

На правах рукописи



ДОЛГОВ ЕВГЕНИЙ ПЕТРОВИЧ

**РАЗРАБОТКА И ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ПРЕПАРАТА ФИБРАЛИН**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Краснодар – 2021

Работа выполнена в Краснодарском научно-исследовательском ветеринарном институте – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

Научный руководитель: **Кузьмина Елена Васильевна**,
доктор ветеринарных наук, доцент,
заслуженный ветеринарный врач Кубани

Официальные оппоненты: **Дельцов Александр Александрович**, доктор ветеринарных наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», заведующий кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова

Мерзленко Руслан Александрович, доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина», профессор кафедры морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Защита состоится «28» апреля 2021 г., в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, в аудитории № 1 факультета ветеринарной медицины, тел.: 8(861) 221-56-37, e-mail: kubsau@mail.ru

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

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В современных экономических условиях успешное ведение промышленного птицеводства может быть достигнуто не только за счет внедрения новых технологий, комплектования поголовья кроссами птицы с высоким генетическим потенциалом, но и за счет использования инновационных фармакологических разработок, повышающих здоровье сельскохозяйственной птицы (Василевич Ф.И., Бачинская В.М., Дельцов А.А., 2019; Осепчук Д.В. с соавт., 2019; Кощаев А.Г. с соавт., 2020).

Ограничивающим фактором при производстве продукции птицеводства является контаминация кормов птицы токсичными компонентами. Корма поражаются ксенобиотиками, как контролируемо (при внесении в посевы удобрений), так и не контролируемо (при поражении кормов микотоксинами). Загрязнение кормов микотоксинами возможно на всех этапах их производства, транспортирования, хранения, переработки и реализации. Это класс ксенобиотиков обладает высокой токсичностью, а многие из них – мутагенными, тератогенными, канцерогенными и иммуносупрессивными свойствами (Антипов В.А. с соавт., 2015; Кононенко С.И. с соавт., 2019; Бессарабов Б., 2014; Брылин А.П., 2019; Темираев В.Х., 2013; Забашта Н.Н., 2014).

При токсикозах различного генеза первичным органом-мишенью является печень, и патогенетические механизмы ее поражения многообразны, однако все они приводят к повреждению гепатоцитов, сопровождаемому воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Следовательно, при токсикозах применение веществ, повышающих способность печени к детоксикации и репарации, является фармакологически целесообразным.

С учетом этого, исследования, направленные на разработку эффективных лекарственных препаратов комплексного действия – антитоксического, гепатопротекторного и противовоспалительного, актуальны. К наиболее перспективному направлению в этой области относится использование пищевых волокон, усиленных гепатопротекторными и детоксицирующими веществами, как средств регуляции процессов токсикокинетики чужеродных соединений, включая этапы всасывания, печеночно-кишечной циркуляции, биотрансформации и детоксикации.

Степень разработанности проблемы. Интоксикации животных различного генеза являются объектом пристального внимания научных исследований во всем мире. В настоящее время отмечено глобальное ухудшение микотоксикологической ситуации, в том числе и в России, при этом во многих случаях микотоксины в кормах для животных присутствуют в комбинации, либо в сочетании с другими токсикантами (Папуниди К.Х. с соавт., 2018; Surai P.F. et al., 2017; Шантыз А.Х. с соавт., 2018; Иванов А.В. с соавт., 2008; Мирошниченко П.В. с соавт., 2016; Кузнецов А.Ф., 2017; Гагкаева Т.Ю. с соавт., 2017; Кононенко Г.П. с соавт., 2019). Вклад нитросоединений антропогенного и техногенного происхождения в общем круговороте азота также устойчиво возрастает, что обуславливает увеличение нитрат-нитритной нагрузки на организм животных (Щербаков А.С., 2002; Забашта Н.Н. с соавт., 2014; Цыганенко О.И., Набока М.В., Ланченко В.С., 2012).

Решению проблемы фармакокоррекции токсикозов животных посвящено множество научных исследований, как отечественных, так и зарубежных ученых – Папуниди К.Х. (2018), Дорожкин В.И. (2017), Антипов В.А. (2015), Мирошниченко П.В. (2016), Кошаев А.Г. (2013), Джавахия В.Г. (2016), Гулюшин С.Ю. (2016), Espada Y. (2017), Surai P.F. (2017).

Одним из ключевых ресурсов в решении проблемы токсикозов является использование веществ, которые при попадании в организм проявляют способность влиять на патогенетические аспекты развития болезни, позволяя снизить повреждающее действие ксенобиотиков и улучшить репаративные процессы в печени (Мерзленко Р.А., 2014; Семененко М.П. с соавт., 2016; Тяпкина Е.В. с соавт., 2014). В этом плане интерес представляет сырьё из вторичных растительных ресурсов, такое как сухой свекловичный жом, содержащий растворимые и нерастворимые пищевые волокна. К первым относятся полисахариды – пектины, важным свойством которых является их высокая поглощающая способность в отношении микотоксинов, тяжелых металлов и других ксенобиотиков. Вторая фракция, представленная нерастворимыми «грубыми» растительными волокнами, проходя через желудочно-кишечный тракт, влияет на моторику кишечника, помогая механически удалять из организма токсические вещества (Викторова Е.П., 2018; Камалиев А.Р., 2015; Ипатова Л.Г., 2007; Корнен Н.Н. с соавт., 2017; Кузьмина Е.В. с соавт., 2019; Петенко А.И. с соавт., 2012; Никонович Ю.Н., 2014).

В настоящее время препараты на основе фосфолипидов успешно применяются в медицинской практике в качестве гепатопротекторных и мембраностабилизирующих средств. Лецитины, полученные из вторичных растительных ресурсов, представляют собой комплекс эссенциальных фосфолипидов, которые позволяют восстанавливать мембрану гепатоцитов, снижать интенсивность процессов перекисного окисления липидов, генерацию активных метаболитов кислорода, а также устранять нарушения энергообеспечения клеток (Малявина В.В. с соавт., 2007; Викторова Е.П., 2018; Gundermann K.-J., 2011; Loguercio C., 2012).

Указанные положения определили направленность работы и выбор подходов при разработке препарата фибралин, изучении его токсикологических параметров и фармакологических свойств.

Цель и задачи исследований. Цель – разработка препарата с антитоксическим и гепатопротекторным действием, изучение его фармако-токсикологических свойств и эффективности при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- разработать состав препарата, изучить его физико-химические свойства и определить срок годности;
- провести токсикологическую оценку препарата фибралин (острая и хроническая токсичность, алергизирующее, эмбриотоксическое и тератогенное действие);
- исследовать фармакологические свойства фибралина при экспериментальных токсикозах лабораторных животных и перепелов;
- изучить эффективность препарата в производственных условиях при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы.

Научная новизна. Разработан антитоксический препарат фибралин и установлен срок его годности. Впервые проведено определение комплекса токсикологических показателей фибралина, позволившее выявить степень безопасности применения препарата. Получены новые знания о влиянии фибралина на структурно-функциональное состояние печени, выраженность эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации организма лабораторных животных при сочетанном микотоксикозе и нитратной интоксикации. Экспериментально обоснована наиболее эффективная доза препарата при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы, обеспечивающая антитоксическое, гепатопротекторное и антиоксидантное действие. Установлена лечебная эффективность фибралина при сочетанном микотоксикозе цыплят-бройлеров.

По результатам исследований получен патент РФ на изобретение № 2734030 «Кормовая добавка, обладающая антитоксическим действием».

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные расширяют имеющиеся представления о детоксикационных процессах организма сельскохозяйственной птицы. Теоретическая значимость работы состоит в том, что были изучены механизмы взаимодействия комплекса веществ полисахаридной и фосфолипидной природы, обладающих антитоксическими, гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами с системами структурно-функционального жизнеобеспечения организма птицы по изменениям ключевых параметров обмена, характеризующим метаболический ответ на введение токсичных соединений экзогенной природы.

Для ветеринарной медицины и птицеводства предложен новый препарат – фибралин, обладающий выраженной антитоксической и гепатопротекторной активностью. По результатам исследований разработана нормативная документация (временная инструкция по применению фибралина), определяющая условия его применения.

Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы при составлении научно-информационной литературы, в учебном процессе сельскохозяйственных ВУЗов, а также в ветеринарной практике и птицеводстве.

Методология и методы исследований. Методологической основой выполнения работы явилось изучение современных способов и средств фармакокоррекции токсикозов птицы, представленные в работах отечественных и зарубежных ученых.

Методика исследований основана на применении современного сертифицированного оборудования, с использованием токсикологических, фармакологических, клинических, биохимических, гематологических и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- обоснование выбора компонентов и фармацевтическая разработка препарата фибралин, его физико-химические свойства;
- экспериментальные данные по изучению токсикологических свойств препарата;

– фармакологические свойства разработанного лекарственного средства при экспериментальных токсикозах лабораторных животных и сельскохозяйственной птицы;

– эффективность фибралина в производственных условиях при микотоксикозах цыплят-бройлеров.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а достоверность полученных результатов проанализирована и подтверждается статистической обработкой данных.

Результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований, представляющие собой основу диссертационной работы, доложены, обсуждены и одобрены: на заседаниях Ученого совета Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2017-2020 гг.); на Международной научно-практической конференции «Инновации в повышении продуктивности сельскохозяйственных животных» (г. Краснодар, 2017 г.); на Международной научно-практической конференции «Научные основы в повышении продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных» (г. Краснодар, 2018 г.); на Международной научно-практической конференции «Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса горных и предгорных территорий» (г. Владикавказ, 2018 г.); на V Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» (Майкоп, 2018 г.); на VI Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса», (г. Ставрополь, 2018 г.); на VII Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса», (г. Ставрополь, 2019 г.); в финале конкурса «Умник» (г. Ростов-на-Дону, 2019 г.); на VIII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (г. Ростов-на-Дону, 2020 г.), на XIV Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья животных» (г. Краснодар, 2020 г.)

Материалы диссертационной работы составной частью вошли в грант РФФИ № 19-316-90029 научного проекта «Изучение молекулярных аспектов нарушений механизмов детоксикационных процессов организма птицы и способы их метаболической коррекции».

Личное участие автора. Все приведенные в диссертации данные получены при личном участии автора, как на этапе постановки задач и разработки методических подходов к их выполнению, так и при наборе фактических данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании и оформлении публикаций. Выводы диссертации сформулированы автором.

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 20 научных работах, из них: в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) – 3; в изданиях, входящих в междуна-

родные библиографические и реферативные базы данных «Web of Science» – 2 и «Scopus» – 3.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 181 странице компьютерного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Список использованной литературы включает 229 источников, в том числе иностранных 68. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 44 рисунками.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научно-исследовательская работа выполнялась в 2017-2020 гг. в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Клинические исследования проведены в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района, Краснодарского края.

Экспериментальная часть диссертационной работы посвящена исследованиям по фармацевтической разработке препарата фибралин, изучению его фармако-токсикологических свойств и эффективности при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы.

При постановке опытов были использованы токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические и другие методы исследований. Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с требованиями к учебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов.

Основной объект исследований – препарат фибралин, включающий растительные волокна, фосфолипиды и тиосульфат натрия. Эссенциальные фосфолипиды представлены рапсовым лецитином, растительные волокна – модифицированным свекловичным жомом.

Общетоксические свойства фибралина оценивали путем определения острой и хронической токсичности препарата в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии» (1998) и согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005), при соблюдении правил, предусмотренных «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

Изучение острой токсичности препарата проводили в условиях вивария Краснодарского НИВИ на лабораторных крысах и перепелах. Образец фибралина задавали индивидуально внутрь в виде водной взвеси, в дозах – 8900 мг/кг массы тела (для крыс) и 7900 мг/кг массы тела (для перепелов).

Исследование хронической токсичности фибралина проводили в течение 60 дней на нелинейных крысах и перепелах, используя три дозы для каждого вида: крысам – 0,89 г/кг массы тела, 0,44 г/кг массы тела и 0,18 г/кг массы тела; перепелам – 0,79 г/кг массы тела, 0,39 г/кг массы тела и 0,16 г/кг массы тела. От 5 особей из каждой группы на 30 и 60 дни экспериментального периода отбирались образцы крови для биохимического и общего анализов, а после эвтаназии производилось патологоанатомическое вскрытие и взятие органов для гистологического исследования.

Лабораторные исследования крови проводились на автоматизированных анализаторах – биохимическом «Vitalab Flexor» и гематологическом «Mythic 18 vet».

Макро- и микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Фиксация препаратов проводилась в 10 % формалине, в качестве заливочной среды использовался парафин. Срезы органов проводили при помощи замораживающего микротомы с парафиновой проводкой МЗ-2. Окраска препаратов проводилась гематоксилин-эозином. Гистологические исследования и микрофотографии – при помощи микроскопа «Микромед-3» с видеоокуляром TourCam 10.0 MP.

Раздражающее действие фибралина изучали на кроликах конъюнктивальной пробой и методом накожных аппликаций, кожно-резорбтивное действие на лабораторных крысах – методом погружения хвоста во взвесь исследуемого препарата.

Эмбриотоксическое и тератогенное действие определяли согласно «Методическим указаниям по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ» (2012).

О качестве мяса после применения фибралина судили по результатам ветеринарно-санитарной экспертизы тушек перепелов, которая включала в себя органолептическую и дегустационную оценку мяса, жира и бульона, а также биохимические исследования, состоящие из определения концентрации водородных ионов с помощью рН метра, определения содержания аммиака в мясе с реактивом Несслера, реакции на пероксидазу и формольной реакции.

Исследование фармакологических свойств фибралина проведено в 3 этапа – при моделировании нитратной интоксикации на лабораторных крысах, а также при экспериментальных микотоксикозах, воспроизведенных на крысах и перепелах.

В первой серии опытов при моделировании нитратной интоксикации из лабораторных крыс было сформировано 5 групп по 15 особей в каждой. Животным 1-4 опытных групп на протяжении 30 дней ежедневно принудительно выпаивали нитрат натрия в объеме 0,1 мл на голову и дополнительно применяли фибралин в дозах: 1 группа – 1 г на животное (5 г/кг массы тела); 2 группа – 1,5 г на животное (7,5 г/кг массы тела); 3 группа – 2 г на голову (10 г/кг массы тела). В 4 опытной группе на фоне применения нитрата натрия лечение не осуществлялось. Контрольным крысам 5 группы выпаивали раствор, содержащий NaCl, в количестве, эквивалентном содержанию натрия в нитрате натрия.

Во второй серии опытов при экспериментальном моделировании хронического сочетанного микотоксикоза лабораторных крыс разделили на 3 группы по 10 особей в каждой. В 1 и 2 опытных группах на протяжении 30 дней использо-

вался корм, в котором концентрация Т-2 токсина составляла – 0,165 мг/кг, зеараленона – 0,038 мг/кг и афлатоксина В1 – 0,001 мг/кг. Животные 3 группы служили интактным контролем, получая доброкачественные комбикорма. В 1 опытной группе ежедневно применяли фибралин, который задавали крысам в виде болусов, в дозе 1,5 грамма на животное.

В третьей серии опытов экспериментальное моделирование хронического микотоксикоза выполняли на перепелах мясной породы, разделенных на 4 группы по 16 голов в каждой. На протяжении 30 дней птице 1, 2 и 3 опытных групп скармливался корм, контаминированный микотоксинами (Т-2 токсин – 0,095 мг/кг и афлатоксин В1 – 0,019 мг/кг), 4 группа служила интактным контролем. Птице 1 и 2 опытных групп ежедневно применяли фибралин в виде гранул, смешанных с токсичным кормом в дозах – в 2,5 г и 3,1 г на голову, 4 группа была контрольная и содержалась на основном рационе, получая доброкачественный комбикорм.

Клинический контроль за животными осуществлялся ежедневно по следующим критериям – общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, реакция на внешние раздражители, окраска кожи и видимых слизистых оболочек. Взвешивание приводили 3 раза (фоновое, на 15 и 30 день эксперимента). В целом, фармакодинамическую оценку препарата проводили по сохранности животных, динамике массы тела, развитию клинических признаков интоксикации, изменению морфо-биохимических показателей крови, результатам патоморфологических и гистологических исследований. В крови дополнительно изучали уровень продуктов перекисного окисления липидов в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010) – на спектрофотометре «Есовиен». Уровень эндогенной интоксикации определяли по методу Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984).

По окончании эксперимента после эвтаназии у перепелов извлекали печень, из которой выделяли микросомы, и в свежей суспензии микросом определяли концентрацию цитохрома Р-450 по методике И.И. Карузиной и А.И. Арчакова (1977).

Научно-хозяйственный опыт по изучению терапевтической эффективности фибралина проводили в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района Краснодарского края на 440 цыплятах-бройлерах 18-дневного возраста со средней массой тела $665,1 \pm 4,5$ г. Проведенными лабораторными исследованиями комбикорма (рост) было установлено, что в нем выявлены микотоксины – Т-2 токсин (0,016 мг/кг), зеараленон (0,018 мг/кг) и афлатоксин В1 (0,002 мг/кг). Для оценки эффективности фибралина птиц разделили на 3 группы: 1 опытная (200 голов) получала фибралин в дозе 3 кг на тонну корма; 2 опытная (200 голов) получала препарат сравнения Атокс Био Плюс из расчета 1,5 кг на тонну корма; 3 опытная состояла из 40 оставшихся бройлеров и лечение не получала. Критериями эффективности терапии являлись: сохранность, динамика клинических симптомов интоксикации и приростов массы тела, аппетит, двигательная активность, результаты биохимического и общего анализа крови.

Экономическую эффективность рассчитывали в соответствии с «Методическими рекомендациями по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в агропромышленном комплексе» (2007).

Полученные в опытах цифровые данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Достоверность различий между сериями определяли с помощью t- критерия Стьюдента.

3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика препарата фибралин

Фибралин – комплексный препарат, обладающий антитоксическим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием, включающий растительные волокна, фосфолипиды и тиосульфат натрия. Эссенциальные фосфолипиды представлены рапсовым лецитином, растительные волокна – модифицированным свекловичным жомом. На 100 г препарата приходится: растительных волокон – 70 %; лецитина – 19 %; тиосульфата натрия – 11 %. Оптимальный состав фибралина установлен методом биологического скрининга на модели с *Paramecium caudatum* за счет доказанного влияния составляющих препарата на толерантность инфузорий к клеточным ядам.

Лекарственная форма препарата фибралин – гранулы, без посторонних включений и крупных частиц, светло-желтого цвета, которые могут иметь специфический маслянистый запах. Срок годности фибралина составляет 12 месяцев – при условии хранения в герметичной упаковке, в сухом, защищенном от солнечных лучей месте при температуре 0+25°C.

3.2 Токсикологические исследования

При определении острой токсичности установлено, что однократное пероральное введение фибралина в дозах 7900 мг/кг массы тела перепелам и 8900 мг/кг массы тела лабораторным крысам переносится ими без видимых последствий, что классифицирует его как малотоксичный препарат и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» фибралин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности).

При изучении хронической токсичности фибралина, проведенной на лабораторных крысах и перепелах использовались 3 дозы препарата – 1/10, 1/20 и 1/50 от LD₅₀ (при токсикометрии расчет производился от максимальной дозы фибралина, введенной в остром опыте, которую условно принимали за LD₅₀). Наивысшая дозировка препарата составила для крыс – 0,89 г/кг массы тела и для перепелов – 0,79 г/кг массы тела. Препарат задавали в виде твердой лекарственной формы – болюсов, приготовленных непосредственно перед каждым введением в течение 60 дней.

В результате токсикологических исследований установлено, что сохранность в группах была 100 %-ной, клинических симптомов интоксикации не выявлено, зарегистрирована положительная динамика массы тела животных с наибольшим показателем в 1 опытной группе (как у крыс, так и у перепелов), где масса тела увеличилась к середине опыта на 7,1-7,7 %, а к концу опыта на 10,8-15,2 %.

При исследовании крови крыс и перепелов зарегистрировано, что все определяемые показатели соответствовали параметрам нормы для животных этого вида и возраста. Длительное применение фибралина приводило к увеличению содержания общего белка и глюкозы в сыворотке крови в опытных группах относительно контрольных аналогов. Наибольшая разница отмечена в 1 группе, составившая на 60 день эксперимента: у лабораторных крыс – по общему белку 24,3 % и глюкозе 32,8 %; у перепелов – по общему белку 22,9 % и глюкозе 10,5 %.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии дополнительной нагрузки на органы и ткани при длительном применении разработанного препарата в условно-токсических дозах и о его хорошей переносимости лабораторными крысами и птицей. Фибралин не оказывает раздражающего, кожно-резорбтивного и аллергического действия. При длительном применении беременным животным не проявляет эмбриотоксических и тератогенных свойств. При ветеринарно-санитарной оценке мяса птицы, установлено, что длительное применение препарата перепелам не изменяет качества и вкусовых показателей мяса.

3.3 Фармакологические исследования

3.3.1 Изучение фармакологических свойств фибралина при нитратной интоксикации лабораторных животных

В первой серии опытов изучение фармакологических свойств фибралина проводили на модели нитратной интоксикации, воспроизведенной на лабораторных крысах. Всего было 5 групп, где животным 1-4 опытных групп на протяжении 30 дней ежедневно принудительно выпаивали нитрат натрия. В 1, 2 и 3 группах дополнительно применяли лечение фибралином в разных дозах, в 4 группе на фоне нитратной интоксикации лечение не осуществлялось, 5 группа была контрольной и состояла из здоровых крыс.

В результате установлено, что за весь период проведения опыта гибели животных во всех 5 группах не отмечалось. Первые признаки интоксикации появились в 4 опытной группе (без лечения) на 13 день опыта: у животных снизился аппетит, они были угнетены, шерсть взъерошена, волос сухой и ломкий, слизистые анемичные, появилась одышка. По мере дальнейшего поступления нитрата натрия в организм крыс признаки интоксикации в этой группе усиливались – к 30 дню опыта животные были истощены, аппетит плохой, шерстный покров взъерошен, тусклый, видимые слизистые оболочки анемичные, у некоторых особей наблюдался тремор, они с трудом передвигались по клетке.

В опытных группах при применении антитоксической терапии с разными дозировками фибралина у лабораторных животных из клинических признаков интоксикации отмечалась пониженная реакция на внешние раздражители, шерсть некоторых крыс выглядела взъерошенной, без блеска, при этом аппетит был сохранен, слизистые розовые, дыхание ровное.

Гравиметрическими исследованиями установлено, что в группе без лечения у животных происходило динамичное снижение массы тела, составившее к концу опыта 4,6 % от исходных данных. У крыс, получавших фибралин, зарегистрирована положительная динамика весовых характеристик с максимальными показателями во 2 опытной группе, где разница с фоновыми данными составила на 15 день – 2,5 %, на 30 день – 4,9 % (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние фибралина на динамику массы тела крыс при интоксикации нитратом натрия, г ($M \pm m$; $n=15$)

Группа	Период исследований		
	фоновый	на 15 день	на 30 день
1 опытная	203,5±1,38	205,9±1,44	208,4±0,87
2 опытная	201,6±1,63	206,6±1,56	211,5±1,95
3 опытная	201,9±1,64	204,1±1,47	206,3±1,67
4 опытная (без лечения)	202,6±1,84	197,7±1,72	193,3±1,27*
5 контрольная	203,1±1,72	211,6±1,53	216,3±1,95

Примечание: различия достоверны ($*p \leq 0,05$) в сравнении с фоновыми данными

По результатам гематологического анализа выявлено, что у животных 4 опытной группы (без лечения) к 30 дню опыта зарегистрированы признаки анемии, при этом в сравнении с интактным контролем у них были ниже значения эритроцитов – на 27,3 %, гемоглобина – на 9,2 % и гематокрита – на 33,7 %. Кроме того, у этих животных выявлена тромбоцитопения, при более низком количестве тромбоцитов к середине опыта – на 36,2 %, а по завершении – на 29,6 %. В группах, где проводилось лечение, показатели гемоглобина и гематокрита существенно от контроля не отличались, но зафиксировано незначительное снижение тромбоцитов и эритроцитов, максимально на 8,9 % и 7,1 %.

Биохимическими исследованиями крови крыс выявлено, что в 4 группе (без лечения) в сравнении со здоровыми животными значительно увеличились концентрации гепатоиндикаторных ферментов: АсАТ к середине опыта – в 2,5 раза, по завершении – в 2,9 раза; АлАТ – к середине опыта – в 1,6 раза, по завершении – в 1,7 раза. Фармакологическая протекция при нитратной интоксикации была эффективной во всех опытных группах, поскольку на фоне затравки активность аминотрансфераз, хотя и увеличилась, но была существенно ниже относительно крыс без лечения. Наиболее выраженные позитивные изменения зафиксированы во 2 группе, где разница по АсАТ с показателями контроля составила на 15 день – 27,1 %, на 30 день – 28 %. Концентрация АлАТ также была незначительно выше, чем у здоровых животных к середине опыта – на 15,6 %; к концу опыта – на 13,6 %.

При оценке показателей желчеобразования у животных 4 опытной группы во все периоды исследований была зарегистрирована гипербилирубинемия. В крови крыс, получавших лечение, концентрация общего билирубина хотя и превышала этот показатель у здоровых животных, но находилась в границах нормы. Уровень щелочной фосфатазы в 4 группе к концу наблюдений превышал значения контроля в 2,2 раза, а во 2 опытной группе только на 32,9 %. Нитратная интоксикация организма приводила к повышению в крови уровня холестерина, поскольку в группе без лечения относительно здоровых животных на 15 день опыта его содержание было выше в 1,9 раза, а к концу эксперимента разница составила 1,7 раза. Во 2 опытной группе показатели холестерина были выше, чем в контроле, к 15 дню – на 34 %, к 30 дню – на 7,5 %.

Поступление нитрата натрия в организм животных обусловило нарушение протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось снижением содержания общего белка у крыс 4 группы на 27,6 % (1 период исследований) и на 32,9 % (2 период исследований) по отношению к показателям 5 контрольной группы. При лечении фибралином наиболее оптимальный уровень белкового обмена наблюдаются во 2 опытной группе, где показатели общего белка были ниже, чем в контроле к середине опыта – на 6 %, к концу – на 5,5 %.

Таким образом, фармакологическое действие фибралина обуславливало снижение токсического действия нитрата натрия на организм лабораторных крыс, причем наилучшие показатели отмечались во 2 опытной группе, где доза фибралина составила 1,5 г на голову или 7,5 г/кг массы тела.

3.3.2 Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе лабораторных животных

Во второй серии опытов изучение фармакологических свойств фибралина проводили на модели хронического сочетанного микотоксикоза, воспроизведенного на лабораторных крысах. Было сформировано 3 группы животных – в 1 и 2 опытных группах на протяжении 30 дней скармливался корм с микотоксинами (в 1 опытной группе дополнительно применяли фибралин, 2 опытная группа была без лечения), а 3 группа служила интактным контролем.

В результате установлено, что при скармливании кормов, контаминированных микотоксинами, у крыс 2 группы уже на 5 день эксперимента наблюдалось угнетение животных, снижение двигательной активности и аппетита, усиление жажды, разжижение фекалий, взъерошенность шерстного покрова, анемичность слизистых оболочек. К концу опыта – сильное угнетение, отсутствие аппетита, истощение, снижение массы тела, шерстный покров взъерошен, тусклый, слизистые анемичные, стул кашицеобразный с неприятным гнилостным запахом. На 21 день была отмечена гибель одного животного (10 %).

У крыс, получавших фибралин, клинические признаки интоксикации были менее выражены и проявились лишь к 8 суткам эксперимента, при этом сохранность животных за весь период наблюдений была 100 %-ной. В этой группе выявлено незначительное изменение массы тела крыс – в первый период опыта разница с фоновыми показателями составила 3,2 %, а к концу экспери-

мента уже зарегистрирована положительная динамика весовых характеристик с превышением начальной массы тела на 1,9 %. В группе без лечения установлено снижение массы тела крыс с разницей на 15 день исследований – 10,2 % и на 30 день – 11,8 %.

Токсическое действие сочетания Т-2 токсина, зеараленона и афлатоксина В1 на организм животных проявилось выраженными изменениями в активности ферментов-маркеров функционального состояния печени. Во 2 опытной группе (без лечения) в сравнении с интактными животными к середине опыта зарегистрировано достоверное увеличение активности АсАТ на 46 %, а по завершении эксперимента разница составила 24,8 %. Концентрация АлАТ увеличилась более значительно – на 15 сутки в 3,7 раза и на 30 сутки – в 2 раза.

Применение фибралина приводило к значительному ослаблению действия микотоксинов на организм, поскольку у крыс 1 группы активность АсАТ к середине опыта была ниже значений этого же показателя во 2 группе на 18,2 % ($p \leq 0,05$), а к концу на 16 % ($p \leq 0,01$). В содержании АлАТ прослеживалась аналогичная динамика: разница на 15 сутки наблюдений составила 44,7 % ($p \leq 0,001$); на 30 день исследований – в 3 раза ($p \leq 0,001$). В показателях желчеобразования у животных, получавших фибралин, установлена более низкая концентрация общего билирубина и холестерина (на 37,7 % и 33,3 % в завершающий период исследований) относительно группы без лечения.

Микотоксикоз обуславливал нарушение протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось снижением содержания общего белка в 1 группе на 10,2 %, а во 2 группе на 30,4 % по отношению к здоровым крысам. Следовательно, применение фибралина минимизировало развитие белковых нарушений, при разнице между группами в 20,2 %.

При лабораторных исследованиях крови установлено, что поступление в организм животных сочетания микотоксинов сопровождалось активизацией процессов перекисного окисления липидов организма крыс (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние фибралина на показатели ПОЛ крови лабораторных крыс при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная (фибралин)	2 опытная (без лечения)	3 контрольная (интактные)
	Середина опыта		
ДК, ед. опт. пл./мг липидов	0,23±0,01*	0,32±0,04	0,18±0,01**
КД, ед. опт. пл./мг липидов	0,21±0,04*	0,25±0,01	0,15±0,03**
МДА, мкмоль/л крови	1,78±0,11	2,25±0,21	1,57±0,06*
Конец опыта			
ДК, ед. опт. пл./мг липидов	0,21±0,02**	0,37±0,03	0,18±0,01**
КД, ед. опт. пл./мг липидов	0,20±0,01**	0,31±0,05	0,19±0,06*
МДА, мкмоль/л крови	1,76±0,05*	2,37±0,24	1,61±0,09*

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$) относительно животных 2 группы

В 1 группе, получавшей фибралин, концентрация ДК к середине опыта была ниже значений этого же показателя во 2 группе на 39,1% ($p \leq 0,05$), а к концу – на 76,2 % ($p \leq 0,01$). В содержании других определяемых показателей прослеживалась аналогичная динамика: разница в КД на 15 сутки наблюдений составила 19 % ($p \leq 0,05$) и на 30 день исследований – 55 % ($p \leq 0,01$); в МДА на 15 сутки – 26,4 % и на 30 день – 34,7% ($p \leq 0,05$).

Макроскопическое исследование выявило патологические изменения в органах опытных крыс проявляющиеся, в разной степени, геморрагическим воспалением слизистой желудка, кровоизлияниями и истончением тонкого и толстого отделов кишечника, отечностью и полнокровием легких. Наиболее существенные патологические изменения во внутренних органах отмечались в группе без лечения – у 100 % обследованных крыс. В группе, получавшей лечение фибралином, нарушения были выражены значительно в меньшей степени и регистрировались у 40 % животных.

3.3.3 Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе перепелов

В третьей серии опытов изучение фармакологических свойств фибралина проводили на модели хронического сочетанного микотоксикоза, воспроизведенного на перепелах. Было сформировано 4 группы – в 1, 2 и 3 опытных группах на протяжении 30 дней скармливался корм естественным образом контаминированный микотоксинами, 4 группа служила интактным контролем. Птице 1 и 2 групп применяли фибралин в разных дозах.

В результате проведенных исследований установлено, что первые симптомы интоксикации у перепелов 3 группы (без лечения) наблюдались уже на 8 день опыта (выраженное угнетение, снижение яйценоскости, сужение глазной щели, выделение из носа и глаз серозных истечений, умеренное снижение аппетита). К 15 дню токсикоза у птиц этой группы происходило значительное снижение аппетита, усиление жажды, помет был зеленоватого цвета водянистой консистенции, с примесью крови, регистрировалось отсутствие яйценоскости, у отдельных птиц отмечено литье яиц, при этом скорлупа – мягкая, деформированная, зеленого цвета. В группе без лечения на 16, 21 и 28 дни опыта зафиксирована гибель 3 птиц (18,8 % от общего количества).

В группах с применением фибралина сохранность перепелов за период эксперимента была 100 %-ной, а клинические признаки интоксикации (тусклость перьевого покрова, снижение яйценоскости и прироста массы тела) начали проявляться только к середине опыта. Применение фибралина способствовало значительному улучшению клинического состояния птицы, поскольку к концу эксперимента внешние признаки интоксикации практически отсутствовали.

У птицы, получавшей фибралин, отмечен прирост массы тела, а у перепелов без лечения на фоне развития микотоксикоза зарегистрирована отрицательная динамика массы тела. Так, на 15 день исследований в 1 группе масса тела перепелов увеличилась на 2,7 %, во 2 группе – на 2,2 %, тогда как в 3 группе отме-

чено снижение массы тела на 5,2 %. На 30 день опыта масса тела перепелов по отношению к исходным данным увеличилась на 5,9 % (1 группа), 5,5 % (2 группа), при динамичном снижении массы тела птиц 3 группы – на 10,8 %. Достоверная разница между группами (с применением фибралина и группой без лечения), в среднем, равнялась 18 %. При этом у интактной птицы происходило стойкое увеличение массы тела, которое к середине опыта составило 6,1 %, а по окончанию – 12,9 %.

При анализе биохимических показателей крови установлено, что наибольшие отклонения от нормы зарегистрированы в группе без лечения. К концу опыта у птицы опытных групп по отношению к контролю выявлено снижение концентрации глюкозы – в 1 группе на 0,3 %, во 2 группе на 3,2 % и в 3 группе на 27,2 %. На 15 день опыта в опытных группах по отношению к контролю наблюдалось снижение концентрации креатинина: в 1 опытной группе – на 2,9 %, во 2 группе – на 12,8 % и в 3 опытной группе – на 36,7 %. А к концу опыта зарегистрирована положительная динамика этого метаболита у перепелов с лечением – повышение в 1 опытной группе на 0,3 %, во 2 группе на 6,8 %. В группе без терапии отмечается сильное истощение птицы при снижении креатинина в крови на 46,8 % по отношению к контрольной группе. Аналогичная картина наблюдается в показателях кальция (снижение по отношению к контролю) к 30 дню опыта в 1 группе – на 5,6 %, во 2 группе – на 17,4 %, в 3 группе – на 41,7 %.

Показатели трансаминаз в 1 и во 2 опытных группах в течение всего опыта существенно не отличались от контрольной группы. Тем не менее, относительно здоровой птицы, в 1 опытной группе активность АЛАТ была выше к середине опыта на 8,7 %, а к концу опыта на 1,8 %, во 2 опытной группе к 15 дню – на 18 % и к 30 дню – на 11,3 %. В 3 опытной группе (без лечения) к 15 дню опыта отмечается заметное увеличение показателей АЛАТ, по отношению к показателям контрольной группы – к середине опыта на 43,9 %, а концу на 46,6 %. По-видимому, это связано с полиорганным воздействием микотоксинов на организм птицы, повреждающее действие которых затронуло не только мембраны гепатоцитов, но и других паренхиматозных органов, что подтвердилось при патологоанатомическом и гистологическом исследовании внутренних органов.

Развитие интоксикации сопровождалось усилением процессов ПОЛ организма птицы. Различия между здоровыми перепелами контрольной группы и птицей 3 опытной группы (без лечения) к концу опыта составили: по ДК – 59,3 %; КД – 75,8 %; МДА – 36,1 %. Фармакологические свойства фибралина проявились в превентивном действии на развитие патологической генерации ПОЛ под влиянием микотоксинов. Так, разница между птицей 4 контрольной и 1 опытной группы составила: по ДК – 12,3 %; КД – 18,1 %; МДА – 1,3 %. Во 2 опытной группе: по ДК – на 22 %; КД – на 30,1 %; МДА – на 7,4 %.

В 3 опытной группе (без лечения) произошло снижение показателей антиоксидантной защиты организма, относительно здоровых перепелов, с разницей по каротину – 21 %, витамину Е – 40 % и ГПО – 29,8 %. У перепелов 1 опытной группы, получавших фибралин, снижение этих показателей на фоне интоксикации было менее выраженным, так как разница относительно птицы контрольной

ной группы составила по каротину – 10,5 %, витамину Е – 20 % и ГПО – 17 %. Во 2 опытной группе разница составила по каротину – 15,7 %, витамину Е – 30 % и ГПО – 22,9 % (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние фибралина показатели АОЗ перепелов при сочетанном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
Каротин, мкг/мл	0,17±0,03	0,16±0,02*	0,15±0,01**	0,19±0,04
Витамин Е, мкмоль/л	0,008±0,0004*	0,007±0,0004**	0,006±0,0002***	0,01±0,0009
ГПО, мкмоль G-SH/л. мин.10 ³	8,54±0,11	7,94±0,11*	7,23±0,06**	10,3±0,18

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$) относительно интактной птицы 4 группы (контроль)

Проведенными исследованиями установлено, что у птицы с экспериментальным микотоксикозом на 30 день опыта наблюдалось ингибирование ферментативной активности цитохрома P-450 – в 1 группе на 16,2 %, во 2 группе на 24,1 %, в 3 опытной группе (без лечения) на 31 %, относительно интактной группы, что свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации и подавлении антитоксической функции печени.

Применение фибралина при микотоксикозе оказывает нормализующее воздействие на сохранение целостности структуры исследованных органов и тканей организма перепелов.

Таким образом, применение фибралина при экспериментальном сочетанном микотоксикозе у птиц приводит к ослаблению действия ксенобиотиков, что подтверждается увеличением сохранности и приростов массы тела перепелов, снижением клинических проявлений интоксикации, улучшением биохимического гомеостаза, снижением накопления продуктов перекисного окисления липидов, а также положительными изменениями во внутренних органах на клеточном уровне. Наиболее эффективная дозировка фибралина составила 2,5 г на голову, что эквивалентно 7,9 г/кг массы тела птицы.

3.4 Эффективность фибралина при микотоксикозе цыплят-бройлеров в производственных условиях

Научно-хозяйственный опыт по изучению терапевтической эффективности фибралина при микотоксикозе цыплят-бройлеров проводили в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района, Краснодарского края. В результате проведенных исследований установлено, что в 1 опытной группе (с применением фибралина) за весь период опыта отмечалась гибель 3 цыплят (1,5 % – в первые 2 дня опыта), во 2 опытной группе – пало 5 бройлеров (2,5 %), а в 3 контрольной группе зарегистрирована гибель 6 птиц (15 % от 40 голов в группе).

Гравиметрическими исследованиями выявлено, что во всех группах отмечен положительный прирост массы тела, при этом у птицы 3 контрольной группы (без лечения) интенсивность роста была заметно ниже, чем в 1 и 2 опытных группах. Так, на 10 день исследований разница с 1 опытной группой составила 15,8 %, со 2 опытной группой – 14,6 %.

При лабораторных исследованиях крови установлено, что терапия микотоксикоза антитоксическими препаратами сопровождалось положительными изменениями в биохимическом профиле птицы с приоритетом у цыплят 1 опытной группы (табл. 3).

Таблица 3 – Динамика биохимических показателей крови у цыплят-бройлеров при лечении микотоксикоза ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
	1 день		
АлАТ, Ед/л	22,6±1,77	21,3±1,67	23,9±1,32
АсАТ, Ед/л	296,5±5,6	284,5±3,5	291,7±4,4
Холестерин, ммоль/л	3,74±0,18	3,69±0,11	3,71±0,12
Глюкоза, ммоль/л	8,7±0,55	8,9±0,46	9,1±0,41
Креатинин, мкмоль/л	29,1±1,32	28,5±1,15	29,8±0,79
Общий белок, г/л	31,2±0,85	29,8±1,22	30,4±0,43
Кальций, ммоль/л	2,1±0,12	2,1±0,09	2,0±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,28±0,16	1,34±0,12	1,36±0,18
	10 день		
АлАТ, Ед/л	15,7±0,39**	18,1±0,48*	28,6±0,54*
АсАТ, Ед/л	251,5±5,6	267,3±3,4	328,9±4,7*
Холестерин, ммоль/л	3,23±0,07*	3,42±0,13	2,46±0,09**
Глюкоза, ммоль/л	10,9±0,63	9,4±0,36	8,2±0,27
Креатинин, мкмоль/л	32,3±0,71	29,1±0,62	26,8±0,36
Общий белок, г/л	36,4±0,43*	34,5±1,30	28,6±0,74
Кальций, ммоль/л	2,3±0,06	2,2±0,11	1,9±0,13
Фосфор, ммоль/л	1,35±0,15	1,39±0,24	1,42±0,17

Примечание: различия достоверны * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ по отношению к фоновым данным

Проведение антитоксической терапии в опытных группах оказало положительное действие на структурное и функциональное состояние печени, что подтвердилось снижением уровня трансаминаз в сыворотке крови: в 1 группе – АлАТ на 30,5 % ($p \leq 0,01$) и АсАТ на 15,1 %; во 2 группе – АлАТ на 15,1 % ($p \leq 0,05$) и АсАТ на 6,1 %. В контрольной группе активность ферментов к 10 дню исследований увеличилась по отношению к первоначальным результатам – АлАТ на 19,7 % ($p \leq 0,05$) и АсАТ на 12,6 % ($p \leq 0,05$). Эти изменения свидетельствуют о нарастании процесса цитолиза гепатоцитов при развитии микотокси-

коза, приводящему к выходу ферментов в межклеточное пространство и повышению их уровня в крови.

О начальной степени поражения печени птицы при фоновых исследованиях свидетельствовала выявленная гиперхолестеринемия, которая отмечается при острой патологии печени – начале заболевания, потом при переходе в хроническую стадию концентрация холестерина падает ниже нормы. Эти изменения в холестериновом профиле были установлены и в наших исследованиях, поскольку у цыплят-бройлеров на фоне поступления микотоксинов и отсутствии лечения к концу опыта содержание холестерина регистрировалось за нижней границей нормы, при достоверной разнице от начальных данных в 33,7 % ($p \leq 0,01$). Проведенное лечение способствовало оптимизации концентрации холестерина, при снижении уровня в 1 группе на 13,6 % и во 2 группе на 7,3 % относительно фоновых данных.

Об улучшении протеинсинтетической функции печени у птицы опытных групп свидетельствовала нормализация концентрации общего белка, которая к 10 дню исследований увеличилась по отношению к первоначальным результатам в 1 группе на 16,7 % ($p \leq 0,05$) и во 2 группе – на 15,8 %. У контрольных цыплят гипопроteinемия стала более выраженной со снижением уровня общего белка на 5,9 % к концу опыта.

Также в 3 контрольной группе наблюдалось снижение концентрации креатинина на 10,1 %, по отношению к первоначальным результатам, а в 1 и во 2 опытных группах этот показатель существенно не изменился. При фоновых исследованиях в крови цыплят уровень общего кальция регистрировался на нижней границе нормы. При применении фибралина у птицы 1 опытной группы к концу опыта содержание кальция увеличилось на 8,7 %, и соответствовало параметрам нормы. В других группах значимых изменений в показателях минерального обмена не установлено.

Таким образом, результаты исследований показали, что использование комплекса из веществ, обладающих адсорбционными, гепатопротекторными, антиоксидантными и обменностабилизирующими свойствами, входящими в состав фибралина, позволяет улучшить сохранность и продуктивность птицы, выращенной на кормах, пораженных микотоксинами. Применение фибралина при сочетанном микотоксикозе цыплят-бройлеров в дозе 3 кг на тонну корма приводит к снижению клинических признаков интоксикации, нормализации показателей крови, повышению сохранности поголовья и интенсивности приростов массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной научно-практической задачей ветеринарной фармакологии является разработка и применение средств и методов, обеспечивающих высокую эффективность защиты животных от поражений ксенобиотиками. Разработанный препарат фибралин является эффективным средством фармакологической коррекции микотоксикозов сельскохозяйственной птицы. Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и рекомендации по практическому использованию их результатов.

Выводы

1. Разработан препарат с антитоксическим и гепатопротекторным действием, состоящий из растительных волокон свекловичного жома – 70 %, лецитина – 19 % и тиосульфата натрия – 11 %. По внешнему виду фибралин представляет собой гранулы, без посторонних включений и крупных частиц, светло-желтого цвета, которые могут иметь специфический маслянистый запах. Установленный срок годности препарата составляет 12 месяцев.
2. Фибралин при однократном пероральном введении в дозах 7900 мг/кг массы тела перепелам и 8900 мг/кг массы тела лабораторным крысам переносится без токсических последствий, что по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» позволяет отнести его к IV классу опасности (малоопасные вещества). Длительное применение фибралина в условно-токсических дозах не оказывает негативного воздействия на клиническое состояние лабораторных животных и сельскохозяйственной птицы, морфо-биохимические показатели крови, не вызывает макроскопических и гистологических изменений в органах и тканях. Мясо птицы после применения препарата допускается использовать без ограничений. Экспериментально доказано отсутствие у фибралина раздражающего, кожно-резорбтивного и алергизирующего действия, а также эмбриотоксического и тератогенного эффекта.
3. При экспериментальном токсикозе лабораторных крыс, вызванном нитритом натрия, применение фибралина в дозах от 5 до 10 г/кг массы тела обуславливает снижение клинических признаков интоксикации и патологических изменений во внутренних органах. Антитоксическое и гепатопротекторное действие фибралина подтверждается положительной динамикой приростов массы тела на 1,2-4,9 %. Применение фибралина повышает детоксикационную способность организма лабораторных животных при нитратной интоксикации, что обосновывается биохимическими показателями крови: снижением активности АсАТ – в 2,2 раза, АлАТ – в 1,5 раза и ЩФ – в 1,68 раз; более высоким уровнем общего белка – на 27,4 %. Наиболее эффективная терапевтическая доза фибралина составила 7,5 мг/кг массы тела.
4. Гепатопротекторная, антитоксическая, антиоксидантная и противовоспалительная активность фибралина при экспериментальных микотоксикозах, воспроизведенных на лабораторных животных и сельскохозяйственной птице характеризуется повышением сохранности, снижением клинических проявлений интоксикации, восстановлением нарушенной структуры и функции печени, улучшением биохимического гомеостаза, при снижении активности гепатоин-

дикаторных ферментов – АсАТ на 18-46 % и АлАТ в 1,4-3 раза, повышении общего белка на 10,2-22,8 % и глюкозы на 19,2-24 %. При сочетанном микотоксикозе у перепелов наблюдается ингибирование ферментов монооксигеназной системы печени. Применение фибралина увеличивает содержание цитохрома Р-450 в микросомах печени перепелов – на 6,9-14,8 %, что повышает способность организма птицы к детоксикации.

5. Фибралин повышает антиоксидантную защиту организма животных при токсикозах: в неферментном звене АОЗ установлено увеличение уровня каротина на 5,3-10,5 % и витамина Е на 10-20 %; в ферментном звене АОЗ зарегистрировано возрастание активности глутатионпероксидазы на 6,9-12,8 %. Фармакологический эффект препарата проявляется в ингибировании накопления продуктов липопероксидации при достоверном снижении в крови содержания диеновых конъюгатов – на 47-76,2 %, кетодиенов – на 45-57,7 % и малонового диальдегида – на 26,4-34,7 %.

6. Применение фибралина при сочетанном микотоксикозе цыплят-бройлеров в дозе 3 кг на тонну корма приводит к снижению клинических признаков интоксикации, повышению сохранности поголовья на 13,5 % и интенсивности приростов массы тела бройлеров на 15,8 %, оптимизации морфо-биохимической картины крови: увеличение содержания эритроцитов на 19,4 %, гемоглобина на 11,6 % и общего белка на 16,7 %; снижение концентрации АлАТ на 30,5 %, АсАТ на 30,2 % и холестерина на 13,6 %.

7. Экономическая эффективность от использования фибралина составляет 12,2 рубля на 1 рубль затрат.

Практические предложения

Ветеринарной практике предложен новый препарат фибралин, обладающий антиоксидантным, гепатопротекторным, антиоксидантным и противовоспалительным действием.

Рекомендуется применять фибралин при токсикозах сельскохозяйственной птицы, для улучшения ее клинического состояния, повышения сохранности и продуктивности в дозе 3 кг на тонну корма.

На фибралин разработана нормативная документация (инструкция по применению препарата в ветеринарии), определяющая условия его применения, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 4 от 30 июля 2020 года).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кузьмина Е.В. Изучение эффективности антиоксидантного комплекса на основе вторичных растительных ресурсов при сочетанных микотоксикозах птицы / Е.В. Кузьмина, М.П. Семенов, **Е.П. Долгов**, А.Н. Турченко, С.П. Кудинова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 79. – С. 183-189.

2. Кузьмина Е.В. Изучение гепатопротекторной эффективности препарата, содержащего вещества фосфолипидной и полисахаридной природы на модели

токсического поражения печени у животных / Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.П. Викторова, **Е.П. Долгов**, В.А. Соболев, М.В. Лукьяненко // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 1. – С. 29-36.

3. Кузьминова Е.В. Эффективность комплексного препарата на основе вторичных растительных ресурсов при микотоксикозе сельскохозяйственной птицы / Е.В. Кузьминова, **Е.П. Долгов**, М.П. Семененко, П.В. Мирошниченко // Ветеринария сегодня. – 2020. – № 4. – С. 272-276.

Публикации в изданиях, включенных в реферативную базу данных Scopus и Web of Science:

4. Kuzminova E.V. A Complex Approach to Liver Protection from Mycotoxicoes in Experimental Conditions / E.V. Kuzminova, M.P. Semenenko, S.I. Kononenko, A.A. Abramov, **E.P. Dolgov** // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 12 (4). – P. 1236-1241. (Web of Science)

5. **Dolgov E.P.** Pharmacological regulation of the detoxication function of poultry liver in mycotoxicois / E.P. Dolgov, E.V. Kuzminova, M.P. Semenenko, D.V. Osepchuk, K.A. Semenenko, A.A. Abramov // The ПОВ Journal. – Vol. 11 (3). – 2020. – P. 33-37. (Web of Science)

6. **Dolgov E.P.** The state of lipid peroxidation and cytochrome P-450 in poultry at application of plant origin substances on the background of experimental mycotoxicosis E.P. Dolgov E.V. Kuzminova, M.P. Semenenko, D.V. Osepchuk, K.A. Semenenko // Journal of Critical Reviews. – Vol. 7. – Issue 9, 2020. – P. 662-664. (Scopus)

7. Kuzminova E. The spectrum of molecules of medium mass as endogenous intoxication indicator in quails with mycotoxicosis / E. Kuzminova, **E. Dolgov**, M. Semenenko, D. Osepchuk, K. Semenenko // E3S Web of Conferences, 210. – 2020. – P. 06010. (Scopus)

8. Kuzminova E. Pharmacological protection of the detoxification activity of animals' liver with the help of phospholipid and polysaccharide nature substances complex / E. Kuzminova, M. Semenenko, **E. Dolgov**, S. Kanatbaev, A. Abramov // E3S Web of Conferences, 175. – 2020. – P. 03002. (Scopus)

Статьи, опубликованные в других изданиях:

9. **Долгов Е.П.** Значение лецитина при терапии заболеваний печени у животных / Е.П. Долгов // В сборнике: научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края. – 2017. – С. 112-113.

10. Абрамов А.А. Фармакологическая регуляция метаболических функций печени новыми гепатопротекторными средствами / А.А. Абрамов, М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, Е.В. Тяпкина, **Е.П. Долгов** // Новости науки в АПК. – 2018. – № 21 (11). – С. 226-229.

11. Семененко М.П. Фармакодинамические эффекты кормовой добавки из вторичных растительных ресурсов / М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, **Е.П. Долгов** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 171-176.

12. **Долгов Е.П.** Определение острой токсичности кормовой добавки из вторичных растительных ресурсов / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, Е.В. Тяпкина // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ве-

теринарии. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 249-253.

13. Абрамов А.А. Влияние нового гепатопротекторного средства на метаболические функции печени / А.А. Абрамов, А.Н. Трошин, **Е.П. Долгов** // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2018. – № 3. – С. 30-32.

14. **Долгов Е.П.** Влияние комплексной кормовой добавки на интенсивность процессов перекисного окисления липидов у лабораторных животных с экспериментальной моделью микотоксикоза / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, Н.Н. Забашта // Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса горных и предгорных территорий. Материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию Горского ГАУ. – 2018. – С. 216-2018.

15. **Долгов Е.П.** Оценка мембранстабилизирующего действия кормовой добавки из вторичных растительных ресурсов на культуре *ragamesium caudatum* / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, Н.Н. Забашта // Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы. Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Майкопского государственного технологического университета. – 2018. – С. 166-169.

16. **Долгов Е.П.** Влияние кормовой добавки фибралин на морфологические показатели крови птицы при экспериментальном микотоксикозе / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, М.П. Семенов, Е.В. Тяпкина, А.А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 37-41.

17. **Долгов Е.П.** Влияние комплексной кормовой добавки на организм лабораторных животных при экспериментальном воспроизведении нитратной интоксикации / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, С.И. Кононенко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 250-255.

18. **Долгов Е.П.** Доклинические исследования кормовой добавки на основе природного сырья при экспериментальном кормовом токсикозе / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, А.А. Абрамов, Л.В. Лазаревич // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 344-348.

19. Антипова Д.В. Экспериментальная фармакотерапия сочетанного микотоксикоза антиоксидантной кормовой добавкой / Д.В. Антипова, **Е.П. Долгов**, Л.В. Лазаревич // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 322-326.

20. **Долгов Е.П.** Гистологические изменения в кишечнике птиц при кормовой интоксикации / Е.П. Долгов, А.А. Абрамов, Е.В. Кузьминова, Е.В. Рогалева // Состояние и перспективы развития агропромышленного комплекса. Юбилейный сборник научных трудов XIII международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию Донского государственного технического университета. – 2020. – С. 102-105.

Патенты:

21. Патент РФ № 2734030 от 12.10.2020. Кормовая добавка, обладающая антиоксидантным действием / Е.В. Кузьминова, М.П. Семенов, С.И. Кононенко, Н.Н. Забашта, В.А. Гринь, **Е.П. Долгов**, Е.В. Тяпкина, А.А. Абрамов, М.В. Лукьяненко, С.О. Семенихин, опубл. в Бюл. №29 от 12.10.2020.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Подписано в печать _____ 2021 Формат 60×84^{1/16}

Усл. печ. л. – 1

Тираж 100 экз. Заказ № ____

Типография Кубанского государственного аграрного университета
имени И. Т. Трубилина.

350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13