витаферм из расчёта 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток. У птицы был обнаружен гепатоз (диагноз подтверждён патологоанатомическим вскрытием и лабораторными исследованиями). В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода

среднесуточные приросты цыплят были в пределах 63,6 и 62,7%, сохранность птицы в обеих птичниках составила 98,2 и 96,9% соответственно.

Проведённые исследования подтвердили эффективность использования витаферма в качестве гепатопротектора при токсическом поражении печени.

2.2.9.4 Производственные испытания и экономическая эффективность применения гипоксена

В марте 2020 г на площадке откорма «Приоскольская» провели изучение действия гипоксена на организм цыплят-бройлеров.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста кросса Кобб-500 по 60 гол в каждой. Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая – опытные. Цыплятам второй, третьей и четвёртой опытных групп в течение 14 суток с водой применяли гипоксен из расчёта 30,0, 60,0 и 120,0 мг/ кг массы тела.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 3-м квартале 2020 года (табл. 69).

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в третьей и четвёртой группах составила 100% во второй опытной группе она была 98%, а в контрольной – 96%. Наиболее высокие среднесуточные приросты также были в третьей и четвёртой опытных группах, где применяли максимальные дозы препарата (на 8,0 и 7,9% выше контроля), что касается второй опытной группы, где доза гипоксена была минимальной, среднесуточный прирост превышал показатели контроля на 3,1%.

Таблица 69– Экономическая эффективность применения
цыплятам- бройлерам разных доз гипоксена

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2- опытная	3- опытная	4- опытная
Дозы препарата		30,0	60,0	120,0
Поголовье на начало опыта на конец опыта	60	60	60	60
	58	59	60	60
Сохранность, %	96,6	98,3	100	100
Средняя живая масса 1 головы в конце опыта, кг	2,240	2,520	2,680	2,710
Среднесуточный прирост, г	52,6	54,2	56,6	56,8
Расход корма на 1 ц прироста, корм.ед.	1,70	1,69	1,67	1,68
Расход препарата, г	-	23,9	50,4	102,2
Стоимость израсходованного препарата, руб	-	38,24	80,64	163,52
Экономическая эффективность, руб. на 1 руб. затрат	-	1,6	1,9	1,8

При проведении патологоанатомического вскрытия павших цыплят было обнаружено токсическое поражение печени.

Применение гипоксена способствовало нормализации работы этого органа. Так, в конце экспериментального периода в сыворотке крови цыплят третьей и четвертой опытных групп, где применялись максимальные дозы препарата снизилась активность ферментов переаминирования: аспартатаминотрансферазы – на 16,4 и 17,0%, аланинаминотрансферазы – на 19,3 и 18,9%, уменьшилась активность лактатдегидрогеназы – на 17,1 и 16,2% соответственно. Таким образом, наиболее эффективной дозой гипоксена для цыплят-бройлеров следует считать 60,0 мг/кг массы тела.

В апреле 2020 г на площадке откорма «Прискольская» проведены производственные испытания гипоксена.

В эксперименте использовали 2 птичника по 43 тыс. цыплят в каждом. Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста добавляли в воду гипоксен из расчёта 60,0 мг/ кг массы тела и гептран в дозе 1,0 мл/ л воды. Препараты применяли в течение 14 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обоих птичниках составила 97,6 и 98,1%, среднесуточные приросты были в пределах 62,8 и 64,1% соответственно.

Применение гипоксена и гептрана способствовало нормализации работы печени, что проявлялось снижением до физиологических значений активности ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 15,2 и 16,4%, аланинаминотрансферазы – на 18,2 и 18,4%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,8 и 18,1% соответственно.

Препарат нормализовал обмен веществ птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили возможность использования гипоксена в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров, повышения продуктивности и естественной резистентности.

В марте 2020 г в условиях **ПТФ Яснозоренская ООО «Белгранкорм»** провели исследование гипоксена с целью установления оптимальной дозы препарата.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста кросса Кобб-500 по 60 гол в каждой. Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая – опытные. Цыплятам второй, третьей и четвёртой опытных групп в течение 14 суток с водой применяли гипоксен из расчёта 30,0, 60,0 и 120 мг/кг массы тела.

Наблюдение за птицей проводили до конца выращивания

Установлено, что наиболее эффективной дозой гипоксена для цыплят-бройлеров следует считать 60,0 мг/кг массы тела. После её применения среднесуточные приросты птицы возросли на 6,5%, количество билирубина с в

сыворотке крови уменьшилось на 21,2%, активность лактатдегидрогеназы снизилась на 19,1%, уменьшилась активность ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 17,5 % и аланинаминотрансферазы – на 21,9% соответственно.

Проведённые свидетельствуют о положительном влиянии гипоксена функциональное состояние печени птицы, которое складывается из нормализации обмена веществ и улучшения функции гепатоцитов, что позволяет рекомендовать применять его цыплятам-бройлерам из расчёта 0,6 г на кг массы тела для нормализации функции печени и повышения продуктивности.

В ноябре 2019 г провели производственные испытания препарата гипоксен в условиях **КФХ «Покровская индейка»**.

В эксперименте использовали 2 птичника по 1200 голов в каждом. Птица была 20-суточного возраста. Цыплятам первого птичника добавляли в воду гипоксен из расчёта 0,6 г на 10 кг массы тела. Цыплятам второго птичника применяли гептран в дозе 1,0 мл/ л воды. Препараты применяли в течение 14 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обоих птичниках составила 98,5 и 97,3%, среднесуточные приросты были в пределах 64,6 и 63,2% соответственно.

Применение гипоксена и гептрана способствовало нормализации работы печени, что проявлялось снижением до физиологических значений активности ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 15,8 и 16,0%, аланинаминотрансферазы – на 18,4 и 18,8%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,3 и 16,2% соответственно.

В апреле 2020 г проведены производственные испытания препарата гипоксен в условиях **УНИЦ «Агротехнопарк» Белгородского ГАУ**.

Для проведения исследований было сформировано 2 птичника цыплят-бройлеров 20- суточного возраста по 900 голов в каждом.

Цыплятам первой группы добавляли в воду гипоксен из расчёта 0,6 г на 10 кг массы тела. Цыплятам второй группы применяли гептран в дозе 1,0 мл/ л воды.

Препараты применяли в течение 14 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,8 и 98,1%, среднесуточные приросты были в пределах 65,2 и 64,8% соответственно.

Анализ биохимического состава крови птицы показал положительное влияние обоих препаратов на функцию печени птицы, что проявлялось снижением активности ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 15,9 и 15,4%, аланинаминотрансферазы – на 18,2 и 17,6%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,8 и 16,9% соответственно.

Таким образом, производственные испытания подтвердили возможность использования гипоксена в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров. Изучаемый препарат рекомендуется применять цыплятам-бройлерам начиная с 20 суточного возраста на протяжении 14 дней для увеличения сохранности, продуктивности, профилактики гепатозов и других заболеваний печени птицы.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выращивание цыплят-бройлеров характеризуется высокой сосредоточенностью поголовья на птицефабриках и поточностью выполнения всех технологических процессов [9, 10].

Созданные условия зачастую сопровождается вредным воздействием комплекса факторов техногенного и иного характера, что приводит к существенному снижению уровня резистентности, сохранности и продуктивности птицы. Особенно остро данная проблема встает при выращивании молодняка.

Следует отметить, что при выращивании цыплят-бройлеров нередко используются антибактериальные препараты для лечения ряда заболеваний, что приводит к нарушению кишечного биоценоза, ослаблению иммунной системы. Кроме того, применение различного рода вакцин на протяжении всего периода содержания птицы оказывают дополнительную нагрузку на печень, что приводит к её поражению. Положение усугубляется наличием в кормах различных ксенобиотиков. Все эти факторы приводят к развитию токсической дистрофии печени у цыплят.

Устойчивость к антимикробным препаратам, которая развивается в микроорганизмах у животных, может быть передана патогенным бактериям, поражающим человека. В результате их применения возросла лекарственная устойчивость таких условно-патогенных микробов, как кишечная палочка, энтерококки, кампилобактерии, стафилококки [16, 19, 289].

Следует отметить, что распоряжением Правительства России номер 604-р от 30.03.2019 в рамках государственной Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации до 2030 года, с 2020 года запрещено применять ветеринарные противомикробные препараты не в лечебных целях. За нарушение этого запрета ожидается введение административной ответственности. Кроме того, с 2020 года должно регулироваться использование

противомикробных препаратов при изготовлении кормов (с соответствующими изменениями в существующем законодательстве).

Согласно описанию к документу, стратегия определяет государственную политику «по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам» [126].

Таким образом, актуальным направлением современных научных исследований является разработка и применение в рационах цыплят-бройлеров эффективных препаратов, которые будут использованы в качестве иммуномодуляторов, стимуляторов роста и гепатопротекторов, что приведёт к снижению применения антибиотиков в ветеринарии [138].

Необходимо отметить, что современное птицеводство ориентировано на использование естественных стимуляторов роста птицы для получения экологически безопасной продукции [127]. Такими стимуляторами являются витамины, ферменты, пробиотики, пребиотики, фитобиотики и др.

Поэтому большой теоретический и практический интерес представляет поиск препаратов, которые можно использовать в бройлерном птицеводстве для повышения продуктивности, сохранности, положительно влияющих на работу желудочно-кишечного тракта и печени птицы, и самое главное, безопасными для здоровья человека.

Многочисленными исследованиями показано, что препараты на основе полисахаридов проявляют иммуномодулирующее, антибактериальное, антиоксидантное, гиполипидемическое, гепатопротекторное, ранозаживляющее действие [32].

В связи с чем нами была изучена возможность использования в рационах цыплят-бройлеров пребиотиков гемива и распола, а также нового витаминно-ферментного комплекса витаферм в качестве препаратов, повышающих продуктивность и сохранность птицы, а также как средств, обладающих гепатопротекторным действием.

В последние годы выяснению роли свободнорадикального окисления (СРО) в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов в

лечении различных заболеваний уделяется повышенное внимание. Свободные радикалы (СР) образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и образующиеся при этом активные кислородные частицы вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Повреждающему действию СР противостоит эндогенная антиоксидантная система организма. Однако, при интенсивном образовании СР и при недостаточной активности антиоксидантной компенсирующей системы возникает окислительный стресс, который может явиться причиной многочисленных патологий. СРО является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей и вовлекается в патогенез многих заболеваний и прежде всего тех, которые сопровождаются нейродегенеративными процессами [70].

При патологии эндогенная антиоксидантная система не справляется с возникающими нарушениями и требуется поступление антиоксидантов извне. Однако, восполнение дисбаланса за счет природных антиоксидантов, например, витамина Е, который обладает мягким действием и быстро теряет свою эффективность при введении в организм, не может обеспечить полного лечебного эффекта. В сравнении с природными, синтетические антиоксиданты обладают значительно более выраженным и мощным антиокислительным действием [40].

В последнее время стала отчетливо проявляться тенденция широкого использования антигипоксантов и антиоксидантов, наряду с этиотропными средствами, при лечении разнообразных по природе заболеваний [45, 85]. Все большее внимание уделяется применению патогенетических препаратов, позволяющих корректировать наиболее важные отклонения в метаболизме тканей, которые происходят в ходе развития болезней [46, 135].

В соответствии с поставленной целью мы изучили фармако-токсикологические свойства витаферма на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах; определили острую и хроническую токсичность гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах; изучили гепатопротекторные свойства изучаемых препаратов на модели острого токсического гепатита на лабораторных животных; выявили физиологически и экономически обоснованные дозы гемива,

распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах и оценили их фармакологическую эффективность в качестве лечебно-профилактических средств при гепатозах сельскохозяйственной птицы; определили действие изучаемых препаратов на сохранность и продуктивность, морфологические и биохимические показатели крови, естественную резистентность организма, гистологические изменения внутренних органов; провели ветеринарно-санитарную и товарную оценку птицеводческой продукции, получаемую после применения изучаемых препаратов; экономически обосновали применение гемива, распола витаферма и гипоксена в рационах цыплят-бройлеров.

В результате проведённых исследований установлено, что по параметрам острой токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 витаферм можно отнести к веществам 4 класса – малоопасным. При изучении хронической токсичности установлено, что он в изучаемых дозах при длительном применении не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, морфологические и биохимические показатели крови лабораторных животных. Препарат также не обладает местнораздражающим и аллергизирующим действием, благодаря чему его можно давать животным на протяжении всего периода их выращивания без каких-либо ограничений.

При изучении острой токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах установлено, что изучаемые препараты не обладают токсическим действием, не оказывают негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы что позволяет согласно ГОСТ 12.1.007-76, отнести их к веществам 4 класса опасности – малоопасным.

При изучении субхронической токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах установлено, что 40-суточное применение изучаемых препаратов в терапевтической дозах и в дозах в 2 и 5 раз превышающих терапевтическую не оказывает отрицательного влияния на функцию жизненно важных органов и систем птицы, физиологические и биохимические показатели крови и не вызывает изменений структуры внутренних органов. что позволяет длительно применять препараты птице без ущерба для их организма.

Гепатопротекторные свойства гипоксена, гемива, распола и витаферма изучали на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах. Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно. Для лечения животных использовали гипоксен и гептран.

Поступление четырёххлористого углерода в организм крыс приводило к развитию цитолитического (повышение активности ферментов переаминирования в сыворотке крови), холестатического (повышение активности щелочной фосфатазы) синдрома. Всё это свидетельствует об усилении процессов перекисного окисления липидов и ослаблении функционирования антиоксидантной системы организма. Это обусловлено тем, что метаболизм четырёххлористого углерода происходит в эндоплазматической цепи и в микросомальной фракции гепатоцитов, что приводит к образованию радикала CCl_3 , что является пусковым звеном в механизме повреждающего действия яда. Образовавшиеся радикалы, взаимодействуя с липидами, стимулируют развитие перекисного окисления липидов и вызывают повреждение биологических мембран.

Цитолиз паренхимы печени сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов и мембран клеточных органоидов, при этом в циркулярное русло транспортируются ферменты цитоплазмы, митохондрий, лизосом.

Применение изучаемых препаратов остановило этот патологический процесс. Гепатопротекторное действие гипоксена, гемива, распола и витаферма проявлялось уменьшением нарушений функционального состояния печени (ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза находились в пределах физиологической нормы и их значения были достоверно ниже контроля, где крысам вводили четырёххлористый углерод). Таким образом, проведённые исследования показали, что изучаемые препараты обладает высоким гепатопротекторным действием.

Высокую гепатопротекторную эффективность гипоксена можно объяснить его антиоксидантными свойствами. Препарат, имея в своей структуре полимеризованный фенольный комплекс с включенной тиосульфатной группой, обладает высокой антирадикальной активностью и является антигипоксантом и антиоксидантом, который стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Защищает мембраны клеток и митохондрий от разрушительного воздействия свободных радикалов, образующихся в процессе ПОЛ. Антигипоксическое действие препарата происходит в результате проникновения молекул олигомера в митохондрии и воздействия на дыхательную цепь, т.к. его окислительно-восстановительный потенциал составляет более 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы. Непосредственно в митохондриях гипоксен поддерживает высокий уровень тканевого дыхания и поддерживает эффективность аэробных процессов в постгипоксическом периоде, что приводит к быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов (НАДФН₂, ФАДН).

Гепатопротекторный эффект гемива и распола можно объяснить наличием в их составе галактозы галактомананового типа, посредством которой эти пребиотики регулируют состав кишечной микрофлоры и способствуют росту и развитию в кишечнике цыплят-бройлеров таких полезных микроорганизмов, как лактобциллы и бифидобактерии. А так как заболевания печени очень часто связаны с дисбактериозом кишечника животных, то нормализуя работу желудочно-кишечного тракта, проявляется гепатопротекторный эффект изучаемых препаратов.

Нормализация микрофлоры толстого кишечника пребиотиками позволяет стимулировать синтез короткоцепочечных жирных кислот, что обеспечивает защиту организма от проникновения патогенов и токсинов в кровь, а также помогает предотвратить возникновение различных воспалительных процессов в печени.

Высокую гепатопротекторную эффективность витаферма можно объяснить наличием в его составе таких антиоксидантов, как жирорастворимые витамины,

аскорбиновая кислота, а также витамины группы В. Антиоксиданты и другие ингредиенты содержащиеся в препарате являются синергистами, которые действуют по универсальному механизму терапевтического эффекта гепатопротекторов.

Фармакологические свойства гипоксена начали изучать с выявления оптимальных доз препарата для цыплят-бройлеров. Изучали три дозы: 30,0, 60,0 и 120 мг/ кг массы тела. Препарат применяли с водой в течение 14 суток, начиная с 20-суточного возраста. При этом установлено, что наиболее высокие среднесуточные приросты также были у цыплят после применения максимальных доз препарата (на 6,5 и 6,9% выше контроля). В этих группах сохранность составила 100%.

Анализируя биохимический состав крови установлено, что после выпаивания гипоксена в сыворотке крови цыплят, где применялись максимальные дозы препарата (60,0 и 120 мг/ кг массы тела) уменьшилось количество билирубина на 21,2 и 22,3%; снизилась активность лактатдегидрогеназы – на 19,1 и 17,8%; уменьшилась активность ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 17,5 и 20,2%, аланинаминотрансферазы – на 21,9 и 20,6%, соответственно по сравнению с контролем. Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии максимальных доз гипоксена на функциональное состояние печени птицы.

При определении естественной резистентности установлено повышение фагоцитарная активность псевдоэозинофилов после выпаивания максимальных доз препарата – на 17,8 и 19,1% соответственно по сравнению с контролем.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют, что из всех изучаемых доз оптимальной, оказалась 60 мг/кг массы тела. Так как более высокая доза (120) не даёт существенного прироста массы птицы, а низкая доза (30 мг/кг) менее эффективна. Поэтому, оптимальной следует считать 60 мг/кг массы тела.

Лечебно-профилактическое действие гипоксена при гепатозах изучали при сравнении его с биофлавоноидным комплексом лиственницы. Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста при токсическом поражении печени гипоксен

применяли с водой из расчёта 60,0 мг/кг массы тела, биофлавоноидный комплекс лиственницы – с кормом в дозе 2,0 г/кг массы тела. Эксперимент продолжался в течение 14 дней.

В конце экспериментального периода после выпаивания гипоксена среднесуточные приросты цыплят-бройлеров превышали контрольные показатели на 4,5%, после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы – на 5,2%. Сохранность в обеих опытных группах составила 95,0 и 97,5% соответственно. Отмечено также улучшение клинического состояния птицы обеих опытных групп.

При анализе биохимического состава крови птицы после применения гипоксена установлено снижение билирубина на 25,2%, активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 14,8%, активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы снизилась на 15,7 и 12,1% соответственно по сравнению с контролем.

После скармливания биофлавоноидного комплекса лиственницы отмечалось снижение билирубина на 23,3%, уменьшение активности лактатдегидрогеназы на 10,6%, аспаратаминотрансферазы – на 14,2 и аланинаминотрансферазы – 13,4%. Снижение активности органоспецифических ферментов и билирубина в сыворотке крови птицы свидетельствует о высоком гепатопротекторном действии обоих изучаемых препаратов.

Гепатопротекторный эффект гипоксена можно объяснить тем, что изучаемый препарат относится к классу антиоксидантов, а также он обладает бивалентными свойствами. Препарат синтезирован, поэтому на порядок превышает природные антиоксиданты. Гипоксен, имея в своей структуре полимеризованный фенольный комплекс с включенной тиосульфатной группой, обладает высокой антирадикальной активностью и является антигипоксантом и антиоксидантом, который стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), защищает мембраны клеток и митохондрий от разрушительного воздействия свободных радикалов, образующихся в процессе ПОЛ.

В конце экспериментального периода после применения гипоксена

произошло увеличение бактерицидной активности сыворотки крови и фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 26,3 и 19,1% соответственно. После скармливания биофлавоноидного комплекса лиственницы бактерицидная активность сыворотки крови возросла на 24,2%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов повысилась на 22,5%.

Повышение факторов неспецифической защиты организма птицы можно объяснить механизмом действия изучаемых препаратов. Так гипоксен, за счет наличия тиосульфатной группы, оказывает выраженное антирадикальное и антиокислительное действие, способствует стимуляции работы иммунной системы. Биофлавоноидный комплекс лиственницы усиливает иммунитет за счёт повышения фагоцитарной активности псевдоэозинофилов и активации деятельности ретикулоэндотелиальной системы.

После убоя была проведена гистологическая оценка печени цыплят-бройлеров. При микроскопическом изучении срезов печени цыплят опытных групп после применения гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы выявлены гистоструктурные изменения по сравнению с контрольной группой. Архитектоника печени не нарушена, балочное строение просматривается. Гепатоциты с центрально расположенным ядром – округлой формы, имеются двуядерные. Таким образом, гистологические исследования подтвердили гепатопротекторное действие гипоксена и биофлавоноидного комплекса лиственницы и положительном их влиянии на восстановление функции гепатоцитов.

Изучаемые препараты можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам начиная с 20 суточного возраста на протяжении 14 дней для увеличения сохранности, продуктивности, а также в качестве гепатопротекторов при поражении печени.

При оценке фармакологического действия гемива и определения его оптимальных доз установлено, что после применения цыплятам-бройлерам разных доз препарата (0,2, 0,4 и 0,8 г/кг массы тела) установлено увеличение среднесуточных приростов птицы от максимальных доз (на 4,8% и 3,9% выше

контрольных показателей и повышение сохранности).

При изучении биохимических показателей крови у этих цыплят установлено достоверное по сравнению с контрольными показателями увеличение альбуминов в сыворотки крови (на 4,7 и 5,1%, повышение β -глобулинов на 6,4 и 7,1%, увеличение глюкозы на 17,2 и 15,4%, во всех случаях $p < 0,05$).

В конце экспериментального периода происходило увеличение некоторых факторов естественной резистентности организма: от максимальных доз препарата возросла фагоцитарная активность псевдоэозинофилов (на 34,3% и 29,1%) и бактерицидная активность сыворотки крови (на 22,4% и 20,6%).

В целом же исследования, проведённые с целью определения оптимальной дозы гемива для цыплят-бройлеров показали, что более высоким ростостимулирующим действием обладает гемив, применяемый животным в дозе 0,4 г/кг массы тела. После применения препарата в этой дозе увеличиваются среднесуточные приросты и сохранность цыплят-бройлеров, отмечается нормализация белкового и углеводного обмена в организме, повышается естественная резистентность. Следует отметить, что более высокая доза (0,8 г/кг) не даёт существенного прироста массы птицы, а низкая доза (0,2 г/кг) менее эффективна.

Лечебно-профилактическое действие гемива при гепатозах изучали при сравнении его с ветелактом и гептраном. В результате проведённых исследований установлено, что среднесуточные приросты птицы после применения гемива превышали контрольные показатели на 11,3 %, после выпаивания ветелакта и гептрана – 2,7 и 6,8% соответственно.

При изучении биохимических показателей крови установлено, что после применения гемива, ветелакта и гептрана произошло увеличение альбуминов на 5,6%, 5,1% и 5,3% и β -глобулинов – на 10,4%, 11% и 9,7%; снижение активности аспаргатаминотрансферазы – на 19,8, 24,7 и 19,2% и аланинаминотрансферазы – на 15,3, 13,9 и 16,1% соответственно по сравнению с контролем.

Изменение содержания глюкозы в сыворотке крови статистически

подтвердилось с контролем только после выпаивания гемива и ветелакта (на 15,9 и 18,5% в сторону повышения).

Отмечено также повышение бактерицидной активности сыворотки крови после применения гемива, ветелакта и гептрона на 20,4, 23,3 и 24,6% по сравнению с контрольными показателями.

Гепатопротекторный эффект пребиотиков (гемива и ветелакта) можно объяснить наличием полисахаридов в их составе, так как последние положительно влияют на состав кишечной микрофлоры и способствуют росту и развитию в кишечнике птицы лактобцилл и бифидобактерий. А так как заболевания печени очень часто связаны с дисбактериозом кишечника животных, то нормализуя работу желудочно-кишечного тракта, проявляется их гепатопротекторный эффект.

В конце экспериментального периода проведена гистологическая оценка печени цыплят-бройлеров. Гистоструктура печени контрольной группы свидетельствовала о белково-жировой дистрофии этого органа. В то время как все изучаемые препараты привели к полному восстановлению структуры печени, в результате чего признаков белково-жировой дистрофии обнаружено не было.

При гистологическом исследовании иммунокомпетентных органов установлено, что после применения гемива, ветелакта и гептрона морфофункциональное развитие фабрициевой сумки цыплят-бройлеров проходит интенсивнее, чем у цыплят контрольной группы, что свидетельствует о положительном влиянии изучаемых препаратов на этот орган. Таким образом происходит выраженное морфофункциональное развитие фабрициевой сумки.

Применение гемива, ветелакта и гептрона также оказало стимулирующее воздействие на ворсинки тонкого и толстого отдела кишечника птицы. Вероятно, этим же можно объяснить увеличение слоя крипт в тонком отделе кишечника как ответ на большее выделение желудочного сока.

На основании проведённых исследований можно сделать вывод, что изучаемые препараты способствуют увеличению среднесуточных приростов и сохранности птицы, повышению естественной резистентности организма. Снижение активности ферментов переаминирования в сыворотке крови

свидетельствует о терапевтическом действии гемива, ветелакта и гептрона при поражении печени.

При оценке фармакологического действия распола и определении его оптимальных доз установлено увеличение среднесуточных приростов птицы от максимальных доз (0,6 и 1,2 г / кг массы тела): на 7,7% и 7,0% выше контроля. В этих же группах была наиболее высокая сохранность и низкие затраты кома.

При анализе биохимического состава крови птицы установлено повышение уровня альбуминов у цыплят этих опытных групп на 8,5 и 8,7% соответственно по сравнению с контролем. В этих же группах увеличился уровень γ -глобулинов – на 12,1 и 13,0% и глюкозы – на 14,4 и 13,9% по сравнению с контролем.

В конце экспериментального периода отмечалось повышение бактерицидной активности сыворотки крови у цыплят этих опытных групп на 16,3 и 17,2% соответственно по сравнению с контрольными показателями.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии распола на организм птицы, при этом оптимальной дозой препарата следует считать 0,6 г/кг массы тела, так как более высокая доза (1,2 г/кг) не даёт существенного прироста массы птицы, а низкая доза менее эффективна.

Лечебно-профилактическое действие распола при гепатозах изучали при сравнении его с гемивом. В результате проведённых исследований установлено, что после применения распола и гемива произошло увеличение среднесуточных приростов птицы на 11,7 и 10,8% соответственно, уровень глюкозы в сыворотке крови повысился на 18,0 и 21,1%, активность аспаратаминотрансферазы снизилась на 14,0 и 12,9%, активность аланинаминотрансферазы уменьшилась на 17,1 и 19,3% соответственно по сравнению с контролем. Сохранность в этих группах составила 98,3%.

Данные изменения указывают на нормализацию работы печени.

В конце экспериментального периода после применения распола и гемива произошло достоверное увеличение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 21,4 и 16,4%, соответственно по сравнению с контролем.

При анализе гистоструктуры печени цыплят контрольной группы выявлена

белково-жировая дистрофия этого органа. При гистологической оценке печени птицы опытных групп после применения изучаемых препаратов установлено, что балочное строение не нарушено, гепатоциты не повреждены, что свидетельствует о гепатопротекторном действии распола и гемива.

При гистологической оценке фабрициевой сумки цыплят-бройлеров установлено, что после применения распола и гемива патологических изменений в этих органах не обнаружено. Следовательно, изучаемые препараты способствуют выраженному морфофункциональному развитию фабрициевой сумки, что приводит к повышению иммунитета и положительно влияет на функцию тонкого и толстого отдела кишечника птицы.

Морфологическая структура кишечника у цыплят, получавших распол и гемив сохраняла целостность. Цитоплазма эпителиоцитов была однородная, ядра овальной формы. Таким образом, применение распола и гемива оказало явно положительное влияние на тонкий и толстый отдел кишечника птицы, что свидетельствующее о повышении защитных свойств организма цыплят-бройлеров.

Фармакологическую эффективность витаферма начали изучать с выявления оптимальных доз препарата для цыплят-бройлеров (5,0, 10,0 и 15,0 г/кг корма). Препарат применяли дополнительно к рациону начиная с суточного возраста в течение 10 суток.

В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят всех опытных групп превышали контрольные показатели на 2,5, 4,1 и 4,5% соответственно.

Анализируя биохимический состав крови птицы установлено увеличение содержание альбуминов от доз 10,0 и 15,0 г/кг корма: на 6,8, и 7,5% по сравнению с контролем, что можно объяснить активизацией протеосинтеза в печени. Что касается β -глобулинов, то их уровень после применения максимальных доз витаферма возрос на 6,9 и 6,3% соответственно. Так как β -глобулины входят компоненты комплемента и иммуноглобулины, можно предположить, что изучаемый препарат способствует стимуляции иммунной системы организма.

Снижение активности аспаргатаминотрансферазы на 15,7 и % 16,5% от

применения максимальных доз витаферма свидетельствует о нормализации работы печени и сердечной мышцы птицы.

При изучении естественной резистентности цыплят после применения витаферма в дозах 10,0 и 15,0 г/кг корма установлено повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 17,8 и 15,9 % и увеличение бактерицидной активности сыворотки крови на 17,2, и 18,1% соответственно по сравнению с контролем.

Таким образом, применение витаферма цыплятам-бройлерам оказывает положительное влияние на биохимический состав крови птицы, способствует повышению сохранности, продуктивности и естественной резистентности. При этом оптимальной, как более эффективной следует считать дозу 10,0 г/кг корма.

Сравнительную эффективность действия витаферма и ларивитола на организм цыплят-бройлеров проводили на птице с признаками поражения печени.

В конце экспериментального периода после применения витаферма и ларивитола произошло повышение бактерицидной активности сыворотки крови на 17,6 и 16,4 % и фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 19,5 и 15,7% соответственно по сравнению с контрольными показателями.

Проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии витаферма и ларивитола на организм цыплят-бройлеров, что можно объяснить влиянием на функцию пищеварительной системы птицы.

При проведении ветеринарно-санитарной экспертизы мяса птицы после применения гемива, распола, витаферма и гипоксена установлено, что оно относится к доброкачественному продукту. При органолептической оценке установлен хороший товарный вид тушек и высокие вкусовые качества. При физико-химическом исследовании мяса птицы отмечено повышение в опытных группах протеина, белкового показателя качества и сухого вещества.

После применения изучаемых препаратов в различных дозах получаемая продукция не имела каких-либо отклонений от общепринятых норм.

Таким образом, гемив, распол, витаферм и гипоксен может использоваться в рационах сельскохозяйственной птицы без ограничений.

Производственные испытания подтвердили возможность использования гемива, распола, витаферма гипоксена в качестве лечебно-профилактических средств при гепатозах цыплят-бройлеров.

Предложены рекомендации по использованию гемива, распола витаферма и гипоксена в качестве гепатопротекторов в бройлерном птицеводстве.

ВЫВОДЫ

1. На лабораторных животных установлено, что по параметрам острой токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 витаферм относится к веществам 4 класса малоопасным. При изучении хронической токсичности установлено, что препарат в изучаемых дозах при длительном применении не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, морфологические и биохимические показатели крови белых крыс. Витаферм также не обладает местнораздражающим и алергизирующим действием.

2. При изучении острой токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах установлено, что изучаемые препараты не обладают токсическим действием, не оказывают негативного влияния на клиническое состояние и поведение птицы, не вызывают изменений структуры внутренних органов, что позволяет согласно ГОСТ 12.1.007-76, отнести их к веществам 4 класса опасности – малоопасным. При изучении субхронической токсичности гемива, распола, витаферма и гипоксена на цыплятах-бройлерах установлено, что 40-суточное применение изучаемых препаратов в терапевтической дозах и в дозах в 2 и 5 раз превышающих терапевтическую не оказывает отрицательного влияния на функцию жизненно важных органов и систем птицы, физиологические и биохимические показатели крови и не вызывает макроскопических изменений структуры внутренних органов.

3. Гемив, распол, витаферм и гипоксен, применяемые белым крысам на фоне токсического гепатита, вызванного четырёххлористым углеродом, оказывают гепатопротекторное действие, которое проявляется нормализацией

функционального состояния печени, что сопровождалось регенерацией органа, восстановлением функции гепатоцитов, снижением до физиологической нормы активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы, а также белка и глюкозы в сыворотке крови.

4. Оптимальной дозой гипоксена для цыплят-бройлеров является 60,0 мг/кг массы тела. После применения препарата среднесуточные приросты увеличиваются на 6,5%, количество билирубина в сыворотке крови уменьшается на 21,2%, активность лактатдегидрогеназы снижается на 19,1%, аспаратаминотрансферазы – на 17,5%, аланинаминотрансферазы – на 21,9%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов повышается на 17,8%.

5. Установлен лечебно-профилактический эффект гипоксена при гепатозах цыплят-бройлеров, который проявляется улучшением клинического состояния птицы. После применения гипоксена среднесуточные приросты цыплят-бройлеров увеличиваются на 4,5%, количество билирубина в сыворотке крови уменьшается на 25,2%, активность лактатдегидрогеназы снижается на 14,8%, аспаратаминотрансферазы – на 15,7%, аланинаминотрансферазы – на 12,1%, бактерицидная активность сыворотки крови повышается на 26,3%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов – на 19,1%.

6. Оптимальной дозой гемива для цыплят-бройлеров является 0,4 г/кг массы тела. После применения этого препарата среднесуточные приросты увеличиваются на 4,8%, количество альбуминов в сыворотке крови возрастает на 4,7%, β -глобулинов – на 6,4%, глюкозы – на 17,2%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов повышается на 34,3%, бактерицидная активность сыворотки крови – на 22,4%.

7. Установлен лечебно-профилактический эффект гемива при гепатозах цыплят-бройлеров, который проявляется улучшением клинического состояния птицы. При этом происходит увеличение среднесуточных приростов цыплят на 11,3%, отмечается повышение альбуминов в сыворотке крови – на 5,6%, β -глобулинов – на 10,4%, глюкозы – на 15,9%, снижение активности аспаратаминотрансферазы – на 19,8% и аланинаминотрансферазы – на 15,3%.

Происходит увеличение бактерицидной активности сыворотки крови – на 20,4% по сравнению с контролем.

8. Оптимальной дозой распола для цыплят-бройлеров является 0,6 г/кг массы тела. После применения изучаемого препарата среднесуточные приросты птицы увеличиваются на 7,7%, количество альбуминов в сыворотки крови возрастает на 8,5%, γ -глобулинов – на 12,1%, глюкозы – на 14,4%, бактерицидная активность сыворотки крови повышается на 16,3%.

9. Установлен лечебно-профилактический эффект распола при гепатозах цыплят-бройлеров, который проявляется улучшением клинического состояния птицы. При этом среднесуточные приросты птицы увеличиваются на 11,7%, уровень глюкозы в сыворотке крови повышается на 18,0%, активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы уменьшается на 14,0% и 17,1% соответственно по сравнению с контролем. Отмечается повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 21,4%.

10. Оптимальной дозой витаферма для цыплят-бройлеров является 10,0 г/кг корма. После применения препарата среднесуточные приросты увеличиваются на 4,1%, содержание альбуминов в сыворотке крови возрастает на 6,8%, β -глобулинов – на 6,9%, снижается активность аспаратаминотрансферазы на 15,7%, повышается фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 17,8% и бактерицидная активность сыворотки крови – на 17,2%.

11. При изучении гепатопротекторных свойств витаферма установлен лечебно-профилактический эффект препарата при гепатозах цыплят-бройлеров, который проявляется улучшением клинического состояния птицы. При этом среднесуточные приросты птицы увеличиваются на 5,0%, количество альбуминов в сыворотки крови возрастает на 6,2%, β -глобулинов – на 10,3%, активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы уменьшается на 16,1 и 20,9% соответственно по сравнению с контролем, бактерицидная активность сыворотки крови повышается на 17,6%, фагоцитарная активность псевдоэозинофилов – на 19,5%.

12. Гистоструктура печени цыплят-бройлеров после применения гемива, распола, витаферма и гипоксена характеризуется отсутствием признаков белково-жировой дистрофии, что свидетельствует об их гепатопротекторном действии и положительном влиянии на восстановление функции гепатоцитов; применение пребиотиков способствует выраженному морфофункциональному развитию фабрициевой сумки птицы и положительному влиянию на морфологическую структуру тонкого и толстого отделов кишечника, что свидетельствует о повышении защитных свойств организма цыплят-бройлеров.

13. При органолептическом исследовании мяса цыплят-бройлеров после применения гемива, распола, витаферма и гипоксена установлен хороший товарный вид тушек и высокие вкусовые качества мяса. При физико-химическом исследовании мышечной ткани установлено повышение протеина, увеличение белкового показателя качества, что вызывает повышение биологической ценности продукта.

14. Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам гипоксена в дозе 0,03 г/кг массы тела составляет 1,6 руб. на 1 руб. затрат; в дозе 0,06 г/кг массы тела – 1,9 руб. на 1 руб. затрат и в дозе 0,12 г/кг /кг массы тела – 1,8 руб. на 1 руб. затрат. Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам гемива в дозе 0,2 г/кг массы тела составляет 1,9 руб. на 1 руб. затрат; в дозе 0,4 г/кг массы тела – 3,8 руб. на 1 руб. затрат и в дозе 0,8 г/кг – 2,2 руб. на 1 руб. затрат. Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам распола в дозе 0,3 г/кг массы тела составляет 1,4 руб. на 1 руб. затрат; в дозе 0,6 г/кг массы тела – 3,2 руб. на 1 руб. затрат и в дозе 1,2 г/кг – 1,9 руб. на 1 руб. затрат. Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам витаферма в дозе 5,0 г/кг корма составляет 1,8 руб. на 1 руб. затрат; в дозе 10,0 г/кг корма – 2,0 руб. на 1 руб. затрат, в дозе 15,0 г/кг г/кг корма – 1,9 руб. на 1 руб. затрат, и в дозе 15,0 г/кг г/кг корма без применения антибиотиков – 2,1 руб. на 1 руб. затрат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для повышения сохранности, среднесуточных приростов и естественной резистентности рекомендуется применять цыплятам-бройлерам:

Пребиотики – с 8 суточного возраста в течение 10 дней с водой:

- гемив – в дозе 0,4 г г/кг массы тела
- распол – в дозе 0,6 г г/кг массы тела

Витаферм – с суточного возраста в течение 10 дней с кормом из расчёта 10,0 г г/кг корма в течение 10 дней.

В качестве лечебно-профилактических средств при гепатозах цыплят-бройлеров рекомендуется применять:

Гипоксен с водой из расчёта 60,0 мг/кг массы тела с 20 суточного возраста в течение 14 дней.

Пребиотики водой с 20-суточного возраста на протяжении 10 дней:

- гемив – в дозе 0,4 г г/кг массы тела
- распол – в дозе 0,6 г г/кг массы тела

Витаферм с кормом из расчёта 10,0 г/кг корма с 20-суточного возраста в течение 10 дней.

Результаты исследований могут быть использованы при создании новых фармакологических препаратов и кормовых добавок, нормализующих функцию печени кишечника, повышающих продуктивность, сохранность и неспецифическую резистентность организма сельскохозяйственной птицы.

Материалы диссертации внедрены ветеринарной службой КФХ «Покровская индейка» Белгородской области в систему лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы исследований включены в Методические рекомендации по применению цыплятам-бройлерам пребиотиков гемива и распола. Рассмотрены и одобрены на заседании Учёного Совета ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ

РАН, утверждены на секции «Зоотехния и ветеринария» отделения сельскохозяйственных наук РАН, Москва, 2020 г.; Методические рекомендации: Эффективность применения витаминно-ферментного комплекса «Витаферм» цыплятам-бройлерам». Рассмотрены и одобрены на заседании Учёного Совета ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, утверждены на секции «Зоотехнии и ветеринария» отделения сельскохозяйственных наук РАН, Москва, 07.10.2021, 2021 г.

Результаты исследований послужили основой для включения гемива, распола, витаферма и гипоксена в составление инструкций по их применению, а также будут использованы в учебном процессе профильных высших учебных заведений.

Результаты исследований подтверждены патентами Российской Федерации: № 2767620 от 18 марта 2022 г., № 2769522 от 18 марта 2022 г., № 2771755 от 11 мая 2022 г., № 2771756 от 11 мая 2022 г.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследований

Дальнейшие исследования, связанные с темой диссертационной работы, могут быть направлены на изучение фармакологической эффективности гемива, распола, витаферма и гипоксена в качестве лечебно-профилактического средств при гепатозах других видов сельскохозяйственных животных.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

- АДВ – активно действующее вещество
- ГГТ – гамма-глутамилтрансферазы
- ЛД₅₀ – доза препарата, вызывающая гибель 50 % животных
- ЛВП - липопротеины высокой плотности
- ЛНП - липопротеины низкой плотности
- ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности
- НД – нормативная документация
- НП – наставление по применению
- НПС – некрахмалистые полисахариды
- ПДК – предельно допустимые концентрации
- РАР – ретинальдегидредуктаза
- Рд – ретиноид
- РСБ - ретинол-связывающий белок
- РЭ – ретинилэфир
- ТУ – технические условия
- СРО – свободно-радикальное окисление
- СР – Свободные радикалы
- ХМ - хиломикроны.
- СОД – супероксиддисмутаза КТ – каталаза
- ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов
- ФАОС – физиологическая антиоксидантная система ЛПНП–
липопротеины низкой плотности
- АФК – активные формы кислорода
- СР – свободные радикалы
- ФОС – фруктоолисахариды
- ГОС – галактоолигосахариды

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимов Д. Мультиэнзимные композиции в нетрадиционных кормах / Д. Азимов, Е. Рыбина // Птицеводство. – 2009. - № 5. – С. 22-23.
2. Бабий, Н.В. Дигидрокверцетин - природный антиоксидант XXI века / Н.В. Бабий, Д.В. Пеков, И.В. Бибик // Хранение и переработка сельхозсырья. - 2009 - №7. - с.46-47.
3. Багно О.А. Фитобиотики в кормлении сельскохозяйственных животных / О.А. Багно, О.Н. Прохоров, С.А. Шевченко // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53. С. 587-697.
4. Баева А. А. Влияние ферментных препаратов на продуктивность и обмен веществ у цыплят-бройлеров/ А. А. Баева, И. Р. Тлецерук, З. Г. Дзидзоева// Вестник Майкопского государственного технологического университета. – 2011. - №3. – с. 30-33.
5. Балтина Л.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты и ее производных / Л.А. Балтина и др. // Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии. - Уфа, 1998.- С. 13-16.
6. Банников В. Органические кислоты для увеличения продуктивности птицы / В. Банников // Птицеводство. 2007. - № 3. - С. 40-41.
7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л.: Медицина, 1963. – 168 с.
8. Бессарабов Б.Ф. Влияние пробиотиков на рост и сохранность цыплят / Б.Ф. Бессарабов А. Крыканов, И. Мельникова и др. // Птицеводство.1996. № 1. с. 25.
9. Бобылева Г. А. Вступая в новый 2020 г. подводим итоги и определяем задачи на будущее / Г. А. Бобылева, В. В. Гуцин. -// Птица и птицепродукты. - 2020. - № 1. - С. 4-6.
10. Бобылева Г.А. Российское птицеводство: проблемы и перспективы развития в 2020 г / Г. А. Бобылева // Птица и птицепродукты. 2020. № 4. С. 9-14.

11. Бузаев Т. У. Повышение продуктивности и резистентности цыплят- бройлеров / Т.У Бузаев // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2015. - № 18. –с. 67-71
12. Бурлакова, Е.Б. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты / Е.Б. Бурлакова, С.Д. Варфоломеев, Г.Е. Заиков, С.С. Злотский, Д.Л. Рахманкулов, А.Е. Шилов.– Москва: «Химия», 2005. – 704.
13. Бурлакова, Е.Б. Роль токоферолов в пероксидном окислении биомембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашаков, Н.Г. Храпова // Биологические мембраны. – 1988, № 15 (2), 137-167.
14. Венгеровский А.И. 2000. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ. / А.И. Венгеровский // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум. – С. 228-231.
15. Вертинский К. И. Патологическая анатомия с-х. животных / К. И. Вертинский. М.: Колос, 1973. - С. 75 - 78.
16. Вечеркин А.С. Нерациональное использования антибиотиков в животноводстве / А.С. Вечеркин // Ветеринария. 2004. № 9. С. 7-9.
17. Власова С.Н. Моноксигеназная система печени при хроническом гепатите по данным антипиринового теста / С.Н. Власова, И.А. Переслечина, Е.И. Шабунина // Клиническая лабораторная диагностика. - 1993.-№ 4.-с.41-43.
18. Волостнова А.Н. Эффективность использования различных полиферментных препаратов при выращивании цыплят-бройлеров: специальность 06.02.08 «Кормопроизводство, кормление сельскохозяйственных животных и технология кормов»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата сельскохозяйственных наук / Волостнова Анна Николаевна; Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина – Ульяновск, 2012. -21 с.
19. Габисония Т. Чувствительность к антибиотикам разных штаммов стрептококков / Т. Габисония, М. Кереселидзе, Г. Мелашвили и др. // Птицеводство. – 2006. – №1. – С. 20.

20. Голушко О.Г. Ферменты в помощь телятам / О.Г. Голушко, В.Н. Заяц, М.А. Надаринская, М.В. Тарасенко // Ветеринария и кормление. – 2010. – № 3. – С. 30-31.
21. Гонский Я.И. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита / Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 1996. – № 2. – С. 43–45
22. Горбач А.А. Использование иммуностимуляторов для исключения антибиотиков в бройлерном птицеводстве / А.А. Горбач, Л.В. Резниченко, А.А. Резниченко // / Ветеринария и кормление – 2018. - № 4. – С. 45-48.
23. Горнеев А. Снижение стоимости комбикормов с помощью протеазы / Горнеев А.// Птицеводство. – 2013. – № 2. – с. 31-32
24. ГОСТ 31931-2012. Мясо птицы. Методы гистологического и микроскопического анализа. Межгосударственный стандарт: издание официальное: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 июля 2013 г. № 452-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31931—2012 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2014 г. – Москва : Стандартинформ, 2019
25. ГОСТ 31796-2012. Мясо и мясные продукты. Ускоренный гистологический метод определения структурных компонентов состава. Межгосударственный стандарт: издание официальное: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. № 1768-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31796—2012 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2013 г. - Москва : Стандартинформ, 2019
26. ГОСТ 31962-2013. Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части). Технические условия. Межгосударственный стандарт: издание официальное: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 июля 2013 г. № 453-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31962—2013 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2014 г. - - Москва : Стандартинформ, 2016.

27. ГОСТ 31470-2012 Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований. Межгосударственный стандарт: издание официальное: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 19 ноября 2012 г. № 938-ст введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2013 г. - Москва : Стандартиформ, 2013
28. ГОСТ Р 51944 – 2002 Мясо птицы. Методы определения органолептических показателей, температуры и массы. Технические условия. Межгосударственный стандарт: издание официальное: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 3 октября 2002 г. № 364-ст. - Москва : Стандартиформ, 2006
29. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Межгосударственный стандарт: издание официальное: УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 10.03.76 № 579. - - Москва : Стандартиформ, 2007.
30. Дежаткина С.В. Каротинпрепараты водно-дисперстной формы как ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2011. - № 206. - С. 172-178.
31. Дорожкин В. Метаболизм бета-каротина / В. Дорожкин, Л. Резниченко // Птицеводство. - 2004. - № 3. - С. 6-7.
32. Дорожкин В.И. Эффективность действия пребиотика гемив на организм цыплят-бройлеров / В.И. Дорожкин, А.А. Резниченко, Л.В. Резниченко С.Н. Водяницкая // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, ветеринарно-санитарного контроля и биологической безопасности сельскохозяйственной продукции» под девизом «Здоровое животное – безопасная пища – здоровый человек». Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии» – 2021. № 2 (38). – С 195-200.
33. Дорофейчук В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим

- методом /В. Г. Дорофейчук //Лабораторное дело. – 1968. - № 1. – С. 28-30.
- 34.Егоров И. Роль ферментных препаратов в повышении эффективности комбикормов, содержащих трудногидролизуемые компоненты/ И. Егоров, А. Егоров// Птицефабрика. – 2009. – № 4. – с. 16-38.
- 35.Егоров И. Универсальный фермент в рационе бройлеров/ И. Егоров, Е. Андриянова, Д. Блажинкас// Комбикорма. -2011. -№5. – с. 67-68
- 36.Егоров И. Применение мультиэнзимной композиции Вилзим при выращивании цыплят-бройлеров / И. Егоров, Е. Андриянова, Л. Присяжная Д. Блажинкас, Г. Бутейкис // Птицеводство. – 2011. - №8. – С. 11- 15
- 37.Егоров И. Ферментные препараты компании «Даниско» в комбикормах для цыплят-бройлеров/ И. Егоров, Т. Егорова, Б. Розанов и др. // Птицеводство. – 2012. – № 4. – с. 9–13.
- 38.Егоров И.А. Современные подходы к кормлению птицы / И.А. Егоров // Птицеводство. – 2014. – № 4. – с.11-16.
- 39.Ежков В.О. Особенности нарушения обмена веществ у кур в условиях промышленного птицеводства / В.О. Ежков / Материалы Международной Научной Конференции по патофизиологии животных. – СПб.,2006. – С. 57-58.
- 40.Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и её фармакологической коррекции / Зарубина И.В. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.— 2011.— Т. 9, № 3.— С. 3
- 41.Ильяшенко А. Природные антиоксиданты в кормлении птиц / А. Ильяшенко // Корма и кормовые добавки. - 2016. - № 3. - С. 36-38
- 42.Казачкова Н.М. Альтернатива антибиотикотерапии в животноводстве – применение лекарственных растений / Казачкова Н.М., Ишбулатова С.Р., Дускаев Г.К. // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №4- С. 3.
- 43.Камалиев А.Р. Ветеринарно-санитарная оценка качества мяса кроликов после применения полисахаридного препарата «Гемив»/ А.Р. Камалиев, Р.А. Асрутдинова, М.Г. Сагитова, Л.Ф. Якупова, Ф.Ф. Сунагатов// Материалы международной научной конференции «Актуальные вопросы зоотехнии и ветеринарной медицины: опыт, проблемы и пути их решения», посвященной 85-

летию зоотехнического образования в Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана, т.223 (3), Казань, 2015, С.87-90.

- 44.Карпуть И.М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка / И.М. Карпуть. – Минск: Ураджай, 1993. – 288 с.
- 45.Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом / Катикова О.Ю. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. - Т.65, №5. - 53-56.
- 46.Климкина Е.И. Гепато- и гастропротекторные свойства гипоксена / Климкина Е.И., Новиков В.Е., Лосенкова С.О., Пономарева А.О. // Бюллетень сибирской медицины.— 2006.— С. 98–100
- 47.Бессарабов Б. Ф. Клинические и лабораторные методы исследования сельскохозяйственной птицы при незаразных болезнях / Б. Ф. Бессарабов и др // - М. : ЗооВетКнига. - 2015. - 3
- 48.Колесниченко С.П. Эффективность использования карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров / С.П. Колесниченко, Н.Г. Савушкина, С.Б. Носков, С.В. Наумова, Я.П. Масалькина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань, 2017. - Т.232 (4). – С. 85-88.
- 49.Коломиец С.Н. Влияние кормового подкислителя на показатели роста и развития цыплят-бройлеров кросса "Росс-308" / Коломиец С.Н., Харитонова Д.И. // Птица и птицепродукты. №3. 2021. С.26-28.
- 50.Кононенко С.И. Эффективность использования ферментных препаратов в комбикормах для свиней / С.И. Кононенко // Проблемы биологии продуктивных животных. - 2009. - № 1. - С. 86-91.
- 51.Кононенко С.И. Влияние ферментных препаратов на продуктивность / Кононенко С.И. // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. - №87. С – 52. 52 52. .Котарев В.И. Влияние пробиотиков «Профорт» и «Заслон 2+» на структурную организацию тонкого отдела кишечника бройлеров кросса Рос 308 и несушек породы чешский доминант / Котарев В.И., Паршин П. А., Рыпула К., Михайлов Е.

- В., Чаплыгина Ю. А., Шабунин Б.В., Курчаева Е.Е. // Ветеринарный фармакологический вестник. 2020. № 3 (12). С.46-52.
52. Котарев В.И. Влияние пробиотиков «Профорт» и «Заслон 2+» на структурную организацию тонкого отдела кишечника бройлеров кросса Рос 308 и несушек породы чешский доминант / Котарев В.И., Паршин П. А., Рыпула К., Михайлов Е. В., Чаплыгина Ю. А., Шабунин Б.В., Курчаева Е.Е. // Ветеринарный фармакологический вестник. 2020. № 3 (12). С.46-52.
53. Котарев В.И. Влияние пробиотической добавки «профорт» на показатели развития внутренних органов молодняка кур-несушек / Котарев В.И., Денисенко Л.И. // ВГАВМ, т. 56, выпуск 4, 2020 г. С. 35-38.
54. Кудрин А. В Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. - М. : ГЭОТАР Медиа, 2007. - 544 с.
55. Кузьмина В. Ферменты – неотъемлемая часть рационов / В. Кузьмина // Птицефабрика. – 2005. – № 4. – С. 22-24.
56. Кузьминова Е. В. Перспективы расширения спектра применения гепатопротекторов в ветеринарии /Е. В. Кузьминова, М. П. Семенов, Е. А. Старикова, Е. В. Тяпкина, А. В. Ферсунин // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета - 2014. - № 102. С. – 787-797.
57. Кузьминова Е. В. Применение антиоксидантов в птицеводстве / Е. В. Кузьминова, М. П. Семенов, Т. И. Ермакова // В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях. Международная научно-практическая конференция, посвященная 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. - 2006. С. - 299–302.
58. Кундышев П. Способы повышения эффективности птицеводства / П. Кундышев, М. Ландшафт, А. Кузнецов // Птицеводство. – 2013. – № 6.– С. 19-22.
59. Куприянов С. В. Использование премикса и ферментного препарата в кормлении молодняка мясных свиней / С.В. Куприянов, Б.Т. Абилов // Зоотехния. 2007. - № 11. - С. 15-17.
60. Лазарева Н. Фермент Пшеница ZY®200 в рационах бройлеров / Н. Лазарева

// Птицеводство. – 2007. – № 5. – С. 41.

61. Ланцева Н.Н. Влияние функциональных свойств пробиотиков и фитобиотиков на показатели продуктивности цыплят-бройлеров / Н.Н. Ланцева, А.Е. Мартыщенко, А.Н. Швыдков // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 2-7. - С. 1417-1423.
62. Ленкова Т.Н. Использование ферментных препаратов в комбикормах, содержащих нетрадиционные компоненты / Т.Н. Ленкова // Сборник научных трудов ВНИТИП / РАСХН. МНТЦ «Племптица». - Сергиев Посад: ВНИТИП. - 2005. – Т.80. – С. 120-136.
63. Ленкова Т. Мультиэнзимные композиции в комбикормах, содержащих нетрадиционные компоненты / Т. Ленкова // Птица птицепродукты. – 2007 - № 2. - С. 46-49.
64. Ленкова Т. Использование ЦеллоЛюкса-Ф экономически выгодно / Т. Ленкова, В. Курманаева // Птицеводство. – 2013. – № 1. – С. 28- 29.
65. Любина Е.Н. А-витаминная обеспеченность свиней при разном уровне бета-каротина в рационах /Е.Н. Любина, Е.М. Романова. Материалы Международной научно-практической конференции «Молодежь и наука XXI века» Ч.1. - Ульяновск. - 2006. - С. 292-295.
66. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение комплексной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. С. 3-14.
67. Манохин А.А. Влияние витаминно-ферментных препаратов на физиологическое состояние поросят / А.А. Манохин, Л.В. Резниченко, В.Н. Карайцев // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань. - 2017, Т 232 (IV) – С. 108-112.
68. Манохин А.А. Влияние витаминно-ферментного комплекса на качество мяса свиней /А.А. Манохин, Л.В. Резниченко, С.Б. Носков // Инновации в АПК: проблемы и перспективы. – № 4 (16) – Белгород, 2017. – С 130-134.
69. Манукян В.А. Применение ферментативного пробиотика в кормлении

- цыплят-бройлеров/ В. А. Манукян, Э. Д. Джавадов, Г. Ю. Лаптев, И. Н. Никонов, Н. И. Новиков, Л. А. Ильина// Птица и птицепродукты. -2013. -№5.
70. Манухина Е.Б. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. // Вестник РАМН.— 2007.— № 2.— С. 25–34
71. Маслин Д. Ферменты – биологические катализаторы / Д. Маслин // Комбикорма. – 2005. – № 3. – С. 60.
72. Маслов М Оллзайм Вегпро и Евротиокс Плюс сухой в кормлении уток / М. Маслов, Н. Бухгалтер, Е. Волкова, О. Ежова // Птицеводство. – 2010. – № 6. – С. 21-22.
73. Медведев Ю.В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю.В. Медведев, А.Д. Толстой – М.; ООО «Терра–Календер и Промоушен». - 2000. - 232с.
74. Методика определения экономической эффективности использования в сельском хозяйстве результатов научно-исследовательских и опытно- конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений / ВАСХНИЛ. – М.: ВАСХНИЛ, 1982. – 155 с.
75. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии, одобренных секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН (1998).
76. Мерков А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Л.: Медицина. - 1974. – 383 с.
77. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: Руководство/Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова // М.: Медицина. - 1996.- 544 с
78. Мусиенко В.В. Влияние фитобиотиков на организм цыплят-бойлеров / В.В. Мусиенко, Л.В. Резниченко, Е.Н. Рябцева, А.Н. Косов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань. - 2020. – Т 244 (4) С. 129-133.
79. Мухина Н.В. Корма и биологические кормовые добавки для животных / Н.В. Мухина // М.: Колос. – 2008. - 271 с.

80. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами: специальность 14.00.16 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / - Челябинск. - 1998. С 46 - 81.
81. Накусов Тамерлан Тамерланович Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободно-радикальные процессы в разных тканях крыс, подвергнутых гипоксической гипоксии: специальность 03.01.04 «Биохимия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Накусов Тамерлан Тамерланович ; Ставропольский государственный университет. - Ростов-на-Дону, 2009. С 161
82. Некрасов Р. Повышение продуктивного действия комбикормов для откормочных свиней за счет ввода фермента / Р. Некрасов, Н. Анисова, М. Чабаев, М. Силин // Главный зоотехник. – 2013. – № 5. – С. 9-13.
83. Нигоев О. Продуктивное действие ферментных препаратов отечественного производства в комбикормах для цыплят-бройлеров / О. Нигоев, Л. Скворцова // Птицефабрика. – 2006. – № 11. – С. 9-10.
84. Никитина В.С. Аккумуляция флавоноидов и аминокислот в надземных органах *Lespedeza bicolor* Turch. / В.С. Никитина, Е.В. Кучеров, Г.Х. Галимова, Г.В. Шендель // Раст. ресурсы. - 2000. - Т.36, Вып.2. - С. 96-103.
85. Никитина В.С. Антиокислительная активность экстрактов флавоноидов из листьев *Rubus idaeus* L. и *Rubus caesius* L / В.С. Никитина, Г.В. Шендель, А.Я. Герчиков, Н.Б. Ефименко // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: Тр. III Междунар. симп., - Т.3.- М.- Пущино, 1999.-С. 118-120.
86. Николаев СМ. Растительные и лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Новосибирск: Наука. -1992.-С. 155.
87. Новиков В.Е. Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Экспериментальная и клиническая фармакология.— 2010.— № 5.— С. 15–18.
88. Ноздрин В.И. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А / В.И.

- Ноздрин, В.М. Земсков, Ю.Т. Волков. - М.: Изд. ЗА-ОФНПП, «Ретиноиды», 2004. – С. 9.
89. Околелова Т.М. Корма и ферменты / Т. М. Околелова, А. В. Кулаков, С. А. Молоскин, Д. М. Грачев. – Сергиев Посад : Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства, 2001. – С - 112 с.
90. Остапчук П. С. Роль антиоксидантов и использование их в животноводстве и птицеводстве (обзор) / П. С. Остапчук, Д. В. Зубоченко, Т. А. Куевда // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 103-117.
91. Панина Е. В. Изменение гистологической структуры железистого отдела желудка бройлеров под влиянием ферментных и витаминных кормовых добавок / Е. В. Панина, А. Э. Семак, П. А. Мамонтов // Устойчивое развитие АПК: рациональное природопользование и инновации : Материалы Международной заочной научно-практической конференции, Петрозаводск, 17 мая 2011 года. – Петрозаводск: Петрозаводский государственный университет, 2011. – С. 123-125.
92. Петенко, А. И. Перспективы использования пробиотиков на основе молочнокислых и пропионовокислых микроорганизмов в перепеловодстве / А. И. Петенко, Ю. А. Лысенко, И. А. Петенко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 43. – С. 66-71.
93. Пирс Д. Ферменты в кормлении птицы / Д. Пирс // Птицефабрика. – 2006. – № 1. – С. 31-36.
94. Плесовских Н.Ю. Использование ферментных препаратов в пшенично-ячменных кормосмесях при выращивании цыплят – бройлеров: специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» диссертация на соискание ученой степени кандидата сельскохозяйственных наук / Плесовских Н.Ю. – Омск, 1999. –С. 16
95. Плохинский Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский– М.: Изд-во Московского университета, 1987. – 367 с
96. Подчалимов М.И. Эффективность использования разных пробиотиков и пребиотиков в кормлении цыплят-бройлеров /М.И. Подчалимов, Е.М. Грибанова

// Птицеводство. -2012. - №8. - С.25-28.

97. Пономаренко Ю.А. Питательные и антипитательные вещества в кормах / Пономаренко Ю.А // Минск. - 2007. - 947 с.
98. Пономаренко Ю. А. Комбикорма, корма, кормовые добавки, биологически активные вещества, рационы, качество, безопасность / Ю. А. Пономаренко, В. И. Фисинин, И. А. Егоров ; Российская академия наук. – Минск - Москва: Белстан, 2020.
99. Пономаренко, Ю. Фекорд-2004 для кур-несушек/ Ю. Пономаренко // Птицеводство. – 2007. – № 7. – С. 23-24.
100. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 мая 2020 г. № 782 О внесении изменений в Федеральную научно-техническую программу развития сельского хозяйства на 2017-2025 годы. Подпрограмма «Создание отечественного конкурентоспособного кросса мясных кур в целях получения бройлеров» // URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74111282/> (дата обращения: 15.10.2020).
101. Применение гипоксена в общеклинической практике // Методически рекомендации, Москва, 2006. URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=3704> (дата обращения: 08.04.12).
102. Правила ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно- санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов. – М., 2000. – 140 с.
103. Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения клинического исследования, лекарственного препарата, для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения. – Москва., 2018. – 38 с
104. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков.— М.; Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004.— 590 с.
105. Просекова Е.А Использование различных пробиотиков в птицеводстве /

Просекова Е.А., Панов В.П. // Зоотехния. 2014. № 12. С. 21–22.

106. Просекова Е.А. Влияние энтеросгеля на рост и гистоструктуру кишечника бройлеров / Просекова Е.А., Панов В.П., Семак А.Э., Золотова А.В. // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2015. № 3. С. 65–74.
107. Резниченко Л. В. Применение новых витаминно-ферментных комплексов в животноводстве / Л. В. Резниченко, А. А. Манохин, Н. Г. Савушкина // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора Кабыша Андрея Александровича : Сборник научных трудов, Троицк, 19 мая 2017 года. – Троицк: Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2017. – С. 344-350.
108. Резниченко Л.В. Влияние гипоксена на гистологические изменения в печени белых крыс при использовании модели токсического гепатита/ Л.В. Резниченко, А.А. Резниченко, Е.Н. Рябцева, А.В. Косов // Международный вестник ветеринарии. – Санкт-Петербург, 2020. – № 4 – С. 175-180 .
109. Резниченко А.А. Изучение гепатопротекторных свойств гипоксена на модели экспериментального токсического гепатита белых крыс / А.А. Резниченко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань, 2021. – Т 245 (1). – С. 160-164.
110. Резниченко А.А. Эффективность использования пребиотиков в бройлерном птицеводстве / А.А. Резниченко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань, 2019. - том 238 (II). – С. 167-170
111. Савушкина Н.Г. Применение витаминно-ферментных комплексов в бройлерном птицеводстве / Н.Г. Савушкина, Л.В. Резниченко // Н. Г. Савушкина, Л.В., Резниченко // Материалы XXI Международной научно-производственной конференции «Проблемы и решения современной аграрной экономики». – Белгород, 2017 – Том 1. – С 264-266.
112. Салеева И. Нутрикем – ферментный комплекс на фосфолипидной основе / И. Салеева // Птицеводство. – 2007. – № 6. – С. 58.

113. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / И. В. Саноцкий. – М.: Медицина, 1970. – 316 с.
114. Святковский, А.В. Перспектив применения полифенольных антигипоксантов в ветеринарии //А.В. Святковский // Тез. конф. «X Балтийский форум ветеринарной медицины и продовольственной безопасности 2014» - СПб. - 2014. - С. 176-177.
115. Святковский А.В. Влияние антиоксиданта полифенольной природы на продуктивность птицы / А.В. Святковский, И.Д. Ещенко // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики болезней животных и птиц. - 2010. - С. 393-395.
116. Сергеева Е.О. Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: специальность 14.00.25 « Фармакология, клиническая фармакология» : диссертация на соискание кандидата фармакологических наук / Сергеева Елена Олеговна; Пятигорск, 2007.- 202с.
117. Сидорова М.В Влияние пробиотиков разного происхождения на гистоструктуру стенки двенадцатиперстной кишки у бройлеровм/ Сидорова М.В., Менькин В.К., Панов В.П., Просекова Е.А. // В сборнике: Актуальные проблемы биологии в животноводстве Материалы IV Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика РАСХН Н.А. Шманенкова. 2006. С. 328–329.
118. Сидоров И.В Роль биооксидантов в обменных процессах в организме животных / И. В. Сидоров., Н.А. Костромитинов, Е.М. Уколова // Ветеринария, №12, 2003, с.42-45.
119. Сеницын А. П Активность ферментных препаратов - важнейший критерий их свойств/ А. П. Сеницын, О. А. Сеницына, Е. Г. Кондратьева, А. Ю. Плохов// Птицеводство. – 2014. – № 12.– с. 36-40.
120. Скакун Н.П. Сравнительная эффективность растительных флавоноидных препаратов при остром поражении печени / Н.П. Скакун, И.П. Мосейчас // Фармакология и токсикология. - 1991. - № 26. -С.120-123.

121. Скворцова Л. Н Влияние фитазосодержащего и лактулозосодержащего препаратов на изменение микрофлоры пищеварительного тракта цыплят-бройлеров / Скворцова Л. Н // Ветеринария Кубани. -2011. -№ 6.
122. Скворцова Л. Н Использование пребиотиков при выращивании цыплят-бройлеров / Л. Н. Скворцова // Доклады РАХСН. 2010. - № 3. - С. 38- 40.
123. Супрунов Д. Обогащение комбикормов ферментным комплексом для цыплят-бройлеров / Д. Супрунов // Комбикорма. - 2002. - № 1. - С. 47- 48.
124. Сычева О.В От безопасности молока- сырья - к безопасности молочных продуктов / Сычева О.В., Веселова М.В., Кононова Л.В. // Формирование и развитие сельскохозяйственной науки в XXI веке: сборник научных статей. Сост. Щербаков Н.А. Солёное Займище: ФГБНУ «ПНИИАЗ», 2016. С. 555-558.
125. Тараховский Ю.С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрасилов, Е.Н. Музафаров // Пушино: Synchronobook. – 2013. – 310с
126. Указ Президента Российской Федерации от 31.12.2015 г. № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».
127. Фисинин В.И. Динамика российского экспорта птицепродукции в 2016-2020 гг / Фисинин В.И. // Мировое и российское птицеводство: состояние, динамика развития, инновационные перспективы: материалы XX междунар. конф. Сергиев Посад, 2020. С. 183-186.
128. Фисинин В.И Инновационные направления промышленного птицеводства / Фисинин В.И // Птицепром. 2011. - № 2. - С. 14-23.
129. Фисинин В.И Первые дни жизни цыплят: от защиты от стрессов к эффективной адаптации / В. Фисинин, П. Сурай // Птицеводство. – 2012. – № 2. – С. 11-15.
130. Фисинин В.И., Буяров В.С., Буяров А.В., Шуметов В.Г Мясное птицеводство в регионах России: современное состояние и перспективы инновационного развития / Фисинин В.И., Буяров В.С., Буяров А.В., Шуметов В.Г // Аграрная наука. – 2018. – №2. – 30-38.
131. Фисинин В.И. Мировое и российское птицеводство: реалии и вызовы будущего: монография. М.: Хлебпродинформ, 2019. – 470 с.

132. Фисинин В.И. Получение продукции птицеводства без антибиотиков с использованием перспективных программ кормления на основе пробиотических препаратов / Фисинин В.И., Егоров И.А., Лаптев Г.Ю., Ленкова Т.Н., Никонов И.Н., Ильина Л.А., Манукян В.А., Грозина А.А., Егорова Т.А., Новикова Н.И., Ёылдырым Е.А // Вопросы питания, 2017. – Т. 86. – № 6. – С. 114-124.
133. Хамицаева З.С. Хозяйственно-биологические особенности цыплят- бройлеров при использовании в их рационах ферментных препаратов и фосфолипидов: специальность 06.02.10 «Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства» автореферат диссертации на соискание кандидата сельскохозяйственных наук. - Владикавказ. - 2010. - с. 22.
134. Чегодаев В. Ферменты отечественного производства в рационах птицы / В. Чегодаев, О. Мерзлякова, Г. Жданкова// Комбикорма. - 2004. - №3. - с. 60- 61.
135. Шабанов П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н // ред. А.Б. Белевитин.— Спб.: Информ-Навигатор, 2010.— с. 912
136. Швыдков А. Н. Исследование ферментативных свойств кормовых добавок/ А. Н. Швыдков, А. Е. Мартышенко, Н. Н. Ланцева, В. П. Чебаков, Л. А. Кобцева// Успехи современного естествознания. Сельскохозяйственные науки. – 2014. - №11. – с. 49-53.
137. Швыдков А.Н. Использование пробиотиков в бройлерном птицеводстве/ Швыдков А.Н., Килин Р.Ю. и др.// Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2013. - №2. – с. 40– 47
138. Ёылдырым Е.А., Ильина Л.А., Тюрина Д.Г., Дубровин А.В., Филиппова В.А., Новикова Н.И., Большаков В.Н., Лаптев Г.Ю. Чем заменить антибиотики в птицеводстве? / Ёылдырым Е.А., Ильина Л.А., Тюрина Д.Г., Дубровин А.В., Филиппова В.А., Новикова Н.И., Большаков В.Н., Лаптев Г.Ю // Птицеводство. - №9. - 2020. – с. 41-46.
139. Abdelqader A Effects of dietary Bacillus subtilis and inulin supplementation on performance, eggshell quality, intestinal morphology and microflora composition of laying hens in the late phase of production. / Abdelqader A, Al-Fataftah AR, Das G. //

Anim Feed Sci Technol 2013; 179:103–11.

140. Abdelqader A Effects of dietary probiotic inclusion on performance, eggshell quality, cecal microflora composition, and tibia traits of laying hens in the late phase of production. / Abdelqader A, Irshaid R, Al-Fataftah AR. // Trop Anim Health Prod 2013; 45:1017–24.
141. Abd El-Hamid Ael Laying performance, digestibility and plasma hormones in laying hens exposed to chronic heat stress as affected by betaine, vitamin c, and/or vitamin e supplementation. / Abd El-Hamid Ael, H., Abedalla, A.A., Berika, M.A., Al-Harhi, M.A., Kucuk, O., et al. // Springerplus 5:1619. – 2016
142. Horn T. L Acute hepatotoxicant exposure in-duces TNFR-mediated hepatic injury and cytokine/apoptotic gene expre-tion/ Horn T. L., O'Brien T. D., Schook L. B., Rutherford M. S. / Toxicol. Sci. -2000. -V. 54, № 1. -P. 262-273.
143. Bernardo T. M. Ascariasis, respiratory diseases and production indices in selected PrinceEdward Island swine herds/ T. M. Bernardo et al.// Can. J. Vet. Res.- 1990.- Vol. 54, № 2 - P. 267-273.
144. Akagul A. and M. Kivanc Inhibitory effects of selected Turkish spices and oregano compounds on some food-borne fungi. / Akagul A. and M. Kivanc // Intl. J. Food Microbiology 6:264-268. -1988
145. Akşit M Effects of cold temperature and vitamin E supplementation on oxidative stress, Troponin-T level, and other ascites-related traits in broilers. / Akşit, M., Altan, Ö., Karul, A. B., Balkaya, M., and Özdemir, D // Archiv Fur Geflugelkunde. 72, 221–230. – 2008
146. Alagawany M The use of probiotics as eco-friendly alternatives for antibiotics in poultry nutrition. / Alagawany M, Abd El-Hack ME, Farag MR, Sachan S, Karthik K, Dhama K. // Environ Sci Pollut Res 2018; 25:10611–8.
147. Alkhalf A Influence of probiotic supplementation on blood parameters and growth performance in broiler chickens. / Alkhalf A, Alhaj M, Al-homidan I. // Saudi J Bio Sci 2010; 17:219–25.
148. Aleo E. A novel cyt-H₂O₂ chemiluminescenes assay for measuring the reducing/antioxidant capacity on hydrophilic and lipophilic antioxidants and biological

- samples. / Aleo E., Ricci R., Passi S., Cataudella S. // Progress in Nutrition. 2005;(3):154-182. URL: <https://www.researchgate.net/publication/285756435>.
149. Ammerman E. Broiler response to the addition of dietary fructooligosaccharides. / Ammerman, E., C. Quarles and P. Twining. // Poult. Sci. 67:46(Suppl. 1) (Abstract).
- Ballou, C.E. 1970. A study of the immunochemistry of three yeast mannans. J. Biol. Chem. 245:1197- 1203. - 1988.
150. Angelakis E. Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. Microb Pathog 2017; 106:162–70.
151. Annison, G. Enzymes in poultry diets / G. Annison, M. Choct // Proceedings of the its Symposium on Enzymes in Animal Nutrition. - Switzerland, 1993. – P. 61-68.
152. Armitage D.B Natural antioxidants as a component of an egg albumen film in the reduction of lipid oxidation in Cooked and Uncooked Poultry. / Armitage D.B., Hettiarachchy N.S., Monsoor M.A. // J Food Sci. 2006;(67):631-634.
153. Arora M Regulatory categories of probiotics across the globe: A review representing existing and recommended categorization. / Arora M, Baldi A. // Indian J Med Microbiol 2015; 33:S2–S10.
154. Aydelotte, M. B Vitamin A deficiency in chickens. Br. J. Nutri. 17:21. doi: 10.1079/BJN19630021. – 1963
155. Bajagai YS Animal production and health div probiotics In: Animal nutrition: production, impact and regulation / Bajagai YS, Klieve AV, Dart PJ, Bryden WL. // Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2016.
156. Bai SP Effects of probiotic-supplemented diets on growth performance and intestinal immune characteristics of broiler chickens. / Bai SP, Wu AM, Ding XM, et al. // Poult Sci. – 2013
157. Balmer ML The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota / Balmer ML, Slack E, Gottardi AD, Lawson MAE, Hapfelmeier S, Miele L, et al. //Sci Transl Med. - 2014 6:66–75. doi: 10.1126/scitranslmed.3008618
158. Bedford, M. Removal of antibiotic growth promoters from poultry diets: implications and strategies to minimize subsequent problems. World's Poult. Sci. J. 56:347-365. –

2000.

159. Beirão BC Effect of an *Enterococcus faecium* probiotic on specific IgA following live *Salmonella Enteritidis* vaccination of layer chickens. / Beirão BC, Ingberman M, Fávares C, et al. // *Avian Pathol.* - 2018; 47:325–33.
160. Bindels L.B Opinion: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. / Bindels, L.B.; Delzenne, N.M.; Cani, P.D.; Walter, J. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* - 2015, 12, 303–310.
161. Blajman JE Probiotics and broiler growth performance: a meta-analysis of randomized controlled trials. / Blajman JE, Frizzo LS, Zbrun MV, et al. // *Br Poult Sci.* - 2014; 55:483–94.
162. Bogatirev A.B New Principles For Ensuring The Biological Safety Of Raw Materials And Products Of Animal Origin. / Bogatirev A.B., Emelyanov S.A., Skorykh L.N., Konik N.V., Kolotova N.A. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2018;9(5):1106-1109 URL: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(5\)/%5B138%5D](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)/%5B138%5D)
163. Bollengier-Lee Optimal dietary concentration of vitamin E for alleviating the effect of heat stress on egg production in laying hens. / Bollengier-Lee, S., Williams, P. E. V., and Whitehead, C. C. // *Br. Poult. Sci.* 40:7917. - 1999
164. Borell, E. H. The biology of stress and its application to livestock housing and transportation assessment./E. H. von Borell// *J. Anim. Sci.*-2001.- Vol. 79, № 2 - E260-E267.
165. Bou R Dietary Strategies to Improve Nutritional Value, Oxidative Stability, and Sensory Properties of Poultry Products. / Bou R., Codony R., Tres A., Decker E.A., Guardiola F. // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2009;(49):800-822. PMID: 20443160.
166. Boulangé CL Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. / Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Marc-Emmanuel DME // *Genome Med.* - 2016 8:42–53. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2
167. Capitan-Canadas, F.; Ortega-Gonzalez, M.; Guadix, E.; Zarzuelo, A.; Suarez, M.D.; de Medina, F.S.; Martinez-Augustin, O. Prebiotic oligosaccharides directly modulate

- proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4. / Capitan-Canadas, F.; Ortega-Gonzalez, M.; Guadix, E.; Zarzuelo, A.; Suarez, M.D.; de Medina, F.S.; Martinez Augustin, O. // *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1098–1110.
168. Capcarova M Effect of *Lactobacillus fermentum* and *Enterococcus faecium* strains on internal milieu, antioxidant status and body weight of broiler chickens. / Capcarova M, Weis J, Hrncar C, Kolesarova A, Pal G. // *J Anim Physiol Anim Nutr.* - 2010; 94:e215–24.
169. Carre B Effects of enzymes on feed efficiency and digestibility of nutrients in broilers. / Carre B., Lessire M., Nguyen T.H. // *Proc. XIX World Poultry Congress, Amsterdam.* -2012. -Vol. 3. -P. 411-415.
170. Casamassima D Effects of verbascoside on plasma oxidative status and blood and milk production parameters during the peripartum period in lacauene ewes. / Casamassima D., Palazzo M., Martemucci G., Vizzarri F., Corino C. // *Small Ruminant Research.* 2012;(105):1-8. *BeT Pec* 2014;51(2):89 - 100. DOI: <https://doi.org/10.17221/6825-CJAS>.
171. Castillo-Lypez R.I Natural alternatives to growth-promoting antibiotics (GPA) in animal production / Castillo-Lypez R.I., Gutiérrez-Grijalva E.P., Leyva-López N., López- Martínez L.X., Heredia J.B // *J. Anim. Plant Sci.*, 2017, 27(2): 349-359.
172. Ceslovas J The effect of probiotics and phytobiotics on meat properties and quality in pigs / Ceslovas J, Junka V, Simkus A. // *Vet Zootec.* - 2005; 29:80–4.
173. Chen CY Oral administration of a combination of select lactic acid bacteria strains to reduce the *Salmonella* invasion and inflammation of broiler chicks. / Chen CY, Tsen HY, Lin CL, Yu B, Chen CS. // *Poult Sci.* - 2012; 91:2139–47.
174. Chen, M Hydrogen sulfide exposure triggers chicken trachea inflammatory injury through oxidative stress- mediated FOS / Chen, M., Li, X., Shi, Q., Zhang, Z., and Xu, S. // *IL8 signaling. J. Hazard. Mater.* 368, 243–254. – 2019
175. Chen, F Dietary vitamin A supplementation improved reproductive performance by regulating ovarian expression of hormone receptors, caspase-3 and Fas in broiler breeders / Chen, F., Jiang, Z., Jiang, S., Li, L., Lin, X., Gou, Z., et al. // *Poultry Sci.* 95, 30–40. – 2016

176. Chichlowski M Microarchitecture and spatial relationship between bacteria and ileal, cecal, and colonic epithelium in chicks fed a direct-fed microbial / Chichlowski M, Croom WJ, Edens FW, et al. // *PrimaLac, and Salinomycin. Poult Sci.* - 2007; 86:1121– 32.
177. Chinoy N.J Effect of vitamin C deficiency on physiology of male reproductive organs of guinea pigs / Chinoy N.J., Buchnee R.P., Mehta R.R. // *Int. J. Fertil.* 31,232-239. – 1986
178. Choct, M The inhibition of nutrient digestion by wheat pentosans / M. Choct, G. Annison // *Brit. Nutrition.* - 2006. – Vol. 67. - P. 123-132.
179. Choct, M Increased small intestinal fermentation is partly responsible for the anti-nutritive activity of non-starch polysaccharides in chickens / Choct, M., R.J. Hughes, J. Wang, M.R. Bedford, A.J. Morgan and G. Annison // *Brit. Poult. Sci.* 37:609-621. – 1996
180. Chung, W.S.F Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. / Chung, W.S.F.; Meijerink, M.; Zeuner, B.; Holck, J.; Louis, P.; Meyer, A.S.; Wells, J.M.; Flint, H.J.; Duncan, S.H. // *FEMS Microbiol. Ecol.* 2017, 93, 1–9.
181. Coman MM Antimicrobial activity of SYN BIO[®] probiotic formulation in pathogens isolated from chronic ulcerative lesions: in vitro studies. / Coman MM, Mazzotti L, Silvi S, et al // *J Appl Microbiol.* - 2020; 128:584–97.
182. Corino C Influence of dietary vitamin E supplementation on "heavy" pig carcass characteristics, meat quality, and vitamin E status / Corino C., Oriani G., Pantaleo L., Pastorelli G., Salvatori G. // *Journal of Animal Science.* - 1999;77:1755-1761.
183. Cullen J. M Mechanistic classification of liver injury / Cullen J. M / *Toxicol Pathol* 33, 6–8. – 2005
184. Czerwinski J Influence of dietary peas and organic acids and probiotic supplementation on performance and caecal microbial ecology of broiler chickens / Czerwinski J., Hojberg O., Smulikowska S., Engberg R.M., Mieczkowska A // *Br. Poult. Sci.* - 2010. Vol. 51, N 2. P. 258-269. doi: 10.1080/00071661003777003
185. Danicke, S Factors affecting efficiency of NSP-degrading enzymes in rations for pigs

- and poultry. / Danicke, S., G Dusel, H. Jeroch and H. Kluge // *Agribiol.* 52:1-24. – 1999
186. Danicke, S Factors affecting efficiency of NSP-degrading enzymes in rations for pigs and poultry / Danicke, S., G Dusel, H. Jeroch and H. Kluge // *Agribiol.* 52:1-24. – 1999.
187. Danicke, S Factors affecting efficiency of NSP-degrading enzymes in rations for pigs and poultry / Danicke, S., G Dusel, H. Jeroch and H. Kluge // *Agribiol.* 52:1-24. – 1999
188. Decker E.A Minimizing rancidity in muscle foods / Decker E.A., Xu Z // *Food Technology.* - 1998. Vol. 52 (10). P. 54-59.
189. De Kivit Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans / De Kivit, S.; Saeland, E.; Kraneveld, A.D.; Van De Kant, H.J.G.; Schouten, B.; Van Esch, B.C.A.M.; Knol, J.; Sprickelman, A.B.; Van Der Aa, L.B.; Knippels, L.M.J.; et al. // *Allergy.* - 2012, 67, 343–352.
190. Desoky, A Growth performance and immune response of broiler chickens reared under high stocking density and vitamin e supplementation / Desoky, A. // *Egypt. Poultr. Sci. J.* 38. – 2018. - 607–620
191. Drakoularakou, A A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel galacto-oligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhea / Drakoularakou, A.; Tzortzis, G.; Rastall, R.A.; Gibson, G.R. // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2010, 64, 146–152.
192. Duncan SH Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. / Duncan SH, Louis P, Flint HJ // *Appl Environ Microbiol.* - 2004; 70:5810–5817.
193. Duval-Iflah, Y.S.. Comparision of yoghurt, heat treated yoghurt, milk and lactose effects on plasmid dissemination in gnotobiotic mice. *Ant.* / Duval-Iflah, Y.S, Van Leeu. *Int. J. Gen. and Mol. // Microbiol.*- 2001. - 79(2):199.
194. Edward Island swine herds/ T. M. Bernardo et al.// *Can. J. Vet. Res.*- 1990.- Vol. 54, № 2 - P. 267-273.
195. Bioavailability of Ca, P and Zn and Bone Mineralization in Rats Fed Yoghurt and

- Soy-yoghurt Containing Bifidobacteria. / El-Gawad IAA, Mehriz AEM, Saleh FA, Rayan EA // *Eur J Nutr Food Saf.* - 2014; 4:110–26.
196. Effect of Vitamin E supplementation and stocking density on broiler performance, carcass traits and histological responses of lymphoid organs. / El-Gogary, M. R., Ismail, F. S. A., and El-Nadi, M. I. // *Asian J. Poult.* - 2015. - Sci. 9, 70–84.
197. Elmore S Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 35. - 2007. - 495–516.
198. Elwinger, K. and B. Teglof. Performance of broiler chickens as influenced by a dietary enzyme complex and without antibiotic supplementation / Elwinger, K. and B. Teglof // *Arch. Geflugelk* 55:69-73. – 1991
199. Faria-Filho DE Probiotics for broiler chickens in Brazil: systematic review and meta-analysis / Faria-Filho DE, Torres KAA, Faria DE, Campos DMB, Rosa PS // *Braz J Poult Sci.* - 2006; 8:89–98.
200. Feldmann G Liver apoptosis / Feldmann G // *J Hepatol* 26 Suppl 2. – 1997. - 1–11.
201. Fennema O.R. Food chemistry / Fennema O.R. // 3rd ed. New York: Marcel Dekker. - 1996.1067 p.
202. Ferreira CL Terminology concepts of probiotic and prebiotic and their role in human and animal health / Ferreira CL, Salminen S, Grzeskowiak L, et al. // *Rev Salud Anim.* - 2011; 33:137–46.
203. Forman HJ Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / Forman HJ, Zhang H, Rinna A // *Mol Aspects Med.*- 2009;(30):1-12. DOI: 10.1016 / j.mam.2008.08.006.
204. Foster J. R Cell death and cell proliferation in the control of normal and neoplastic tissue growth. *Toxicol Pathol* 28. - 2000. - 441– 446.
205. Fukuda, S Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate / Fukuda, S.; Toh, H.; Hase, K.; Oshima, K.; Nakanishi, Y.; Yoshimura, K.; Tobe, T.; Clarke, J.M.; Topping, D.L.; Suzuki, T.; et al. // *Nature.* - 2011, 469, 543–549.
206. Gao P Feed-additive probiotics accelerate yet antibiotics delay intestinal microbiota maturation in broiler chicken / Gao P, Ma C, Sun Z, et al // *Microbiome.* - 2017; 5:91

207. Moeser A. J Gastrointestinal dysfunction induced by early weaning is attenuated by delayed weaning and mast cell blockade in pigs/ A. J. Moeser et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2007.- Vol. 293, № 3.- P.413421.
208. Ghosh K Role of probiotic *Lactobacillus fermentum* KKL1 in the preparation of a rice based fermented beverage / Ghosh K, Ray M, Adak A, et al // *Bioresour Technol.* - 2015; 188:161–8.
209. Gibson, G.R Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. / Gibson, G.R.; Roberfroid, M.B. // *J. Nutr.* - 1995, 125, 1401–1412
210. Gibson, G Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics / Gibson, G.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.; Cani, P.; et al. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 14, 491–502.
211. Graham M. J Induction of drug metabolism: Species differences and toxicological relevance / Graham M. J., Lake B. G // *Toxicology* 254. – 2008. - 184–191.
212. Greaves P “Have you seen this?” Diffuse hepatic apoptosis / Greaves P., Edwards R., Cohen G. M., MacFarlane M. // *Toxicol Pathol* 29. – 2001. - 398–400.
213. Greaves P Liver and pancreas. In *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies* / Greaves P // 3rd edition.. Elsevier, Oxford, UK. – 2007. - pp 457–514
214. Gutierrez-Fuentes CE Effect of a lactic acid bacteria based probiotic, FloraMax-B11[®], on performance, bone qualities and morphometric analysis of broiler chickens: an economic analysis / Gutierrez-Fuentes CE, Zuniga-Orozco LA, Vicente JL, et al // *Int J Poult Sci.* - 2013; 12:322–7.
215. Haghghi HR. Cytokine gene expression in chicken cecal tonsils following treatment with probiotics and *Salmonella* infection / Haghghi HR, Abdul-Careem MF, Dara RA, Chambers JR, Sharif S // *Vet Microbiol* 2008; 126:225–33.
216. Haghghi HR. Probiotics stimulate production of natural antibodies in chickens / Haghghi HR, Gong J, Gyles CL, et al // *Clin Vaccine Immunol.* - 2006; 13:975–80.
217. Harada T Liver and gallbladder, In *Pathology of the Mouse* (Maronpot R. R. ed.) /

- Harada T., Enomoto A Boorman G. A., Maronpot R. R // pp. 119–183. Cache River Press, Vienna, IL
218. Hayashi RM Effect of Feeding *Bacillus subtilis* Spores to broilers challenged with salmonella enterica serovar Heidelberg Brazilian strain UFPR1 on performance, immune response, and gut health / Hayashi RM, Lourenço MC, Kraieski AL, et al // *Front Vet Sci.* - 2018; 5:13.
219. He T Effects of probiotics as antibiotics substitutes on growth performance, serum biochemical parameters, intestinal morphology, and barrier function of broilers / He T, Long S, Mahfuz S, et al // *Animals.* - 2019; 9:985
220. Hidaka, H. and M. Hirayama Useful characteristics and commercial applications of fructooligosaccharides. *Biochem.* – 1991. - Soc. Transact. 19:561- 565.
221. Hidaka, H Fructooligosaccharides, enzymatic preparations and biofunctions / Hidaka, H., M. Hirayama and K. Yamada // *J. Carbohydrate Chem.* – 1991. - 10:509-522.
222. Higgins SE Evaluation of a *Lactobacillus*- based probiotic culture for the reduction of *Salmonella enteritidis* in neonatal broiler chicks / Higgins SE, Higgins JP, Wolfenden AD, et al // *Poult Sci.* - 2008; 87:27–31.
223. Hock, E Investigations on the composition of the ileal and caecal microflora of broiler chicks in consideration to dietary enzyme preparation and zinc bacitracin in wheat-based diets / Hock, E., I. Halle, S. Matthes and H. Jeroch // *Agribiol.* – 1997. - 50:85-95.
224. Hopkins, M.J Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro / Hopkins, M.J.; Macfarlane, G.T // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2003, 69, 1920–1927.
225. Houshmand M Effects of non-antibiotic feed additives on performance, tibial dyschondroplasia incidence and tibia characteristics of broilers fed low- calcium diets / Houshmand M, Azhar K, Zulkifli I, Bejo MH, Meimandipour A, Kamyab J *Anim Physiol Anim Nutr* // . - 2011; 95:351–8.
226. Hu, X Hydrogen sulfide inhalation-induced immune damage is involved in oxidative stress, inflammation, apoptosis and the Th1/Th2 imbalance in broiler bursa of Fabricius / Hu, X., Chi, Q., Wang, D., Chi, X., Teng, X., and Li, S // *Ecotoxicol.*

Environ. Saf. – 2018. - 164, 201–209.

227. Humphrey, B.D Requirements and priorities of the immune system for nutrients / Humphrey, B.D., E.A. Koutsos and K.C. Klasing // In: Biotechnology in the Feed and Food Industry, Proceedings of Alltech's 18th Annual Symposium (K.A. Jacques and T.P. Lyons, eds). Nottingham University Press, UK. – 2002. - pp. 69- 77.
228. Jayaraman S Bacillus subtilis PB6 improves intestinal health of broiler chickens challenged with Clostridium perfringens-induced necrotic enteritis / Jayaraman S, Hangavel G, Kurian H, Mani R, Mukkalil R, Chirakkal H // Poult Sci. - 2013; 92:370–4.
229. Jazi V Effects of Pediococcus acidilactici, mannan-oligosaccharide, butyric acid and their combination on growth performance and intestinal health in young broiler chickens challenged with Salmonella Typhimurium / Jazi V, Foroozandeh AD, Toghyani M, Dastar B, Rezaie Koochaksaraie R, Toghyani M // Poult Sci. - 2018; 97:2034–43.
230. Jiang T Oral delivery of probiotics in poultry using pH- sensitive tablets / Jiang T, Li HS, Han GG, et al // J Microbiol Biotechnol. - 2017; 27:739–46.
231. Johnson-Henry, K.C Short-Chain Fructo-oligosaccharide and Inulin Modulate Inflammatory Responses and Microbial Communities in Caco2-bbe Cells and in a Mouse Model of Intestinal Injury / Johnson-Henry, K.C.; Pinnell, L.J.; Waskow, A.M.; Irrazabal, T.; Martin, A.; Hausner, M.; Sherman, P.M // J. Nutr. - 2014, 144, 1725–1733.
232. Jones ML Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications / Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Martoni CJ, Prakash S // Expert Opin Biol Ther. - 2013; 13:631–42.
233. Kabir SML The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers / Kabir SML, Rahman MM, Rahman MB, Rahman MM, Ahmed SU // Int J Poult Sci. - 2004; 3:361–4.
234. Kaiser, M. G Effects of dietary vitamin E type and level on lipopolysaccharide-induced cytokine mRNA expression in broiler chicks / Kaiser, M. G., Block, S. S.,

- Ciraci, C., Fang, W., Sifri, M., and Lamont, S.J // *Poult. Sci.* 91. – 2012. - 1893–1898. doi: 10.3382/ps.2011-02116
235. Kaldhusdal, M Association between cereal contents in the diet and incidence of necrotic enteritis in broiler chickens in Norway / Kaldhusdal, M. and E. Skjerve // *Prev. Vet. Med.* – 1996. - 28:1-16.
236. Karaichentsev, V.N Efficiency of Karoflavin use in hepatoses of broilers / Karaichentsev, V.N., Semenyutin, V.V., Kolesnikov, A. V., Reznihenko, L.V., Merzlenko, R.A., Noskov, S.B., Reznihenko, A. A., Yakovleva, E. G // *Journal of fundamental and applied sciences.* - 2017. - V.9. - P. 1603-1613.
237. Khalique A Probiotics mitigating subclinical necrotic enteritis (SNE) as potential alternatives to antibiotics in poultry / Khalique A, Zeng D, Shoaib M, et al // *AMB Express.* - 2020; 10:50.
238. Khaksefidi A Effect of probiotic inclusion in the diet of broiler chickens on performance, feed efficiency and carcass quality / Khaksefidi A, Rahimi SH // *Asian-Australas J Anim Sci.* - 2005; 18:1153–6.
239. Khan M Growth-promoting effects of single-dose intragastrically administered probiotics in chickens / Khan M, Raoult D, Richet H, Lepidi H, La Scola B // *Br Poult Sci.* - 2007; 48:732–5.
240. Kizerwetter-Swida M Protective effect of potentially probiotic *Lactobacillus* strain on infection with pathogenic bacteria in chickens / Kizerwetter-Swida M, Binek M // *Pol J Vet Sci.* - 2009; 12:15–20.
241. Lan PT Impact of two probiotic *Lactobacillus* strains feeding on fecal lactobacilli and weight gains in chicken / Lan PT, Binh le T, Benno Y // *J Gen Appl Microbiol.* - 2003; 49:29–36.
242. Langhout, D. J The role of the intestinal flora as affected by NSP in broilers / Langhout, D. J // In: *Proceedings, Twelfth European Symposium on Poultry Nutrition.* Veldhoven, The Netherlands, August 15-19. – 1999. - pp. - 203-212.
243. Lawrence L. M The effect of vitamin E on prostaglan- din levels in the immune organs of chicks during the course of an E. Coli infection / Lawrence L. M., Mathias M. M // *Nutr. Res.* - 1985., V. 5., P. 947-950.

244. Lehmann, S In vitro evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: Direct effect on human monocyte derived dendritic cells / Lehmann, S.; Hiller, J.; Van Bergenhenegouwen, J.; Knippels, L.M.J.; Garssen, J.; Traidl-Hoffmann, C // PLoS ONE. - 2015, 10, 1–15.
245. Lee K.G Determination of antioxidant potential of volative extracts isolated from various herbs and spices / Lee K.G., Shibamoto T // J Agric Food Chem. - 2002; (50):4947-4952. PMID: 12166987.
246. Levin S The nomenclature of cell death: Recommendations of an ad hoc Committee of the Society of Toxicologic Pathologists / Levin S., Bucci T. J., Cohen S. M., Fix A. S // Toxicol Pathol 27. – 1999. - 484–90.
247. Li SS Effects of Panax ginseng polysaccharides on the gut microbiota in mice with antibiotic-associated diarrhea / Li SS, Qi YL, Chen LX, Qu D, Li ZM, Chen JB, et al // Int J Biol Macromol. – 2019 124:931–7.
248. Liu WC Effects of dietary supplementation of Algae-derived polysaccharides on morphology, tight junctions, antioxidant capacity and immune response of duodenum in broilers under heat stress / Liu WC, Zhu YR, Zhao ZH, Jiang P, Yin FQ // Animals. - 2021 11:2279.
249. Loo J.V On the Presence of Inulin and Oligofructose as Natural Ingredients in the Western Diet / Loo, J.V.; Coussement, P.; De Leenheer, L.; Hoebreg, H.; Smits, G // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. - 1995, 35, 525–552.
250. Loddi MM Effect of the use of probiotic and antibiotic on the performance, yield and carcass quality of broilers / Loddi MM, Gonzalez E, Takita TS, Mendes AA, Roca RO // Rev Bras Zootec. - 2000; 29:1124–31
251. Lou R Effects of dietary mannan oligosaccharide on the prevalence of antibiotic resistant fecal coliforms from swine / Lou, R., B. Langlois, K.A. Dawson, G. Cromwell and G. Parker // J. Anim. Sci. – 75. - – 1995. - (Suppl. 1):175.
252. Mahajan P Effect of probiotic (Lacto-Sacc) feeding, packaging methods and seasons on the microbial and organoleptic qualities of chicken meat balls during refrigerated storage / Mahajan P, Sahoo J, Panda PC // J Food Sci Technol. - 2000; 37:67– 71.
253. Manafi M Efficacy of Bacillus subtilis and bacitracin methylene disalicylate on growth

- performance, digestibility, blood metabolites, immunity, and intestinal microbiota after intramuscular inoculation with *Escherichia coli* in broilers / Manafi M, Khalaji S, Hedayati M, Pirany N // *Poult Sci.* - 2017; 96:1174–83.
254. March B. E Delayed hatching time of chicks from dams fed excess vitamin A and from eggs injected with vitamin A / March, B. E., Coates, V., and Goudie, C // *Poult. Sci.* 51. – 1972. - 891–896.
255. Marcincak S The influence of dietary supplementation with *Melissa officinalis* and combination of *Achillea millefolium* and *Crataegus oxyacantha* on oxidative stability of stored poultry meat / Marcincak S., Mesarcova L., Popelka P., Certik M., Simkova J., Marcincakova D., Mal'a P., Zachar P., Martonova M // *Journal of Animal and Feed Sciences.* - 2011;(20):236-245.
256. Martignoni M Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction / Martignoni M., Groothuis G. M., de Kanter R // *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2. – 2006. - 875–94
257. Martínez EA Feed supplementation with avian *Propionibacterium acidipropionici* contributes to mucosa development in early stages of rearing broiler chickens / Martínez EA, Babot JD, Lorenzo-Pisarello MJ, Apella MC, Chaia AP // *Benef Microbes.* - 2016; 7:687–98
258. McMillin K.W. Initiation of oxidative processes in muscle foods / McMillin K.W // *Reciprocal Meat Conferences Proceedings.* - 1996; 49:53-64.
259. Meng LM Polysaccharides from extracts of *Antrodia camphorata* mycelia and fruiting bodies modulate inflammatory mediator expression in mice with polymicrobial sepsis / Meng LM, Pai MH, Liu JJ, Yeh SL // *Nutrition.* -2012. - 28:942–9
260. Metz A. L The interaction of dietary vitamin A and vitamin D related to skeletal development in the turkey poult / Metz, A. L., Walser, M. M., and Olson, W. G // *J. Nutr.* 115. – 1985. - 929–935
261. Meister A Glutathione / Meister A., Anderson M.E // *Annu. Rev. Biochem.* - 1983;(52):711- 760. DOI: 10.1146 / annurev.bi.52.070183.003431.
262. Mei W Hepatic Inflammatory Response to Exogenous LPS Challenge is Exacerbated in Broilers with Fatty Liver Disease / Mei W, Hao Y, Xie H, Ni Y, Zhao R // *Animals*

- (Basel). - 2020 Mar 19;10(3):514. doi: 10.3390/ani10030514. PMID: 32204385; PMCID: PMC7143745.
263. Messaoudi S Lactobacillus salivarius: Bacteriocin and probiotic activity / Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, et al // Food Microbiol. - 2013; 36:296–304.
264. Milosevic I Gut-Liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature / Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Spurnic AR, et al // Int J Mol Sci. – 2019. - 20:395–9. doi: 10.3390/ijms20020395
265. Min, Y. N Vitamin E and Vitamin C supplementation improves antioxidant status and immune function in oxidative-stressed breeder roosters by up-regulating expression of GSH-Px gene / Min, Y. N., Niu, Z. Y., Sun, T. T., Wang, Z. P., Jiao, P. X., Zi, B. B., et al // Poult. Sci. 97. – 2018. - 1238–1244.
266. Mitsuoka, T Effect of fructooligosaccharides on intestinal microflora / Mitsuoka, T., H. Hidaka and T. Eida // Die Nahrung 31:5-6. – 1987. - 427-436
267. Monahan F.J Influence of dietary fat and alpha-tocopherol supplementation on lipid oxidation in pork / Monahan F.J., Buckley D.J., Morrissey P.A., Lynch P.B., Gray J.I // Meat Science. – 1992. - 31:229-241
268. Mutus R The effect of dietary probiotic supplementation on tibial bone characteristics and strength in broilers / Mutus R, Kocabagli N, Alp M, Acar N, Eren M, Gezen SS // Poult Sci. - 2006; 85:1621–5
269. Nakatani N Two antioxidant diterpenes from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L) and a new revised structure for rosmanol / Nakatani N, Inatani R // Agric Biol Chem. - 1984; (48):2081-2085. DOI: 10.1271/bbb1961.48.2081
270. Newman, K Mannan-oligosaccharides: Natural polymers with significant impact on the gastrointestinal microflora and the immune system / Newman, K // In: Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's 10th Annual Symposium (T.P. Lyons and K.A. Jacques, eds). Nottingham University Press, UK. – 1994. - pp. 167-174.
271. Niu, Z. Y Effects of different levels of vitamin E on growth performance and immune responses of broilers under heat stress / Niu, Z. Y., Liu, F. Z., Yan, Q. L., and Li, W. C // Poult. Sci. 88. – 2009. - 2101–2107

272. Nurmi E New aspects of Salmonella infection in broiler production / Nurmi E, Rantala M // Nature. - 1973; 241:210–1.
273. O'Quinn, P.R Effects of dietary supplementation with mannan oligosaccharides on sow and litter performance in commercial production systems / O'Quinn, P.R., D.W. Funderburke and G.W. Tibbetts // J. Anim. Sci. 79(Suppl.1):212. – 2001
274. Ofek, I., D Adherence of Escherichia coli to human mucosal cells mediated by mannose receptors / Ofek, I., D. Mirelman and N. Sharon // Nature (London). – 1977. - 265:623- 625
275. Olnood CG Novel probiotics: Their effects on growth performance, gut development, microbial community and activity of broiler chickens / Olnood CG, Sleman SMB, Choct M, Iji PA // Anim Nutr. - 2015; 1:184–91
276. Ortega-González, M Nondigestible oligosaccharides exert nonprebiotic effects on intestinal epithelial cells enhancing the immune response via activation of TLR4-NFκB / Ortega-González, M.; Ocón, B.; Romero-Calvo, I.; Anzola, A.; Guadix, E.; Zarzuelo, A.; Suárez, M.D.; Sánchez de Medina, F.; Martínez-Augustin, O. // Mol. Nutr. Food Res. - 2014, 58, 384–393.
277. Oyoyo, B.A Prevention of Salmonella typhimurium colonization of broilers with D-mannose / Oyoyo, B.A., J.R. DeLoach, D.E. Corrier, J.O. Norman, R.L. Ziprin and H.H. Mollenhauer // Poult. Sci. – 1989. - 68:1357- 1360
278. Oyoyo, B.A Inhibition by mannose of in vitro colonization of chicken small intestine by Salmonella typhimurium / Oyoyo, B.A., R.E. Droleskey, J.O. Norman, H.H. Hollenhauer, R.L. Ziprin, D.E. Corrier and J.R. DeLoach // Poult. Sci. – 1989. - 68:1351-1356
279. Palamidi I Probiotic form effects on growth performance, digestive function, and immune related biomarkers in broilers / Palamidi I, Fegeros K, Mohnl M, et al // Poult Sci. - 2016; 95:1598–608
280. Palamanda J.R Involvement of vitamin E and protein thiols in the inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathione / Palamanda J.R., Kehrer J.P // Lipids. - 1993; (278):427-431
281. Palazzo M Assessment of a natural dietary extract, titrated in phenylpropanoid

- glycosides, on blood parameters and plasma oxidative status in intensively reared Italian hares (*Lepus corsicanus*) / Palazzo M., Vizzarri F., Cinone M., Corino C., Casamassima D // *Animal*. - 2011;(5):844-850.
282. Panda AK Dietary supplementation of *Lactobacillus sporogenes* on performance and serum biochemico-lipid profile of broiler chickens / Panda AK, Rao SVR, Raju MV, Sharma SR // *J Poult Sci*. - 2006; 43:235–40
283. Park S.H Microbial populations in naked neck chicken ceca raised on pasture flock fed with commercial yeast cell wall prebiotics via an Illumina MiSeq Platform / Park S.H., Lee S.I., Ricke S.C // *PLoS One*. - 2016. Vol. 11, N 3. Article ID e0151944. doi: 10.1371/journal.pone.0151944.
284. Pastorelli G Influence of *Lippia citriodora* verbascoside on growth performance, antioxidant status and serum immunoglobulines content in piglets / Pastorelli G., Rossi R., Corino C // *Czech Journal of Animal Science*. - 2012;(57):312-322.
285. Patterson J.A Selective enrichment of bifidobacteria in the intestinal tract of broilers by thermally produced ketoses and effect on broiler performance / Patterson, J.A., J.I. Orban, A.L. Sutton and G.N. Richards // *Poult. Sci*. – 1997. - 76:497-500
286. Pelicano E.L Effect of different probiotics on broiler carcass and meat quality / Pelicano E.L, Souza PA, De Souza HBA, et al // *Rev J Port Sci*. - 2003; 5:207–14.
287. Perdigon G., S Immunoadjuvant activity of oral *Lactobacillus casei*: influence of dose on the secretory immune response and protective capacity in intestinal infections / Perdigon, G., S. Alvarez and A. Pesce deRuiz Holdago // *J. Dairy Res*. – 1991. - 58:485-496
288. Pestova M.I Effect of weaning and dietary galactose supplementation on digesta glycoproteins in pigs / Pestova, M.I., R.E. Clift, R.J. Vickers, M.A. Franklin and A.G. Mathew // *J. Sci. Food Agric*. – 2000. - 80: 1918-1924.
289. Phillips, I Assessing the evidence that antibiotic growth promoters influence human infections / Phillips, I // *J. Hospital Infections*. – 1999. - 43:173-178.
290. Prinz M Einfluss der vitamin A-versorgung auf die humorale Immunantwort von Mastputen / Prinz M., Steinbach G., Henning A. et al // *Monatshefte Vet.-Med*. – 1983. – Vol. 38. – N 4. – P. 144-147

291. Puthongsiriporn U Effects of vitamin E and C supplementation on performance, in vitro lymphocyte proliferation, and antioxidant status of laying hens during heat stress / Puthongsiriporn, U., Scheideler, S. E., Sell, J. L., and Beck, M. M // *Poult. Sci.* 80. – 2001. - 1190–1200.
292. Rajput IR Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus subtilis* B10 on intestinal ultrastructure modulation and mucosal immunity development mechanism in broiler chickens / Rajput IR, Li LY, Xin X, et al // *Poult Sci.* - 2013; 92:956–65
293. Ratti R. The influence of animal nutrition on meat quality / Ratti R // Doctoral Program in Animal Nutrition and Food Safety. Academic Year: 2013-2014. - 121 p.
URL: https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/259595/358372/phd_unimi_R09541.pdf
294. Rege R. V Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones / Rege R. V., Prystowsky J. B // *J Surg Res* 74. – 1998. - 81–5.
295. Renn D Medical and biotechnological applications of marine macroalgal polysaccharides // *Marine Biotechnology* / D. Renn, D.H. Attaway, O.R. Zaborsky // N.Y.: Plenum Press. - 1993.- Vol. 1. - P. 181-196
296. Reznichenko L.V *International Journal of Pharmacy and Technology* / Reznichenko L.V., Noskov S.B., Reznichenko A.A., Penzeva M.N., Manohin A.A. // - 2016. – Vol. 8, Issue No.4 –26882-26888
297. Reznichenko Ludmila. New immune response modulator for poultry / Ludmila Reznichenko, Aleksandr Gorbach // *BIO Web Conf.* Volume 27. - 2020 International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets.
298. Reznichenko A.A The use of prebiotics in broiler poultry as an alternative to antibacterial drugs// Conference on Agribusiness, Environmental Engineering and Biotechnologies» (AGRITECH-2019). – 2019. – P. 50.
299. Rehman, Z. U Supplementation of Vitamin E protects chickens from newcastle disease virus- mediated exacerbation of intestinal oxidative stress and tissue damage / Rehman, Z. U., Che, L., Ren, S., Liao, Y., Qiu, X., Yu, S., et al // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2018. - 47, 1655–1666

300. Riddell, C The influence of diet on necrotic enteritis in broiler chickens / Riddell, C., X-M. Kong // *Avian Dis.* – 1992. - 36:499-503.
301. Rodriguez-Lecompte J.C The effect of microbial-nutrient interaction on the immune system of young chicks after early probiotic and organic acid administration / Rodriguez-Lecompte J.C., Yitbarek A., Brady J., Sharif S., Cavanagh M.D., Crow G. et al // *J. Anim. Sci.* - 2012. Vol. 90, N 7. P. 2246-2254. doi: 10.2527/jas.2011-4184.
302. Rosen, G.D. 1995. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: *Biotechnology in animal feeds and animal feeding.* / Rosen, G.D // (R.J. Wallace and A. Chesson, eds). – 1995. - VCH Verlagsgesellschaft mbH. D-69451, Weinheim, Germany
303. Rosen, G.D Multi-factorial efficacy evaluation of alternatives to antimicrobials in pronutrition / Rosen, G.D // *Proc. BSAS Meeting, York, UK.* – 2001
304. Roy, D Sugars fermented by *Bifidobacterium infantis* ATCC 27920 in relation to growth and α -galactosidase activity / Roy, D., P. Chevalier, P. Ward and L. Savoie // *Appl. Microbiol. Biotech.* – 1991. - 34:653-655
305. Sadeghi AA. Bone mineralization of broiler chicks challenged with salmonella enteritidis fed diet containing probiotic (*Bacillus subtilis*) / Sadeghi AA // *Probiotics Antimicrob Proteins.* - 2014; 6:136– 40.
306. Salami S Review: In vivo and postmortem effects of feed antioxidants in livestock: A review of the implications on authorization of antioxidant feed additives / Salami S., Guinguina A., Agboola J., Omede A., Agbonlahor E., Tayyab U // *Animal.* - 2016; 10(8):1375-1390
307. Sandercock D. A Thermoregulatory capacity and muscle membrane integrity are compromised in broilers compared with layers at the same age or body weight / Sandercock, D. A., Hunter, R. R., Mitchell, M. A., and Hocking, P. M // *Br. Poultry Sci.* 47. – 2006. - 322–329
308. Sandhu, M.A Managing immunocompetence of broiler chicken through vitamin E supplementation at low ambient temperature / Sandhu, M.A., Raza, F., Afzal, F., and Ahmad Anjum, M.S // *Int. J. Agric. Biol.* 15. – 2013. - 1051–1058
309. Sarvestani, T.S Effect of pellet and mash diets associated with biozyme enzyme on broilers performance / T.S. Sarvestani, N. Dabiri, M.J. Agah, H. Norollahi //

International Journal of Poultry Science. - 2006. 5 (5): 485-490.

310. Savage, T.F The performance of male turkeys fed a starter diet containing a mannanoligosaccharide (Bio-Mos®) from day old to eight weeks of age / Savage, T.F. and E.I. Zakrzewska // In: Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's 12th Annual Symposium (K.A. Jacques and T.P. Lyons, eds). Nottingham University Press, UK. – 1996. - pp.47-54
311. Schilderman P Induction of oxidative DNA damage and early lesions in rat gastrointestinal epithelium in relation to prostaglandin H synthase-mediated metabolism of butylated hydroxyanisole / Schilderman P., Vaarwerk F., Lutgerink J.T., Wurff A. van der, Hoor F., Kleinjans J.C.S // Food Chem Toxicol. - 1995;(33):99- 109. PMID: 7868004
312. Searle, L.E.J A mixture containing galactooligosaccharide, produced by the enzymic activity of bifidobacterium bifidum, reduces salmonella enterica serovar typhimurium infection in mice / Searle, L.E.J.; Best, A.; Nunez, A.; Salguero, F.J.; Johnson, L.; Weyer, U.; Dugdale, A.H.; Cooley, W.A.; Carter, B.; Jones, G.; et al // J. Med. Microbiol. – 2009. – 58. - 37–48
313. Selle P.H Impact of exogenous enzymes in sorghum or wheat-based broiler diets on nutrient utilization and growth performance / P.H. Selle, D.J. Cadogan, Y.J. Ru, G.G. Partidge // International Journal of Poultry Science. - 2010. - 9 (1): 53- 58. 206
314. Silk, D.B.A Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome / Silk, D.B.A.; Davis, A.; Vulevic, J.; Tzortzis, G.; Gibson, G.R // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2009, 29, 508–518.
315. Slavin J Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits / Slavin, J // Nutrients. – 2013. – 5. - 1417–1435
316. Smulders, A.C.J.M Effect of antimicrobial growth promoter in feeds with different levels of undigestible protein on broiler performance / Smulders, A.C.J.M., A. Veldman and H. Enting // Proceedings of the 12th European Symposium on Poultry Nutrition, WPSA Dutch branch. – 2000
317. Sorbaro J. Enzymatic programs for broilers / J. Sorbaro, O. Berti, M. Alice, N. E.

- Saiuri and all// Braz. Arch. Biol. and Technol. - 2009. - 52, Spec. Issue BioAgroPar Res. Network. - P. 233-240.
318. Stadtman E.R Cyclic oxidation and reduction of protein methionine residues is an important antioxidant mechanism / Stadtman E.R. Moskovitz J., Berlett B.S., Levine R.L // Mol. Cell Biochem. - 2002;3(9):234-235. PMID: 12162447
319. Suvarna VC Probiotics in human health: a current assessment / Suvarna VC, Bobby VU // Curr Sci. - 2005; 88:1744–8
320. Taha Rababah Total Phenolics and Antioxidant Activities of Fenugreek, Green Tea, Black Tea, Grape Seed, Ginger, Rosemary, Gotu Kola, and Ginkgo Extracts, Vitamin E, and tert – Butylhydroquinone / Taha Rababah, Hettiarachchy N.S., Ronny Horax // September 2004. - Journal of Agricultural and Food Chemistry 52(16):5183-6. DOI: 10.1021/jf049645z
321. Reznichenko L.V The effectiveness of new vitamin – enzyme complex in the diets of pigs/ Reznichenko L.V., Noskov S.B., Reznichenko A.A., Penzeva M.N., Manohin A.A // International Journal of Pharmacy and Technology. -2016. – Vol. 8, Issue No.4 –26882-26888
322. Tiwari G Promising future of probiotics for human health: Current scenario / Tiwari G, Tiwari R, Pandey S, Pandey P // Chron Young Sci. - 2012; 3:17–28
323. Tochio, T 1-Kestose, the smallest fructooligosaccharide component, which efficiently stimulates faecalibacterium prausnitzii as well as bifidobacteria in humans / Tochio, T.; Kadota, Y.; Tanaka, T.; Koga, Y // Foods. - 2018, 7, 140.
324. Truscott, R. B The production and treatment of necrotic enteritis in broilers / Truscott, R. B. and F. Al-Sheikhly // Am. J. Vet. Res. – 1977. - 38:857-861.
325. Vandeputte, D Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota / Vandeputte, D.; Falony, G.; Vieira-Silva, S.; Wang, J.; Sailer, M.; Theis, S.; Verbeke, K.; Raes, J // Gut. – 2017. – 66. - 1968–1974
326. Vulevic, J Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers / Vulevic, J.; Drakoularakou, A.; Yaqoob, P.; Tzortzis, G.; Gibson, G.R / Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – 88. - 1438–1446.

327. Vulevic, J A Mixture of trans- Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults / Vulevic, J.; Juric, A.; Tzortzis, G.; Gibson, G.R // J. Nutr. - 2013, 143, 324–331
328. Wang X Effects of prebiotics, probiotics, and their combination on growth performance, small intestine morphology, and resident Lactobacillus of male broilers / Wang X, Farnell YZ, Peebles ED, Kiess AS, Wamsley KG, Zhai W // Poult Sci. - 2016; 95:1332–40
329. Waititu SM Effect of supplementing direct-fed microbials on broiler performance, nutrient digestibilities, and immune responses / Waititu SM, Yitbarek A, Matini E, et al // Poult Sci. - 2014; 93:625–35
330. Wu, R.Y Protein kinase C δ signaling is required for dietary prebiotic-induced strengthening of intestinal epithelial barrier function / Wu, R.Y.; Abdullah, M.; Määttänen, P.; Pilar, A.V.C.; Scruten, E.; Johnson- Henry, K.C.; Napper, S.; O'Brien, C.; Jones, N.L.; Sherman, P.M // Sci. Rep. - 2017, 7, 1–10.
331. Zakaria H.A.H. The influence of supplemental multi-enzyme feed additive on performance carcass characteristics and meat quality traits of broiler chickens // H.A.H. Zakaria, Mohammad A.R. Jamal, Majdi A.A. Ishmais // Internation Journal of Poultry Science. - 2010. - 9 (2): 126-133
332. Zenhom, M Prebiotic Oligosaccharides Reduce Proinflammatory Cytokines in Intestinal Caco-2 Cells via Activation of PPAR and Peptidoglycan Recognition Protein 3 / Zenhom, M.; Hyder, A.; de Vrese, M.; Heller, K.J.; Roeder, T.; Schrezenmeir, J // J. Nutr. – 2011. – 141. - 971–977
333. Zhang W Improving functional value of meat products / Zhang W., Xiao S., Samaraweera H., Lee E.J., Ahn D.U // Meat Science. - 2010; 86:15-31
334. Zhang JL Different combinations of probiotics improve the production performance, egg quality, and immune response of layer hens / Zhang JL, Xie QM, Ji J, et al // Poult Sci. – 2012. - 91:2755–60
335. Zhen W Effect of dietary Bacillus coagulans supplementation on growth performance and immune responses of broiler chickens challenged by Salmonella enteritidis / Zhen

- W, Shao Y, Gong X, et al // *Poult Sci.* - 2018; 97:2654–2666.
336. Yeates A.J Red meat consumption: An overview of the risks and benefits- Review / Yeates A.J., McSorley E.M., Cuskelly G.J., Moss B.W., Wallace J.M.W.W., Bonham M.P., Fearon A.M // *Meat Science.* – 2010. -(84):1-13 DOI: 10.1016 / j.meatsci.2009.08.029
337. Yun, J.W Fructooligosaccharides: occurrence, preparation and application / Yun, J.W // *Enzyme Microbial. Tech.* – 1996. - 19:107-117
338. Xing YY Artemisia ordosica polysaccharide alleviated lipopolysaccharide-induced oxidative stress of broilers via Nrf2/Keap1 and TLR4/NF- κ B pathway / Xing YY, Zheng YK, Yang S, Zhang LH, Guo SW, Shi LL, et al // *Ecotox Environ Safe.* – 2021. - 223:112566
339. Xu C Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics / Xu C., Li C. Y., Kong A. N // *Arch Pharm Res* 28. – 2005. - 249–68

ПРИЛОЖЕНИЕ



Certificate of Participation

This is to certify that

Alex Reznichenko

A white, stylized signature of Dr. Pearse Lyons is written over a horizontal line.

Dr. Pearse Lyons

Participated in the 2012 Russia Undergraduate competition for Alltech's Young Scientist Award



Российская академия наук
Отделение сельскохозяйственных наук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина».

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской Академии Наук»

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель академика-секретаря
Отделения сельскохозяйственных наук РАН –
руководитель секции зоотехнии и ветеринарии,
академик РАН


_____ В.В. Калашников

«19»  2020 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЦЫПЛЯТАМ-БРОЙЛЕРАМ
ПРЕБИОТИКОВ ГЕМИВА И РАСПОЛА

Москва 2020

Методические рекомендации по применению цыплятам-бройлерам пребиотиков гемива и распола разработаны сотрудниками Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина» – (зав. кафедрой инфекционной и инвазионной патологии, д.вет.н. профессором Резниченко Л.В.; преподавателем, к.вет.н. Резниченко А.А); сотрудниками Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» – (д.вет.н профессором кафедры технологии животноводства и зоогигиены Асрутдиновой Р.А.; сотрудником кафедры Камалиевым А.Р.) и руководителем Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской Академии Наук» - (доктором биологических наук, профессором, академиком РАН Дорожкиным В.И.).

Методические рекомендации предназначены для ветеринарных врачей птицефабрик, специалистов государственной ветеринарной службы субъектов Российской Федерации и ветеринарных лабораторий, научных сотрудников и студентов факультета ветеринарной медицины

Рецензенты:

Яковлева Е.Г., зав. каф морфологии и физиологии, д.вет.н., профессор ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ

Алимов А.М. проф. каф. биологической химии, физики и математики ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», д-р вет. наук, профессор

Ответственный за выпуск – Ио проректора по научной работе и инновациям ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, доктор экономических наук Дорофеев А.Ф.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены на заседании научно-методической комиссии ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (протокол № 5 от 17.06.2020 г.) и Учёного совета ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (протокол № 3 от 18.06.2020 г.).

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Отделение сельскохозяйственных наук РАН

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель академика-секретаря
Отделения сельскохозяйственных наук РАН –
руководитель секции зоотехнии и ветеринарии,
академик РАН



В.В. Калашников В.В. Калашников

06 октября 2021 г.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ВИТИННО-ФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА
«ВИТАФЕРМ» ЦЫПЛЯТАМ-БРОЙЛЕРАМ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва 2021

УДК 615.225:617.735-007.

Методические рекомендации «Эффективность применения витаминно-ферментного комплекса «Витаферм» цыплятам-бройлерам» разработаны канд. вет. наук, А.А. Резниченко, д-ром вет. наук, проф. Л.В. Резниченко, д-ром вет. наук, доц. С.Б. Носковым (ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ); акад. РАН д-ром биол. наук, проф. В.И. Дорожкиным (ВНИИВСГЭ-филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

В документе представлен материал по обоснованию применения нового витаминно-ферментного комплекса витаферма цыплятам-бройлерам в качестве альтернативы антибактериальным препаратам. Препарат содержит в своём составе пепсин, панкреазу и витаминный комплекс, включающий в себя витамины А, D₃, Е, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, РР, фолиевую и пантотеновую кислоты, биотин. Описано влияние витаферма на приросты и сохранность цыплят, биохимический состав крови, естественную резистентность организма.

Методические рекомендации предназначены для ветеринарных врачей птицефабрик, специалистов государственной ветеринарной службы субъектов Российской Федерации и ветеринарных лабораторий, научных сотрудников и студентов факультета ветеринарной медицины

Рецензенты:

Мерзленко Р.А. – д-р вет. наук, проф., профессор кафедры морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ,.

Асрутдинова Р.А. – д-р вет. наук, проф., профессор кафедры технологии животноводства и зоогигиены ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»

Методические рекомендации «Эффективность применения витаминно-ферментного комплекса «Витаферм» цыплятам-бройлерам» рассмотрены и одобрены научно-методической комиссией ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (протокол № 4 от 15 сентября 2021 г.) и Учёным советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (протокол № 4 от 07 октября 2021 г.).

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2767620

**Комплексный препарат для профилактики и лечения
гепатозов цыплят-бройлеров**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Белгородский государственный аграрный университет
имени В.Я. Горина" (RU)*

Авторы: *Резниченко Людмила Васильевна (RU), Резниченко
Алексей Александрович (RU), Горбач Александр
Александрович (RU), Карпун Екатерина Васильевна (RU),
Носков Сергей Борисович (RU)*

Заявка № 2021120090

Приоритет изобретения 08 июля 2021 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 18 марта 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 08 июля 2041 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2769522

**Комплексный пребиотический препарат для лечения
колибактериоза цыплят-бройлеров**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина" (RU)*

Авторы: *Резниченко Людмила Васильевна (RU), Дорожкин Василий Иванович (RU), Резниченко Алексей Александрович (RU), Горбач Александр Александрович (RU), Карпун Екатерина Васильевна (RU), Щербинин Роман Викторович (RU)*

Заявка № 2021120089

Приоритет изобретения 08 июля 2021 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 01 апреля 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 08 июля 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2771756

Способ кормления цыплят-бройлеров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина" (RU)*

Авторы: *Резниченко Людмила Васильевна (RU), Водяницкая Светлана Николаевна (RU), Резниченко Алексей Александрович (RU), Карпун Екатерина Васильевна (RU)*

Заявка № 2021115156

Приоритет изобретения 26 мая 2021 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 11 мая 2022 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 26 мая 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2771756

Способ кормления цыплят-бройлеров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина" (RU)*

Авторы: *Резниченко Людмила Васильевна (RU), Водяницкая Светлана Николаевна (RU), Резниченко Алексей Александрович (RU), Карпун Екатерина Васильевна (RU)*

Заявка № 2021115156

Приоритет изобретения 26 мая 2021 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 11 мая 2022 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 26 мая 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и
международным связям,
кандидат ветеринарных наук, доцент
Никитин Г.С.

« 10 » мая 2023 г.



Карта обратной связи

Результаты научных исследований соискателя лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» Резниченко Алексея Александровича, выполненные на тему: «Фармако-токсикологические свойства и эффективность применения пребиотиков и новых биологически-активных веществ в бройлерном птицеводстве» по специальности 4.2.1. «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» и используются при чтении лекций и проведении лабораторно - практических занятий со студентами факультета ветеринарной медицины.

Рассмотрено на заседании кафедры
05 мая 2023 г., протокол № 10

Заведующий кафедрой фармакологии и
токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ,
кандидат ветеринарных наук, доцент

Лунегов
Александр Михайлович

УТВЕРЖДАЮ:

И.о. проректора по учебной,
воспитательной работе и молодежной
работе, профессор



И.В. Атанов

И.В. Атанов 2023г.

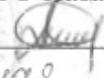
Карта обратной связи

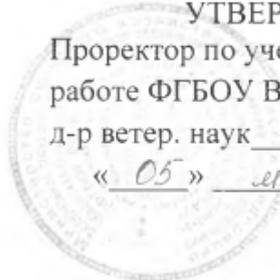
Результаты научных исследований соискателя лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» Резниченко Алексея Александровича, выполненные на тему: «Фармако-токсикологические свойства и эффективность применения пребиотиков и новых биологически-активных веществ в бройлерном птицеводстве» по специальности 4.2.1. - «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» внедрены в учебный процесс кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГАУ» и используются при чтении лекций и проведении лабораторно - практических занятий со студентами факультета ветеринарной медицины.

Рассмотрено на заседании кафедры
05 мая 2023г, протокол № 11

Заведующий кафедрой,
доктор ветеринарных наук, профессор

В.А. Оробец Оробец В.А.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной
работе ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
д-р ветер. наук  Д.Н. Мингалеев
« 05 »  2023г.



Карта обратной связи

Научные положения докторской диссертации соискателя лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» Резниченко Алексея Александровича на тему: «Фармако-токсикологические свойства и эффективность применения пребиотиков и новых биологически-активных веществ в бройлерном птицеводстве» по специальности 4.2.1. - «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии, токсикологии и радиобиологии; физиологии и патологической физиологии; терапии и клинической диагностики с рентгенологией ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и используются при чтении лекций и проведении лабораторно - практических занятий со студентами факультета ветеринарной медицины.

Декан факультета ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
кандидат ветеринарных наук, доцент



Ф.М. Нурғалиев

**ФГБОУ ВО «БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.Я. ГОРИНА»**

**Л. В. Резниченко, Р.А. Асрутдинова, С.Б. Носков,
А.А. Резниченко**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭРГОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В БРОЙЛЕРНОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ**

МОНОГРАФИЯ

Белгород-2021

УДК 636.5.087.7
ББК 46.8–451
Ф24

Фармакологическая эффективность эрготропных препаратов в бройлерном птицеводстве, Монография. /Л. В. Резниченко, Р.А. Асрутдинова, С.Б. Носков, А.А. Резниченко, Белгород, 2021. – Изд-во ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ. – 108 с. ISBN 978-5-6046583-1-4

Рецензенты:

Аметзянова Фирая Казбековна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой кормления ФГБОУ ВО КГАВМ им. Баумана
Яковлева Елена Григорьевна – доктор ветеринарных наук, профессор кафедры морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ

Разработка и внедрение в птицеводство новых эффективных белковых, витаминных и каротинсодержащих препаратов с целью повышения сохранности и продуктивности птицы, эффективного использования кормов, является актуальной задачей в настоящее время. В монографии освещена перспективность применения в птицеводстве эрготропных препаратов как стимулирующих рост и продуктивность цыплят-бройлеров и кур-несушек, повышающих некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета,

Материал рекомендован руководителям, специалистам и практическим работникам зооветеринарного профиля, научным сотрудникам в области фармакологии, физиологии, биохимии, кормления, а также преподавателям и аспирантам ветеринарных, сельскохозяйственных и биологических учебных заведений.

Утверждено на заседании учебно-методической комиссии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ
(протокол № 11 от 19 ноября_2021 г.).

УДК 636.5.087.7

ББК 46.8–451

ISBN 978-5-6046583-1-4

ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет
имени В.Я. Горина»

Акционерное общество «ПРИОСКОЛЬЕ»

308600, г. Белгород, пр. В. Хмельницкого 20/22
ИНН 3123100360 КПП 312301001 р/с 40702810607000103650 в Белгородском ОСБ № 8592
к/с 30101810100000000633 БИК 041403633
Новооскольский филиал: тел. приемная (47-233) 4-51-51; факс 4-60-57, бухгалтерия 4-54-02

Исход. № _____ " _____ 2020г.



УТВЕРЖДАЮ
Директор по ветеринарии
АО «Приосколье» Шкиндер А.В.
« 23 » 04 2020 г.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе старшего ветеринарного врача Щербининой А.В., доцента кафедры незаразной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Щербинина Р.В., ветеринарного врача Резниченко А.А., составили настоящий АКТ в том, что в апреле 2020 г на площадке откорма «Приоскольская» проведены производственные испытания **гипоксена**.

В эксперименте использовали 2 птичника по 43000 цыплят в каждом. Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста добавляли в воду гипоксен из расчёта 0,6 г на 10 кг массы тела и гептран в дозе 1,0мл/ л воды. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обоих птичниках составила 97,6 и 98,1%, среднесуточные приросты были в пределах 62,8 и 64,1% соответственно.

Применение **гипоксена** и гептрана способствовало нормализации работы печени, что проявлялось снижением до физиологических значений активности ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 15,2 и 16,4%, аланинаминотрансферазы – на 18,2 и 18,4%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,8 и 18,1% соответственно.

Препарат нормализовал обмен веществ птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили возможность использования гипоксена в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров, повышения продуктивности и естественной резистентности.

Старший ветеринарный врач

А.В. Щербинина

Доцент кафедры незаразной патологии

Р.В.Щербинин

Ветврач

А.А. Резниченко

Акционерное общество «ПРИОСКОЛЬЕ»

308600, г. Белгород, пр. Б. Хмельницкого 20/22
ИНН 3123100360 КПП 312301001 р/с 40702810607000103650 в Белгородском ОСБ № 8592
к/с 30101810100000000633 БИК 041403633
Новооскольский филиал: тел. приемная (47-233) 4-51-51; факс 4-60-57, бухгалтерия 4-54-02

Исход. № _____ " _____ " _____ 2020г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор по ветеринарии
«Приосколье» Шкиндер А.В.
«10» 03 2020 г.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе старшего ветеринарного врача Щербининой А.В., доцента кафедры незаразной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Щербинина Р.В., ветеринарного врача Резниченко А.А., составили настоящий АКТ в том, что в марте 2020 г на площадке откорма «Приоскольская» провели изучение действия **гипоксена** на организм цыплят-бройлеров.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста кросса Кобб-500 по 60 гол в каждой. Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвертая – опытные. Цыплятам второй, третьей и четвертой опытных групп в течение 10 суток с водой применяли гипоксен из расчета 0,3, 0,6 и 1,2 г на 10 кг массы тела.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в третьей и четвертой группах составила 100% во второй опытной группе она была 98%, а в контрольной – 96%. Наиболее высокие среднесуточные приросты также были в третьей и четвертой опытных группах, где применяли максимальные дозы препарата (на 6,6 и 6,9% выше контроля), что касается второй опытной группы, где доза гипоксена была минимальной, среднесуточный прирост превышал показатели контроля на 2,8%.

При проведении патологоанатомического вскрытия павших цыплят было обнаружено токсическое поражение печени.

Применение **гипоксена** способствовало нормализации работы этого органа. Так, в конце экспериментального периода в сыворотке крови цыплят третьей и четвертой опытных групп, где применялись максимальные дозы препарата снизилась активность ферментов переаминирования: аспаратаминотрансферазы – на 16,4 и 17,0%, аланинаминотрансферазы – на 19,3 и 18,9%, уменьшилась активность лактатдегидрогеназы – на 17,1 и 16,2% соответственно. Таким образом, наиболее эффективной дозой **гипоксена** для цыплят-бройлеров следует считать 0,6 г на 10 кг массы тела.

Старший ветеринарный врач

А.В. Щербинина

Доцент кафедры незаразной патологии

Р.В. Щербинин

Ветврач

А.А. Резниченко

ИП Глава КФХ Селихов Алексей Владимирович
 Адрес: 309650 Белгородская область, Волоконовский район,
 п. Волоконовка, Жукова Улица, д. 54



Р/С 40802810930060000222 в Белгородский РФ ОАО «Россельхозбанк»
 г. Белгород, БИК 041403740, К/С 30101810200000000740,
 ИНН 310602703301, ОГРНИП 313311434300053, ОКПО 0148991700



УТВЕРЖДАЮ
 ИП Глава КФХ
 Селихов А.В.

«10» декабря 2019 г.
 М.П.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе главного зоотехника КФХ «Покровская индейка» Агофонова Н.В., преподавателя СПО Резниченко А.А., аспиранта кафедры инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Горбач А.А. составили настоящий АКТ в том, что в ноябре 2019 г провели **производственные испытания** препарата **гипоксен** в условиях КФХ «Покровская индейка».

В эксперименте использовали 2 птичника по 1200 голов в каждом. Птица была 20-суточного возраста. Цыплятам первого птичника добавляли в воду гипоксен из расчёта 0,6 г на 10 кг массы тела. Цыплятам второго птичника применяли гептран в дозе 1,0 мл/л воды. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,5 и 97,3%, среднесуточные приросты были в пределах 64,6 и 63,2% соответственно.

Применение гипоксена и гептрана способствовало нормализации работы печени, что проявлялось снижением до физиологических значений активности ферментов переаминирования: аспартатаминотрансферазы – на 15,8 и 16,0%, аланинаминотрансферазы – на 18,4 и 18,8%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,3 и 16,2% соответственно.

Препарат нормализовал обмен веществ птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили возможность использования гипоксена в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров, повышения продуктивности и естественной резистентности.

Главный зоотехник

Н.В. Агофонова

Преподаватель СПО

А.А. Резниченко

Аспирант кафедры инфекционной
 и инвазионной патологии

А.А. Горбач

УТВЕРЖДАЮ
 Директор УНИЦ «Агротехнопарк»
 Прокофьев В.В.
 04. 2020 г.

АКТ



Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе зав. физиологическим комплексом УНИЦ «Агротехнопарк» Андреева В.В., преподавателя СПО Резниченко А.А., аспиранта кафедры инфекционной и инвазивной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Горбач А.А. составили настоящий АКТ в том, что в апреле 2020 г проведены **производственные испытания** препарата **гипоксен** в условиях УНИЦ «Агротехнопарк» Белгородского ГАУ.

Для проведения исследований было сформировано 2 группы цыплят-бройлеров 20-суточного возраста по 900 голов в каждой.

Цыплятам первой группы добавляли в воду гипоксен из расчёта 0,6 г на 10 кг массы тела. Цыплятам второй группы применяли гептран в дозе 1,0 мл/л воды. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,8 и 98,1%, среднесуточные приросты были в пределах 65,2 и 64,8% соответственно.

Применение гипоксена и гептрана способствовало нормализации работы печени, что проявлялось снижением до физиологических значений активности ферментов переаминирования: аспартатаминотрансферазы – на 15,9 и 15,4%, аланинаминотрансферазы – на 18,2 и 17,6%. Активность лактатдегидрогеназы уменьшилась на 17,8 и 16,9% соответственно.

Препарат нормализовал обмен веществ птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили возможность использования гипоксена в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров, повышения продуктивности и естественной резистентности.

Заведующий физиологическим
 комплексом УНИЦ «Агротехнопарк»
 Преподаватель СПО


 В.В. Андреев

 А.А. Резниченко

Аспирант кафедры инфекционной
 и инвазивной патологии


 А.А. Горбач

Акционерное общество «ПРИСКОЛЬЕ»

308600, г. Белгород, пр. Б. Хмельницкого 20/22
ИНН 3123100360 КПП 312301001 р/с 40702810607000103650 в Белгородском ОСБ № 8592
к/с 30101810100000000633 БИК 041403633
Новооскольский филиал: тел. приемная (47-233) 4-51-51; факс 4-60-57, бухгалтерия 4-54-02

Исход. № _____ " 11 " 05 2020г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор по ветеринарии
АО «Присколье» Шкиндер А.В.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе старшего ветеринарного врача Щербининой А.В., доцента кафедры незаразной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Щербинина Р.В., ветеринарного врача Резниченко А.А., составили настоящий АКТ в том, что в мае 2020 г на площадке откорма «Прискольская» проведены производственные испытания **витаферма**.

При этом использовали 2 птичника по 43000 цыплят в каждом. Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста применяли витаферм из расчёта 10,0 и 15,0 г/кг корма соответственно в течение 10 суток.

Птица была больна гепатозом (диагноз подтверждён лабораторными исследованиями). В результате проведённых исследований установлено, что в конце экспериментального периода среднесуточные приросты цыплят были в пределах 63,6 и 62,7%, сохранность птицы в обоих птичниках составила 98,2 и 96,9% соответственно.

Применение витаферма цыплятам-бройлерам оказывает положительное влияние на иммунную систему птицы, способствует повышению сохранности, продуктивности и естественной резистентности.

Таким образом **витаферм** можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозе.

Старший ветеринарный врач

А.В. Щербинина

Доцент кафедры незаразной патологии

Р.В.Щербинин

Ветврач

А.А. Резниченко

ИП Глава КФХ Селихов Алексей Владимирович
 Адрес: 309650 Белгородская область, Волосновский район,
 п. Волоконова, Жукова Улица, д. 54



Р/С 40802810930060000222 в Белгородский РФ ОАС «Россельхозбанк»
 г. Белгород, БИК 041403740, К/С 30101810200000000740,
 ИНН 310602703301, ОГРНИП 313311434300053, ОКПО 0148991700



УТВЕРЖДАЮ
 ИП Глава КФХ
 Селихов А.В.

2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

Настоящим актом подтверждается, что результаты научных исследований Резниченко Алексея Александровича соискателя Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской Академии Наук» внедрены ветеринарной службой КФХ «Покровская индейка» в систему лечебно-профилактических мероприятий.

Предложены рекомендации по использованию гемива и распола в качестве лебно-профилактических препаратов при гепатозе цыплят-бройлеров.

Главный ветеринарный врач

В.И. Тютюников

ИП Глава КФХ Селихов Алексей Владимирович
 Адрес: 309650 Белгородская область, Волоконовский район,
 п. Волоконовка, Жукова Улица, д. 54



Р/С 40802810930060000222 в Белгородский РФ ОАО «Россельхозбанк»
 г. Белгород, БИК 041403740, К/С 30101810200000000740,
 ИНН 310602703301, ОГРНИП 313331434300053, ОКПО 0148991700



УТВЕРЖДАЮ
 ИП Глава КФХ
 Селихов А.В.

2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

Настоящим актом подтверждается, что результаты научных исследований Резниченко Алексея Александровича соискателя Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской Академии Наук» **внедрены** ветеринарной службой КФХ «Покровская индейка» в систему лечебно-профилактических мероприятий.

Предложены рекомендации по использованию витаферма в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров.

Главный ветеринарный врач

В.И. Тютюников

УТВЕРЖДАЮ

Директор УНИЦ «Агротехнопарк»

Прокофьев В.В.

2020 г.

М.П.

АКТ



Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе зав. физиологическим комплексом УНИЦ «Агротехнопарк» Андреева В.В., преподавателя СПО Резниченко А.А., аспиранта кафедры инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Горбач А.А. составили настоящий АКТ в том, что **производственные испытания гемива и распола** проведены в условиях УНИЦ «Агротехнопарк» Белгородского ГАУ.

Для проведения исследований было сформировано 2 группы цыплят-бройлеров 20- суточного возраста по 800 голов в каждой. Птица была больна гепатозом (диагноз подтверждён лабораторными исследованиями). Птице в воду добавляли гемив в дозе 0,4 г/кг массы тела и распол из расчёта 0,6 г/кг массы. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 97,5 и 96,3%, среднесуточные приросты были в пределах 65,1 и 6,9% соответственно.

Препараты способствовали нормализации работы желудочно-кишечного тракта птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Проведённые исследования подтвердили возможность использования гемива и распола в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозе, повышения продуктивности и естественной резистентности цыплят-бройлеров.

Заведующий физиологическим комплексом УНИЦ «Агротехнопарк»

Преподаватель СПО

Аспирант кафедры инфекционной и инвазионной патологии

В.В. Андреев

А.А. Резниченко

А.А. Горбач

ИП Глава КФХ Селихов Алексей Владимирович
 Адрес: 309650 Белгородская область, Валкинский район,
 п. Валкиновка, Жумова Улица, д. 54



Р/С 40862810930060000222 в Белгородский РФ САО «Россельхозбанк»
 г. Белгород, БИК 041403740, К/С 30101810200000000740,
 ИНН 310602703301, ОГРНИП 313311434300053, ОКПО 0148991700



УТВЕРЖДАЮ
 ИП Глава КФХ
 Селихов А.В.

« 10 » октября 2019 г.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе главного зоотехника КФХ «Покровская индейка» Агофонова Н.В., преподавателя СПО Резниченко А.А., аспиранта кафедры инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Горбач А.А. составили настоящий АКТ в том, что в ноябре 2019 г провели **производственные испытания** проведены **производственные испытания гемива и распола** в условиях КФХ «Покровская индейка».

В эксперименте использовали 2 птичника по 1000 голов в каждом. Птица была больна гепатозом (диагноз подтверждён лабораторными исследованиями). Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста добавляли в воду гемив в дозе 0,4 г/кг массы тела и распол из расчёта 0,6 г/кг массы. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в обеих птичниках составила 98,0 и 97,0% соответственно, среднесуточные приросты были в пределах 64,8 и 63,9% соответственно.

Препараты способствовали нормализации работы желудочно-кишечного тракта птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Проведённые исследования подтвердили возможность использования гемива и распола в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозе, повышения продуктивности и естественной резистентности цыплят-бройлеров.

Главный зоотехник

Н.В. Агофонова

Преподаватель СПО

А.А. Резниченко

Аспирант кафедры инфекционной
 и инвазионной патологии

А.А. Горбач

Акционерное общество «ПРИОСКОЛЬЕ»

308600, г. Белгород, пр. В. Хмельницкого 20/22
ИНН 3123100360 КПП 312301001 р/с 40702810607000103650 в Белгородском ОСБ № 8592
к/с 30101810100000000633 БИК 041403633
Новоскольский филиал: тел. приемная (47-233) 4-51-51; факс 4-60-57, бухгалтерия 4-54-02

Исход. № 712 " 2 " 04 2020г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор по ветеринарии
АО «Приосколье» Шкиндер А.В.
2020 г.

АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе старшего ветеринарного врача Щербининой А.В., доцента кафедры незаразной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Щербинина Р.В., ветеринарного врача Резниченко А.А., составили настоящий АКТ в том, что в апреле 2020 г на площадке откорма «Приоскольская» проведены производственные испытания **гемива и распола**.

В эксперименте использовали 2 птичника по 43000 цыплят в каждом. Птица была больна гепатозом (диагноз подтверждён лабораторными исследованиями). Цыплятам-бройлерам 20-суточного возраста добавляли в воду гемив в дозе 0,4 г/кг массы тела и распол из расчёта 0,6 г/кг массы. Препараты применяли в течение 10 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплятв обеих птичниках составила 98,7 и 96,5%, среднесуточные приросты были в пределах 64,6 и 62,7% соответственно.

Препараты способствовали нормализации работы желудочно-кишечного тракта птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Проведённые исследования подтвердили возможность использования гемива и располав качестве лечебно-профилактического средства при гепатозе, повышения продуктивности и естественной резистентности цыплят-бройлеров.

Старший ветеринарный врач



А.В. Щербинина

Доцент кафедры незаразной патологии



Р.В.Щербинин

Ветврач



А.А. Резниченко

Акционерное общество «ПРИОСКОЛЬЕ»

308600, г. Белгород, пр. Б. Хмельницкого 20/22
ИНН 3123100360 КПП 312301001 р/с 40702810607000103650 в Белгородском ОСБ № 8592
к/с 30101810100000000633 БИК 041403633
Новооскольский филиал: тел. приемная (47-233) 4-51-51; факс 4-60-57, бухгалтерия 4-54-02

Акт

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе начальника п/о «Приоскольская» Щербининой А.В. старшего ветеринарного врача Пикаловой Н.А. ветеринарного врача Резниченко А.А. составили настоящий акт о том, что на площадке откорма «Приоскольская», АО «Приосколье» в сентябре 2018 г. проведены испытания пребиотика гемив.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 23000 гол. в каждой. Первая группа была контрольной, вторая, третья и четвертая группы опытные.

Второй, третьей и четвертой опытным группам начиная с 8-суточного возраста применяли разные дозы пребиотика «гемив»: 0,2, 0,4 и 0,8 г/кг массы тела соответственно в течение 10 суток.

В результате проведенных исследований установлено, что после 10-суточного применения препарата среднесуточные приросты цыплят второй, третьей и четвертой опытных групп превышали контрольные показатели на 7,2%, 10,4% и 8,9% соответственно.

За экспериментальный период сохранность в контрольной, второй и третьей группе составила 96,7%, 97,1% и 98,4% соответственно и в четвертой - 98,8%.

На основании проведенных исследований можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам гемив начиная с 8-суточного возраста в течение 10 суток.

При этом оптимальной следует считать дозу 0,4 г/кг массы тела.

Начальник площадки

Старший ветврач

ветеринарный врач



А.В. Щербинина

Н.А. Пикалова

А.А. Резниченко

УТВЕРЖДАЮ
 Директор УНИЦ «Агротехнопарк»
 Прокофьев В.В.
 2018 г.



АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе зав. физиологическим комплексом УНИЦ «Агротехнопарк» Андреева В.В., преподавателя СПО Резниченко А.А., аспиранта кафедры инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский ГАУ» Горбач А.А. составили настоящий АКТ в том, что в октябре 2018 г в условиях лаборатории птицеводства УНИЦ «Агротехнопарк» провели изучение действия пребиотика **распол** на организм цыплят-бройлеров.

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 8-суточного возраста по 900 гол. в каждой. Первая группа была контрольной, вторая, третья и четвертая группы опытные.

Второй, третьей и четвертой опытным группам начиная с 8-суточного возраста применяли разные дозы пребиотика «распол»: 0,3, 0,6 и 1,2 г/кг массы тела соответственно, препарат добавляли в воду в течение 10 суток.

В результате проведенных исследований установлено, что после 10-суточного применения препарата среднесуточные приросты цыплят второй, третьей и четвертой опытных групп превышали контрольные показатели на 7,1%, 9,3% и 8,7% соответственно.

За экспериментальный период сохранность в контрольной, второй и третьей группе составила 98,1% и 98,7%, и 99,1% в четвертой - 99,4%.

На основании проведенных исследований можно рекомендовать применять цыплятам-бройлерам распол начиная с 8-суточного возраста в течение 10 суток .

При этом оптимальной следует считать дозу 0,6 г/кг массы тела.

Заведующий физиологическим комплексом УНИЦ «Агротехнопарк»

В.В. Андреев

Преподаватель СПО

А.А. Резниченко

Аспирант кафедры инфекционной и инвазионной патологии

А.А. Горбач