

КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ—  
обособленное структурное подразделение  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПО ЗООТЕХНИИ И ВЕТЕРИНАРИИ»

На правах рукописи



**ДОЛГОВ ЕВГЕНИЙ ПЕТРОВИЧ**

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

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, доцент

Кузьмина Елена Васильевна

Краснодар, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ .....	4
2.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
2.1	Токсикозы в птицеводстве.....	11
2.2	Принципы лечения и профилактики токсикозов .....	28
2.3	Биологические свойства растительных волокон.....	35
2.4	Биологические свойства фосфолипидов .....	40
2.5	Фармакологические свойства тиосульфат натрия.....	45
3.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
4.	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
4.1	Разработка состава и определение сроков годности препарата фибралин .....	55
4.2	Токсикологические исследования.....	65
4.2.1	Острая токсичность.....	65
4.2.2	Хроническая токсичность.....	67
4.2.3	Изучение раздражающего и кожно-резорбтивного действия.....	84
4.2.4	Изучение аллергизирующего действия .....	87
4.2.5	Изучение эмбриотоксического и тератогенного дей- ствия.....	88
4.3	Ветеринарно-санитарная оценка мяса птицы после применения фибралина.....	91
4.4	Фармакологические свойства фибралина.....	96

4.4.1	Изучение фармакологических свойств фибралина при нитратной интоксикации лабораторных животных .....	96
4.4.2	Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе лабораторных животных .....	104
4.4.3	Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе перепелов.....	117
4.5	Эффективность фибралина при микотоксикозе цыплят-бройлеров в производственных условиях.....	136
5.	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРАЛИНА.....	142
6.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	144
7.	ВЫВОДЫ.....	151
8.	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	153
9.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	154
10.	ПРИЛОЖЕНИЯ .....	181

## 1. ВВЕДЕНИЕ

**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; Коцаев 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 пер-

спективному 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), Коцаев 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 тяжелых металлов, микотоксинов 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; Кузьминова 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, аллергизирующее, эмбриотоксическое и тератогенное действие);
- исследовать фармакологические свойства фибралина при экспериментальных токсикозах лабораторных животных и перепелов;
- изучить эффективность препарата в производственных условиях при микотоксикозе 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 экспериментальном 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 об детоксикационных процессах организма сельскохозяйственной птицы. Теоретическая значимость работы состоит в том, что были изучены механизмы взаимодействия комплекса веществ фосфолипидной и полисахаридной природы, обладающих антитоксическими, антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами с системами структурно-функционального жизнеобеспечения организма птицы по

изменениям ключевых параметров обмена, характеризующим метаболический ответ на введение токсичных соединений экзогенной природы.

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

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

**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 первичных 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: 3 – 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); 2 статьи, входящие в международную библиографическую и реферативную базу данных «Web of Science»; 3 статьи, входящие в международную библиографическую и реферативную базу данных «Scopus».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 181 странице машинописного 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. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1 Токсикозы в птицеводстве

В современном птицеводстве встречается большое количество факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на организм сельскохозяйственной птицы: несбалансированное кормление, нарушение условий содержания и технологии хранения кормов, снижение двигательной активности – все это приводит к развитию заболеваемости и снижению продуктивности. К ведущим причинам, обуславливающим снижение сохранности и продуктивности птицы, относятся плохие корма, загрязненные различными токсинами природного и антропогенного происхождения (микотоксины, пестициды, нитраты, тяжелые металлы, консерванты, эмульгаторы и др.). Кроме того, в рационах часто наблюдается недостаток витаминов, микромакроэлементов, антиоксидантных веществ, растительных волокон. Нарушение условий хранения и переработки кормов, режимов кормления, отсутствие уборки в кормушке и залеживание комбикормов, может приводить к заболеваемости поголовья птиц. Конечно, нарушение условий содержания и кормления не всегда является основной причиной заболевания птиц, но совокупность влияния стресс-факторов на фоне снижения резистентности негативно сказывается на общем состоянии их организма (Чохатариди А.В. с соавт., 2012; Иванов А.В., Трemasов М.Я., Папуниди К.Х., 2008; Surai P.F., 2017).

Продукты жизнедеятельности плесневых грибов – микотоксины очень опасны для птиц и других животных, в том числе и для человека. На сегодняшний день их насчитывается более 300 видов, а к наиболее распространенным патологиям относят Т-2 токсикозы, афлатоксикозы, охратоксикозы, vomitоксикозы, трихотеценотоксикозы и др. (Крюков В.С., Львова Л.С., 2002; Stoev S.D., 2000; Niemiec J., 1995; Miller B.L.; Wyatt R.D., 2015).

Многие авторы считают, что прорастание плесневых грибов и синтезирование ими микотоксинов наблюдается при значительных колебаниях погодных условий, приводящих к нарушению условий хранения кормов. Наиболее опасными и токсичными грибами считаются плесени рода *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, а микотоксинами – афлатоксины (продукты жизнедеятельности грибов рода *Aspergillus*), токсин PR и охратоксин (грибы рода *Penicillium*), фуумозин, дезоксиниваленол, Т-2 токсин и зеаролонен (грибы рода *Fusarium*) (Шейн С.Н., 2014; Хмара И.В., 2001; Фисинин В.И., Садыкова В.Н. с соавт., 2004; Сурай П., 2012; Brake I., Hamilton P.B., Kittrell R.S., 2005).

Самые ранние использования термина «микотоксины» регистрировались, начиная с 1964 года (с греческого «токсикон» – яд и «микос» – гриб), однако токсичность и ущерб, причиняемый отравлениями метаболитов плесневых грибов, отмечались значительно раньше, чем были утверждены в современной терминологии. Доказано, что микотоксикозы зачастую приводят к осложнению сопутствующих заболеваний или становятся причиной отравлений самостоятельно, более того, описаны случаи возникновения нарушений воспроизводительной способности и полного бесплодия птиц и других животных под воздействием микотоксинов (Антипов В.А., Мирошниченко П.В., Трошин А.Н., Шантыз А.Х., 2015; Шейн С.Н., 2014; Шахов А.Т., 2000; Miller V.L. et al., 2015).

Постановка диагноза на микотоксикоз не всегда предоставляется возможной, так как клинические симптомы могут быть схожи с другими заболеваниями, особенно с отравлениями и инфекциями желудочно-кишечного тракта, а течение заболевания может иметь хроническую форму. Затрудняет диагностику и то, что микотоксикозы обычно протекают в сочетанной форме, а для подтверждения или опровержения наличия микотоксинов в полученных образцах кормов необходимы дорогостоящие оборудования и реак-

тивы (Бессарабов Б.Ф., 2007; Брылин А.П., 2019; Bohm J., 2014; Breitholtz-Emanuelsson A., 2013).

К наиболее распространенным относятся афлатоксины – это группа микотоксинов, продуцируемых грибами рода *Aspergillus* (в основном штаммами *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*). Токсичность афлатоксинов широко исследовалась путем определения их канцерогенных, мутагенных, тератогенных и иммуносупрессивных свойств – как у людей, так и у животных. Афлатоксикоз характеризуется гепатомегалией и гепатитами, панкреатитами, спленомегалией, нарушением свертывающей системы крови и трофики тканей, когда увеличивается порозность сосудов, что в последствии приводит к некрозу слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и свободному проникновению патогенной и условно-патогенной микрофлоры в более глубокие слои тканей (Гулюшин С.Ю., 2016; Ильин П.А., Жабин Н.П., Шведов С.И., 2014).

С.Ф. Chang и Р.В. Hamilton (2016), считают, что при употреблении кормов, загрязненных афлатоксинами, в организме животных нарушается обмен веществ, угнетается клеточное дыхание, поражаются внутренние органы. Попав в желудочно-кишечный тракт, микотоксины частично выводятся из организма с калом в неизменном виде, а оставшаяся часть, проходя через гепатобилиарную систему, метаболизируются в печени и с желчью снова возвращается в кишечник.

В исследованиях W.O. Cook и R.W Corrock (2011), установлено, что афлатоксины, попав в организм, оказывают свое негативное влияние на структуру и функции печени. Поскольку при отравлении афлатоксинами часто развиваются хронические патологии печени (цирроз, гепатоз), обструктивные и пролиферативные изменения в желчных протоках, не исключено и канцерогенное влияние на печень. Острый афлатоксикоз, вызванный дозами от 2,5 до 5 мг/кг, отрицательно влияет на продуктивные и биохимико-гематологические параметры. Прием афлатоксина вызывает значительные

макроскопические и микроскопические изменения в печени, такие как гепатомегалия, гидропическая дегенерация, жировые изменения, гиперплазия желчных протоков и перипортальный фиброз (Блюгер А.Ф., 2004).

Охратоксин – микотоксин, продуцируемый грибами *Aspergillus* и *Penicillium*, распространен в самых разных климатических и географических регионах. Охратоксин является естественным загрязнителем кормов для домашней птицы и скота, негативно влияет на иммунную систему, приводя к нарушению функции тимуса, селезенки и лимфатических узлов, а также самих иммунных клеток в ткани этих органов. Охратоксины вызывают проблемы с почками, включая гидронефроз, обладают местным раздражающим действием на слизистые оболочки и приводят к развитию воспалительных реакций. После всасывания они оказывают сильное нефротоксическое и несколько более слабое гепатотоксическое действие. Кроме того, они обладают тератогенным действием. Высокая нефротоксичность приводит к некрозу проксимальных канальцев почки (Ралка И.П., Фисенко С.П., 2007; Кравченко Л.В., 2012; Кузнецов А.Ф., 2017; Lusky K., Tesch D., Gobel R., 1994; Luster M. I. et. al., 1987)

Охратоксикоз чаще протекает в хронической форме и тогда характеризуется снижением аппетита у животных, потерей приростов массы тела, отмечается угнетение и полиурия. У свиноматок отмечаются аборт, высокая смертность эмбрионов, рождение нежизнеспособного молодняка. В крови больных животных увеличивается количество общего белка, мочевины, а также повышается активность щелочной фосфатазы. У птиц при охратоксикозе снижаются приросты, происходит уменьшение размеров яиц и яйценоскости, обнаруживаются патологические изменения в фабрициевой сумке, селезенке, отмечается жировая дистрофия печени, энтерит и острый нефроз. При гистоисследовании устанавливают некроз проксимальных канальцев почек, десквамацию эпителиальных клеток, разрастание соединительной ткани

в корковом слое (Фисинин В.И., 2012; Красников Г.А. с соавт., 2007; Dwivedi P., Burns R.B., 2015; Elling F., Hold B., Jacobsen C., 2016).

T-2 токсин является очень токсичным продуктом трихотеценовой группы микотоксинов, продуцируемых грибами рода *Fusarium*, и обнаруживается во многих злаках, кормах и овощах, может также встречаться в кукурузе и арахисе. Наиболее важными факторами, влияющими на выработку токсина T-2, являются погодные условия, дефекты поверхности зерна и содержание влаги. Все виды животных подвержены T-2 токсикозам, но наиболее восприимчивы птица и свиньи (Котик А.Н., Труфанова В.А., 2013; Garies M., Ertl B., Bauer J., 2011).

По механизму действия токсин T-2 подавляет синтез ДНК, РНК и белка в эукариотических клетках, влияет на клеточный цикл и индуцирует апоптоз *in vivo* и *in vitro*. Больные животные страдают, в основном, повреждениями слизистых оболочек, которые при прогрессировании заболевания могут приводить к некрозу тканей и гибели животных. Клинические симптомы характеризуются желудочно-кишечным кровотечением и фекалиями с примесью крови, кровоизлияниями и язвами на слизистых оболочках ротовой полости, пищевода и всего желудочно-кишечного тракта. Животные угнетены, вялые, слабо набирают вес, отказываются от корма. В начале заболевания у животных аппетит сохранен, и они проявляют интерес к корму, но при обострении заболевания будут подходить к кормушкам, пытаться захватывать корм, и сразу же срыгивать или выбрасывать корм из ротовой полости, так как испытывают болезненные ощущения при проглатывании и пережевывании корма. Токсин T-2 также является иммунодепрессантом (Рухляда В.В., 2003; Тремасов М.Я. с соавт., 2007; Hegazy S.M., Azzam A., Gabal M.A., 2011).

Зеараленон – это микотоксин, оказывающий эстрагенное действие. Наиболее восприимчивы крупный рогатый скот, свиньи, птица. Основные клинические симптомы заболевания характеризуются нарушениями со стороны репродуктивной системы. У сельскохозяйственной птицы нарушается

процесс яйцоборазования, поражаются яичник и яйцевод, нарушается формирование скорлупы, развивается сальпингит. У крупного рогатого скота и свиней (особенно у самцов) наблюдается уменьшение либидо, орхиты, у самок нарушаются половые циклы, развиваются патологические изменения в матке, яичниках, регистрируется отек вульвы и повышение тонуса половых органов, что может вызвать выпадение влагалища. Также могут встречаться отек вымени и маститы. Самки плохо приходят в охоту или не приходят вообще, половая зрелость наступает не в сроки. У коров и свиней могут проявляться выраженные признаки полового влечения, при этом оплодотворения может не происходить или в дальнейшем развиваются аборт, мумификация плодов, мертворождение, бесплодие (Иванов А.В. с соавт., 2008; Буркин А.А. с соавт., 2008; Трemasов М.Я. с соавт., 2007; Kubena L.F., Harvey R.V., Huff W.E., 2009).

Диагноз на микотоксикозы ставят на основании изучения условий кормления и содержания животных, микологических и токсикологических исследований кормов, а также с учетом клиники интоксикации. Усложняет диагностику неспецифичность клинических признаков микотоксикозов. Ежегодно смешанные микотоксикозы наблюдаются во многих животноводческих хозяйствах. Они трудно диагностируются, их сложно профилактировать и лечить. Усугубляет тяжесть интоксикации несбалансированность рационов по белку, минеральным добавкам, наличие в кормах тяжёлых металлов и пестицидов (Кравченко Л.В., Авреньева Л.И., 2002; Jones F.T. et al., 2012; Ivanov A.V., 2010; Huff W.E., Harvey R.V., Kubena L.F., 2008; Hertrampf J.W., 2016).

Общими особенностями возникновения, течения и симптоматики спонтанных микотоксикозов, при общей сходности их с другими кормовыми отравлениями и инфекционными болезнями, является внезапная массовая гибель животных, чаще без клинических проявлений болезни. В других случаях заболевание проявляется резким угнетением, отказом от корма, профуз-



ным поносом, часто с примесью крови в кале, шаткой походкой, залеживанием с подогнутыми грудными конечностями. Температура тела, как правило, в норме. У отдельных животных отмечается кашель, рвота, выпадение прямой кишки. При подостром и хроническом течении характерными признаками болезни являются стоматит, отек губ, глотки, головы, а также одышка, судороги, парез тазовых конечностей, потеря массы тела, выраженная иммуносупрессия с осложнением инфекционными заболеваниями (Павлов В.П., 2009; Гулюшин С.Ю., 2011; Гуральская С.В., 2014; Кондрахин И., 2005; Красников Г.А. с соавт., 1992).

Разработаны экспрессные и высокоточные методы лабораторной диагностики, основанные на хроматографии (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, хроматомасс-спектрометрия), однако они достаточно трудоемки, продолжительны во времени и требуют специальной квалификации, поэтому все большее признание получает метод ИФА. Важную роль играет правильность отбора и подготовки пробы. Этот фактор сложен для контроля, поскольку размеры партии корма могут быть значительны, а состав разнороден. Для снижения ошибки необходим отбор максимального количества образцов из большего количества участков (Шадрин А.М., 2015; Ramell C.G., 2011; Туманов А.С., Великанов В.И., Туманов А.А., 2003).

Другим значимым фактором, способствующим возникновению токсикозов у животных, является все возрастающий объем применения азотных удобрений, нерациональное их использование, отрицательное влияние неблагоприятных погодных условий на процессы нитрификации в почве и денитрификации в растениях, а также высокий уровень содержания нитратов и нитритов в воде водоемов для полива растений (Егорова В.В., Иезутова Н.Н., Никитина А.А., 2003; Corrock R.W., 2011).

При увеличении количества используемых удобрений происходит минерализация органических веществ в почве, что способствует нарушению ее структуры и изменениям постоянства литосферы. Чем активнее идет минера-

лизация почвы, тем интенсивнее негативные изменения ее химического и биологического состава. Именно поэтому происходит кумуляция азотистых веществ в почве и различных частях растений. Увеличение нитратов и нитритов в окружающей среде подразделяется на следующие группы:

- промышленные (индустриальные) – продукты переработки промышленных предприятий, сточные воды, коммунально-бытовые отходы;
- сельскохозяйственные (аграрные) – минеральные и органические удобрения, продукты жизнедеятельности животных и отходы птицефабрик и ферм (Темираев В.Х. с соавт., 2013; Gupta S., Gupta R., Seth A. et al., 2012).

Есть сведения о том, что использование нитратных удобрений в высоких дозах приводит к повышенному накоплению азотистых оснований в различных участках растений, которые впоследствии выступают в качестве самостоятельного корма или служат сырьем для рациона животным. Нитраты в зеленом сене зерновых (особенно овсяном сене или стеблях кукурузы) могут быть преобразованы в нитриты, если сено горячее и влажное и находится на воздухе.  $\text{NO}_3$ , абсорбированный из почвы корнями растений, превращается в  $\text{NH}_3\text{-N}$  под действием ферментов  $\text{NO}_3$ -редуктазы. Высокий уровень  $\text{NO}_3$  может накапливаться в молодых растениях после обильного внесения азотных удобрений, во время, и после периодов засухи, в пасмурную или влажную погоду, а также после применения некоторых гербицидов. Молодые быстрорастущие растения обычно содержат более высокие уровни, чем зрелые растения. Внутри растения корень и стебель обычно содержат больше  $\text{NO}_3$ , чем листья и семена, а у старых растений наоборот (Cortas N.K., Wakid N.W., 2010).

Считается, что накопление  $\text{NO}_3$  в растениях более вероятно, если азот в растении превышает 3 % от сухого вещества. Сам азот для растений не токсичен, наоборот стимулирует рост растений, но попав в организм животных, приводит к необратимым последствиям, вызывая тяжелые формы отравлений. К тому же, существует прямо пропорциональная связь между образую-

щимися количествами нитратов и нитритов – как показывают исследования нитриты токсичнее нитратов примерно в 10 раз (Синицын В.А., Шайкин В.И., 2002; Karuzina I.I., Archakov A.I., 2014; Brown C.M., Burrowns G.E., Edwards W.C., 2008).

Отравление животных этими веществами приводит к тошноте, полному или частичному отказу от корма, тахипноэ, тахикардии, полиурии и полидипсии. При этом в организме происходит нарушение процессов пищеварения и всасывания питательных веществ, развивается истощение, обезвоживание, гипо- и авитаминозы. Под воздействием нитратов и нитритов развивается гипоксия и гипоксемия, так как гемоглобин переходит в метгемоглобин, который теряет свои свойства, и концентрация кислорода в крови снижается, что приводит к удушью и цианозу слизистых оболочек, в результате наступает гибель животных. Для постановки диагноза необходимо обязательно проводить исследование крови на содержание метгемоглобина (Edwards W., McCoy C., 2016; Crawford R., Kennedy W., Davison K., 2015).

Переносимые и токсичные дозы нитратов трудно определить, поскольку количество метгемоглобина, продуцируемого одной и той же дозой  $\text{NO}_3$ , сильно различается. Это изменение зависит от того, поступает ли доза  $\text{NO}_3$  за короткое время (0-4 часа) или в течение длительного времени (12-24 часа). Высококалорийные диеты (содержащие быстро ферментируемые углеводы) снижают восстановление в рубце  $\text{NO}_3$  до  $\text{NO}_2$ . Крупный рогатый скот на высокоэнергетической диете может переносить до 50 % превращения Hb в met-Hb без каких-либо вредных последствий. Минимальная смертельная доза  $\text{NO}_2$  для крупного рогатого скота и овец составляла 67-110 мг/кг массы тела. Это соответствует 40-66 г  $\text{NO}_2$  в разовой дозе для коровы весом 600 кг. Если  $\text{NO}_3$  съедается в небольших количествах в течение 12-24 часов, здоровые животные, адаптированные к  $\text{NO}_3$  и находящиеся на высокоэнергетической диете, могут потреблять большие количества с минимальными побочными эффектами или без них. Летальные дозы  $\text{NO}_3$  для овец составляют 271-

547 мг/кг массы тела и эти данные позволяют предположить, что токсическая доза для овец находится в диапазоне 224-547 мг  $\text{NO}_3$ /кг массы тела. Минимальная смертельная доза  $\text{NO}_3$  для крупного рогатого скота при однократном приеме составила 370-550 мг/кг массы тела. Это соответствует разовой дозе 222–330 г  $\text{NO}_3$  для коровы массой 600 кг (Carrigan M., Gardner I., 2013).

Признаки отравления возникают очень быстро (в течение 0,5-5 часов) после приема нитратов, но могут возникнуть через несколько дней после доступа к корму с высоким содержанием  $\text{NO}_3$ . Выделяют пять типов отравлений: сверхострое (летальное), острое (тяжелое), подострое (умеренное), хроническое (легкое) и субклиническое. При остром отравлении животные погибают в течение нескольких часов, без развития каких-либо клинических симптомов. Острые (тяжелые) симптомы, обычно возникают в результате конверсии метгемоглобина до 80-90 % и включают цианоз (с коричневыми поражениями на слизистых оболочках), тяжелый респираторный дистресс с учащенным дыханием и учащенным слабым пульсом, слабость, вялость, кому и смерть, в некоторых случаях может возникать слепота (Ozmen O., Mor F., Ayhan U., 2003).

Также может возникнуть острая сердечная недостаточность и нарушение в системе крови без других признаков. Подострые (умеренные) признаки из-за раздражающего действия  $\text{NO}_3$  включают слюноотделение, слезотечение, скрежетание зубами, рвоту, абдоминальные колики и диарею. Также наблюдаются слабость, атаксия, мышечный тремор, судороги, учащенное сердцебиение и затрудненное дыхание. Хронические (легкие) признаки включают вялость, пониженное потребление корма, снижение скорости роста, снижение удоев и другой продукции (Evelyn K., Malloy H., 2017).

Некоторые авторы утверждают, что длительный прием сублетальных доз  $\text{NO}_3$  /  $\text{NO}_2$  не оказывает очевидного влияния на продуктивность. Субклиническое отравление может не проявлять никаких явных признаков, за исключением коричневатого цвета слизистой оболочки, из-за преобразования

10-20 % Hb в met-Hb. Многие авторы обнаружили, что стельные коровы прерывают беременность через 2-21 день после начала отравления NO<sub>3</sub> в стаде. Некоторые абортировавшие коровы не имели других признаков отравления. Продолжительный отел, мертворождение и рождение слабых (недоношенных) телят могут происходить у крупного рогатого скота с острым, подострым или хроническим отравлением NO<sub>3</sub> (Буряков Н.П., Маслов В.В., 1990).

При вскрытии трупов и вынужденно убитых животных, в том числе птиц, характерным признаком нитритных и нитратных отравлений является хорошо выраженная окраска крови: от ярко-красной до черно-коричневой. Кровь плохо свернувшаяся, нередко гемолизированная. При исследовании сразу после падежа или вынужденного убоя животных в содержимом рубца крупного рогатого скота, желудка свиней и зоба птиц ощущается специфический раздражающий запах окислов азота и аммиака, который усиливается при подогревании содержимого. В слизистой трахеи и бронхов наблюдаются разной величины кровоизлияния темно-коричневого цвета. В просвете трахеи и бронхов скопление пенистой жидкости с примесью крови. Легкие гиперемированы с наличием очагов отека и эмфиземы. Сердце увеличено, коронарные сосуды переполнены плохо свернувшейся кровью, под эпикардом и эндокардом множество точечных кровоизлияний. Слизистая оболочка преджелудков гиперемирована с наличием кровоизлияний и очагов некроза. В стенке рубца иногда отмечают обширные инфильтраты. Слизистая оболочка кишечника в состоянии катарального и геморрагического воспаления (Цыганенко О.И., Набока М.В., Ланченко В.С., 2012).

Сосуды головного мозга в состоянии значительного кровенаполнения, множественные кровоизлияния в веществе мозга. Мышцы светло-красной или розовой окраски, на разрезе выступает из сосудов темно-коричневая кровь. Мочевой пузырь содержит незначительное количество мочи, слизистая, как правило, покрасневшая. При гистологических исследованиях выявляют скопление форменных элементов крови в паренхиматозных органах,

расширение сосудов селезенки, легких, скопление макрофагов с большим содержанием гемосидерина, дистрофические и некробиотические изменения в сердечной мышце, клетках печени, эпителии почечных канальцев, селезенке, легких, в почках очаги некроза эпителия проксимальных канальцев, отечность и скопление лимфоидных клеток, связанных с нарушением обмена РНК и ДНК (Хайруллин Д.Д., 2008; Кокуричев П.М., 2012).

Таким образом, диагностика отравлений животных нитратами и нитритами должна быть комплексной и основываться на анамнестических данных об уровне внесения в почву азотных удобрений под посевы кормовых культур, на характерных клинических симптомах интоксикации животных, результатах химико-аналитических исследований кормов, воды, содержимого желудочно-кишечного тракта и крови, а также на результатах патологоанатомического вскрытия павших и вынужденно убитых животных. Предварительно необходимо исключить острые инфекционные заболевания, сходные по клиническому проявлению с отравлением нитратами. Основными признаками для прижизненной дифференциальной диагностики нитратно-нитритных отравлений являются: наличие более 30 % метгемоглобина в крови, шоколадный цвет крови, а также высокое содержание аммиака, окислов азота и нитритов в крови, носовой слизи, слюне и моче животных. Решающее значение имеет обнаружение нитратов в сверхдопустимых количествах в кормах и воде, использованных для кормления и поения животных (Безуглый В.П., 2008; Бельченко Л.А., 2001; Karmoliev R. Kh., 2002).

Также посмертная диагностика отравлений должна предусматривать обнаружение в пробах содержимого рубца или сычуга нитратов, нитритов, окислов азота и аммиака при одновременном определении метгемоглобина в свежих пробах крови. Следует учесть, что при быстром течении отравления у телят после скармливания зеленой массы подсолнечника, кукурузы, клевера, люцерны и других легкобродящих кормов в рубце этих животных происходит быстрое и полное превращение нитратов и нитритов до аммиака вслед-

ствие активности редуцирующих ферментов до остывания трупа, поэтому пробы содержимого рубца должны быть взяты сразу после падежа или вынужденного убоя животных и исследованы на содержание нитратов и нитритов в течение 2 ч или быстро помещены в холодильник до исследования (Guevara I., Iwanejko J., Dembinska-Kiec A. et. al., 2010).

К экотоксикантам, имеющих приоритетное значение по степени опасности для здоровья животных относятся тяжёлые металлы. Анализируя данные литературы, установлено, что наибольшее значение среди химических элементов в развитии интоксикации имеют следующие тяжелые металлы: Pb, Hg, Ni, Cu, Co, Zn, Cd и пр., то есть металлы с атомной массой более 50 атомных единиц (Алексеев Ф.Ф., 2009; Алексахин Р.М., 2004; Szyczewski P., Sierak P., 2009.)

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами носит антропогенный характер и обусловлено активной деятельностью человека: работа промышленных предприятий; автомобильный транспорт, причем поступление тяжелых металлов в окружающую среду осуществляется не только с выхлопами автотранспорта, но и при износе автомобильных шин и колодок; утилизация бытовых отходов на мусоросжигающих заводах сопровождается поступлением в атмосферу токсичных выбросов, в которых концентрация тяжелых металлов в тысячи раз превосходит показатели обычного воздуха (Владимиров В.Л., 2015; Niedzielski P., Sobczyński T., 2009)

Отравление птиц чаще всего происходит свинцом, кадмием или реже цинком. Хроническое отравление свинцом чаще всего поражает дикую птицу, находящуюся в свободном выгуле – утки, гуси, лебеди и гагары, и наблюдается во время миграции поздней осенью и ранней весной. На сильно загрязненных территориях токсичность может наблюдаться в любое время года. Свинцовое отравление также иногда встречается у горных диких птиц, таких как дики голуби, дикая индейка, фазаны и перепела. При острых свинцовых отравлениях макроскопически отмечают выраженные изменения в

головном мозге в виде гиперемии мозговых оболочек, мелких кровоизлияний, микроскопически – резко выраженные изменения в супраоптических ядрах вокруг полости третьего желудочка, в области продолговатого мозга, в зубчатом ядре мозжечка, а также значительные изменения со стороны сосудов (гипотония, множественные периваскулярные кровоизлияния). Для поражения мозга типичны острое набухание нервных клеток, явления тигролиза, липоидная дистрофия в различных структурах мозга; иногда наблюдается отек легких, пневмонии, редко – геморрагические инфаркты легких. Отравления свинцом длительное время могут иметь скрытое течение (Владимиров В.Л., 2015; Лысенко М., 2011; Sobczykński T., 2009; Ikhuoria E.U., Okieimen F.E., 2000).

Свинец – яд политропного действия, он вызывает ряд патологических явлений со стороны многих органов и систем: нарушения функции почек – олигурию, иногда анурию, выраженную альбуминурию; неизменно наблюдается выраженное нарушение функции печени; возможны изменения со стороны сердца, сосудистой системы (Коваль Ю.И., Бокова Т.И., Кандалинцева Н.В., 2011; Васильева Т.Б., 2003).

Есть сведения об отравлении водоплавающей птицы при случайном проглатывании дроби из свинца, именно поэтому свинцовая дробь запрещена для охоты в США. Свинец относительно нерастворим и после попадания внутрь его небольшое количество всасывается из желудочно-кишечного тракта, и попадает в кровоток. Присутствие песка в желудочке или желудке птицы увеличивает абсорбцию свинца, который сначала задерживается в мягких тканях и, в конечном итоге, в костях. Свинец вызывает повреждение эндотелия, а также ингибирует ферменты, необходимые для клеточного метаболизма. Патологические изменения могут включать эпителиальный некроз желудочно-кишечного тракта, повышенную хрупкость эритроцитов, угнетение красного костного мозга, ведущее к уменьшению продукции и



функции эритроцитов, повреждение капилляров головного мозга, приводящее к отеку мозга (Jackson L.W., Zullo M.D., Goldberg J.M., 2008).

Клинические признаки токсикоза свинцом у птиц могут быть различными, поскольку в зависимости от степени воздействия токсиканта они бывают острыми и хроническими. В случае острого воздействия у птиц обычно проявляются неспецифические признаки болезни, а также проблемы, связанные с желудочно-кишечным трактом, мочевыводящими путями и / или нервной системой. Неспецифические признаки болезни – слабость или депрессия, бледность кожи и слизистых. Желудочно-кишечные признаки – анорексия, застой в зобе, рвота или регургитация, биливердинурия и диарея (то есть жидкий, темный или черный стул). Мочеполовые признаки – гематурия или гемоглобинурия. Неврологические признаки – подергивание, кружение, судороги и / или слепота (Лукашенко В.С., Чванова О.А., 2010).

Если есть подозрение на токсикоз свинца, то выполняется общий анализ крови или, как минимум, подсчет эритроцитов (может регистрироваться легкая или умеренная анемия). Также рекомендуется делать обзорные рентгенограммы, поскольку в некоторых, но не всех случаях токсикоза свинца, выявляется дискретная металлическая плотность в желудочно-кишечном тракте. М.А. Лысенко и др. (2010), считает, что основная концентрация свинца локализуется в костной ткани. Свинец является антагонистом кальция. Предельно допустимой концентрацией свинца в свежем мясе животных и птицы является 0,5 мг/кг (Сергеев А.А., 2003).

Кадмий, поступая в организм животного, прежде всего, аккумулируется в тканях печени, а свободно циркулирующие в крови ионы кадмия образуют прочные комплексы с низкомолекулярными белками, которые попадая в почки, накапливаются в них и приводят к повреждению тубулярного отдела нефронов. Обладая выраженным гепато- и нефротоксическим действием, в условиях хронического отравления кадмий приводит к деструкции печени и повреждению почек. При отравлении кадмием, связанным с ингаляционным

его поступлением, развивается поражение органов дыхания. Хроническое отравление кадмием характеризуется эмфиземой легких (Коваль Ю.И., Боклова Т.И., 2011; Алексеев Ф.Ф., 2009; Алексахин Р.М., 2004).

Цинк, как и большинство тяжелых металлов, в физиологических концентрациях необходим для обеспечения процессов жизнедеятельности организма, однако избыток его вреден. Основными органами-мишенями при отравлении цинком являются почки и поджелудочная железа. Цинковый токсикоз у птицы часто возникает в результате проглатывания оцинкованной проволоки или металлических инородных тел, таких как зажимы, провода. Оцинкованная проволока – еще один распространенный источник отравления цинком (дешевой проволокой в клетках), особенно это касается попугаев. Вольерные птицы часто содержатся в клетках из оцинкованной стальной проволоки, которые могут содержать до 99,9 % цинка. Крем или мазь с оксидом цинка также могут приводить к отравлению цинком. Цинк может вымываться из дробы оцинкованного железа в окружающую среду. Затем водоплавающие птицы могут поедать растения и донные отложения, загрязненные цинком (Роева Н.Н., Ровинский Ф.Я., Кононов Э.Я., 2011; Jackson L.W., Zullo M.D., Goldberg J.M., 2011).

Поскольку цинк является важным веществом питания, то нормальный гомеостаз организма регулирует уровень цинка в зависимости от содержимого желудочно-кишечного тракта, биодоступности и индивидуальных потребностей в питании. Тем не менее, при наличии клинических признаков отравления уровень цинка в крови, превышающий 200 мкг / дл (или 2 ppm), указывает на токсичный порог. Клинические признаки отравления цинком могут быть скрытыми и неспецифическими, и часто связаны с заболеванием желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, почек и / или центральной нервной системы. Есть сведения о том, что у птиц отмечалась потеря пера и неадекватное поведение в виде выклёвывания собственного оперения. Так же у птиц наблюдается вялость, регургитация, зеленый или желтый понос, поте-

ря веса судороги, парез, полиурия, полидипсия. Регенеративная анемия от легкой до умеренной степени тяжести из-за потери эритроцитов была описана и связана с токсичностью цинка. Важные патологические поражения, наблюдаемые при цинковом токсикозе, включают кишечную непроходимость и очаговую моноклеарную дегенерацию печени, почек и поджелудочной железы. Другими частыми проявлениями являются некротический панкреатит и эрозивный гастрит (Бочкарева И.И., Бокова Т.И., Мотовилов К.Я., 2009; Morales E. et al., 2016).

У крыс, которые получали соли меди, цинка и железа на протяжении 1 месяца, отмечалось неравномерное увеличение размеров кардиомиоцитов – в одном и том же поле зрения встречались указанные клетки разных размеров (гипертрофированные и нормальных размеров). У крыс, которые получали соли цинка, хрома и свинца на протяжении 3 месяцев, отмечали нарушение ориентации мышечных волокон, участки их фрагментации. В изученных полях зрения встречалась дистрофия кардиомиоцитов: контуры клеток нечеткие, цитоплазма неравномерно окрашена, зернистая, поперечная исчерченность участками не визуализировалась (Morales E., Cathrine M.A., Jonathan S.O. et al., 2016).

Элементарная (металлическая) ртуть и ее соединения – весьма токсичные вещества для животных и человека. Ртуть – ультрамикрэлемент, присутствует в воздухе, почве и воде, откуда постоянно с кормами и продуктами питания растительного и животного происхождения, особенно с рыбой и рыбопродуктами, поступает в организм человека и животных. Получают из ртутных руд, используется в народном хозяйстве, в электрооборудовании, при производстве красок, в системах измерений, ранее сельском хозяйстве и медицине. Ртуть относится к глобальным загрязнителям окружающей среды, это очень стойкий элемент, мигрирующий по биологическим цепям. Основным источником поступления в окружающую среду – естественное испарение с земной коры и в результате деятельности человека (при сжигании каменного

и бурого угля в атмосферу выбрасывается около 3000 тонн ртути в год) (Граевский Э.Я., Тарасенко А.Т., 2010; Morales E., Cathrine M.A., Jonathan C.O., 2016).

Различают органические и неорганические соединения ртути. Неорганические – ртуть дихлорид (сулема), ртуть монохлорид (каломель), ртуть диiodид и амидохлорид, ртуть окись желтая. Органические соединения ртути (этилмеркурхлорид и фенилмеркурхлорид) более токсичны. Они применялись в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и бактерицидов (протравители семян). В настоящее время ртутные протравители семян, лекарственные препараты, содержащие ртуть, запрещены к применению, хотя вероятность отравления животных существует (Буров С.В., 2001; Бочкарева И.И., 2009; Tasleem J.A., Mudsser A., Kehkasha S. et al., 2015).

Медный токсикоз у птиц встречается редко. Источники меди включают проволоку, монеты, отчеканенные до 1982 года, сульфат меди, противогрибковые краски. Важным источником острого токсикоза меди у водоплавающих и других водных птиц являются кислые металлоносные водоемы. Клинические признаки токсикоза меди могут включать депрессию, слабость, анемию, судороги и кому. Изменение цвета паренхимы печени на черный – важный макроскопический признак. Общие гистопатологические поражения включают некроз мускульного и железистого желудка, желудочковое кровотечение и / или застой, эрозию и дуоденальное кровоизлияние (Вяйзенен Г.Н., Савин В.А., Стручков А.А., 2014; Jackson L.W., Zullo M.D., Goldberg J.M., 2008).

## **2.2 Принципы лечения и профилактики токсикозов**

Важным направлением в решении проблемы микотоксикозов является не только предотвращение роста и развития грибов и нейтрализация ядов, но и снижение вреда, наносимого сельскохозяйственным животным, путем применения комплексных препаратов, позволяющих не только адсорбиро-

вать токсины, но и способствующих восстановлению нарушенного обмена веществ, повышению антитоксической функции печени и иммунитета (Колкунова Л.Е., 2013; Tremasov M.Y., Semenov E.I., Ivanov A.V., 2009; Антипов В.А. с соавт., 2007; Дельцов А.А., Косова И.В., 2020).

Оптимальным направлением является использование добавок и препаратов, которые при введении в корма становятся активными в отношении микотоксинов, нитратов и тяжелых металлов непосредственно в организме животного. Эти средства должны эффективно адсорбировать широкий спектр ксенобиотиков, при этом не связывать витамины, микро- и макроэлементы, быть стабильными при различных значениях рН и включаться в корма в минимальном количестве (Кононенко С.И. с соавт., 2013; Брылин А.П., 2019).

Рассматривая и решая проблемы с микотоксикозами, специалистами было рекомендовано несколько приемов для сохранения условий, неблагоприятных для роста грибков. Они включают:

- создание устойчивых к грибам сортов растений;
- борьба с заражением полей грибами посадочных культур;
- составление графика для подходящего периода до сбора урожая, сбора урожая и после сбора урожая;
- снижение влажности семян растений после сбора урожая и во время хранения;
- по возможности хранение зерна при низкой температуре;
- использование фунгицидов и консервантов против роста грибков;
- применение энтеросорбентов при возникновении микотоксикозов в животноводстве (Шадрин А.М., 2015).

Энтеросорбция – метод профилактики и терапии токсикозов, основанный на способности сорбентов связывать и эвакуировать из организма различные токсичные вещества и конечные продукты обмена. Энтеросорбенты – это вещества, обладающие значительной сорбционной емкостью и способные связывать экзо- и эндогенные токсины путем ад- и абсорбции, ионообмена

или комплексообразования. Различают 2 вида сорбции – адсорбцию и абсорбцию. Адсорбция – это связывание сорбируемого вещества поверхностью твердых частиц сорбента, в то время как абсорбция – это поглощение сорбируемого вещества всем объемом сорбента. В животноводстве наиболее часто используют адсорбенты (Шейн С.Н., 2009; Юрченко А.Е., 2001; Журина Е.Б. и др., 2002).

Эффективность алюмосиликатов при токсикозах у животных доказана исследованиями многих авторов. Исследования Э.К. Папуниди (2018), свидетельствуют об эффективности цеолита Майнского месторождения при сочетанном отравлении животных тяжелыми металлами, микотоксинами и пиретроидами. Применение данного сорбента оказывает положительное влияние при интоксикации диоксином в малых и сверхмалых дозах.

Так, применение энтеросорбентов (модифицированного шунгита и цеолита с размером частиц 1-6 мкм) в дозе 0,25 % при микотоксикозе свиней способствовало нормализации показателей крови, уменьшению клинических проявлений заболевания и симптомов интоксикации. Эксперименты проводились на 3 группах свиней. Первая группа животных служила биологическим контролем и в течение 60 дней получала «основной рацион», вторая группа животных получала «токсическую диету», третья группа – «токсическую диету» о лечение. «Основной рацион» представлял собой полноценный комбикорм свободный от микотоксинов. «Токсическая диета» представляла собой «базовую диету», загрязненную токсином Т-2 в дозе 0,2 мг, зеараленоном – 1 мг и дезоксиниваленолом – 0,5 мг на кг корма, для лечения применяли цеолит и шунгит. Полученные результаты исследования биохимических показателей крови свидетельствуют о целесообразности применения цеолита и шунгита при микотоксикозе свиней (Тремасов М.Я. с соавт., 2001).

Из минеральных глин при микотоксикозах используется гидратированный натрий-кальциевый алюмосиликат (ГНКАС), получаемый из натуральных цеолитов. Применение ГНКАС в концентрации 0,5 % от рациона было

эффективно при контаминации корма охратоксином и афлатоксином (Антипов В.А., 2007; Stoev S.D, 2000; Sova Z., 2016; Smith J.E., McMilan E.G., Castillo J.V., 2017).

По данным М.П. Семенов (2007), Е.В. Тяпкиной (2014), Л.А. Матюшевского (2007), бентонитовые глины обладают высокой сорбционной способностью в отношении веществ как органического, так и неорганического происхождения (микотоксинов и условно-патогенной микрофлоры). Их применение способствует снижению количества колониеобразующих единиц *E. Coli* и *St. aureus* в 15-30 раз, а Т-2, охратоксина, зеараленона и фумонизина В<sub>1</sub> от 23,0 % до 66,0 %.

Усилить преобразование токсичных веществ в менее опасные соединения и восстановить оптимальный уровень микрофлоры желудочно-кишечного тракта при отравлениях можно, используя пробиотические препараты-сорбенты. Их применение позволяет достичь антитоксического действия, поскольку бактерии активно воздействуют на токсикогенез. Участие компонентов сорбента-пробиотика в биодеградации метаболитов микроорганизмов в просвете кишечника, угнетает размножение условно-патогенных бактерий и активно восстанавливает нормальную флору желудочно-кишечного тракта, что смягчает негативные последствия от вынужденного скармливания зараженного микотоксинами корма (Полунина С.В. 2004; Омельченко М.Д., Михайлов В.И, 2009; Алиев И.М., 2014).

Из соединений с сорбирующими свойствами в отношении неполярных микотоксинов известны этерифицированные глюкоманнаны, извлеченные специальным методом из внутренних оболочек штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Компоненты клеточных стенок дрожжей способны связывать в кишечнике животных микотоксины, бактерии группы кишечной палочки и сальмонеллы, они также оказывают иммуномодулирующий эффект (Цицишвили Г.В., 1985).

Для надежной профилактики отравлений животных нитратами необходимо обеспечивать строгое хранение минеральных азотных удобрений в условиях, гарантирующих отсутствие контакта с животными, кормами, источниками водопоя, а также от загрязнения транспортных средств для перевозки животных и кормов. Норма внесения органических и минеральных азотных удобрений под кормовые культуры не должна превышать 150 кг (по азоту) на гектар с учетом природного запаса азота в почве. Перед массовым скармливанием зеленой массы растений и корнеплодов с новых посевных площадей, а также перед выгоном животных на пастбища необходимо провести химико-аналитическое исследование проб кормов для определения содержания нитратов и нитритов (Дерягина В.П., Реутов В.П., 2006; Hrinezenko V.W. et. al., 2003).

При обнаружении нитратов и нитритов в концентрациях, превышающих утвержденные предельно допустимые нормы, такие корма можно скармливать животным вместе с доброкачественными кормами, при условии, если содержание этих веществ в рационе не будет превышать уровня ПДК с учетом их содержания также в питьевой воде. При расчете объема скармливаемых кормов следует учитывать, чтобы суточная доза нитратов в рационе и воде для водопоя не превышала для крупного рогатого скота 0,2 г/кг массы тела, для лошадей и овец – 0,4 г/кг массы тела, для свиней – 0,6 г/кг массы тела, для кроликов – 1 г/кг массы тела и для кур – 1 г/кг массы тела (Кошелев В.Б., 2004; Вожская А.М., Попова Н.И., Сладкова С.В., 2011; Kennedy G.A., Oehme F.W., Pickerell J.A., 2000).

При содержании в кормовых растениях нитратов и нитритов свыше 0,2 % зеленую массу следует заsilосовать с добавлением 40 % углеводсодержащих растений, не закрывая бурты и ямы в течение 2 - 3 дней во избежание накопления высокотоксичных окислов азота, либо скосить траву на сено, переработать на травяную муку, оставить для получения семян или скосить после снижения концентрации нитратов в растениях до уровня ПДК.



Необходимо не выгонять голодных животных на пастбища и не допускать перекармливания жвачных животных зеленой массой азотфиксирующих растений при стойловом содержании. Рекомендуется предварительно скармливать животным сухие корма с добавлением углеводов. Не допускать использования воды для приготовления кормов и водопоя животных из источников, содержащих более 1 мг/л нитритов и более 45 мг/л нитратов. Необходимо систематически разъяснять работникам сельского хозяйства мероприятия по охране окружающей природной среды от загрязнения минеральными азотными удобрениями, по предотвращению загрязнения кормов и водоемов, по профилактике токсикозов животных и контролю за предотвращением загрязнения продуктов животноводства нитратами, нитритами и опасными продуктами их метаболизма (Вожская А.М., Попова Н.И., Сладкова С.В., 2011; Тяпкина Е.В. с соавт., 2014; Ji Y., Akerboom T.P., Sies H., 1996).

При отравлении нитратами и нитритами, по мнению некоторых авторов, больных животных можно лечить с помощью внутривенных инъекций метиленового синего, который превращает метгемоглобин обратно в гемоглобин, несущий кислород. Одним из направлений детоксикации нитратов является применения ингибиторов синтеза нитрозоаминов, этим действием обладают витамины С, А и Е (Агаджанян Е.Ф., 2005; Сухомлин К.Г. и др., 2008; Riobo N.A. et.al., 2001).

В условиях РСО – Алания, благодаря синергизму действия препаратов хелатона и цитрата кальция при повышенном фоне нитратов у бройлеров произошло достоверное увеличение в печени активности энзимов ксантиноксидазы и глутаминсинтетазы, что содействовало сокращению в грудных и бедренных мышцах дозы нитратов и нитритов за счет выведения этих токсиантов через почки (Темираев В.Х., Мильдзихов Т.З., Кокаева М.Г. с соавт., 2013).

При нитратной интоксикации добавки в комбикорма цыплят и несушек хелатных препаратов в смеси с витамином С способствовали интенсифика-

ции выработки в печени никотинамид зависимых (НАД и НАДФ) коферментов, что обусловлено активизацией реакции фосфорилирования никотиновой кислоты в данной железе, сопровождаемое присоединением аденозина и пентозы при денитрификации (Темираев Р.Б. с соавт., 2013).

Н.А. Юрина с соавт. (2014), на основе проведенных исследований, рекомендуют применять в кормлении свиней препарат Спортермина в дозе 0,1 % и сорбент «Ковелос-Сорб» в дозе 0,1 % от массы корма, что улучшает эколого-пищевые качества мяса и снижает токсическую нагрузку на организм животных.

К средствам и способам детоксикации тяжелых металлов также относятся: кальций ЭДТА (версенат динатрия кальция, 3M Pharmaceuticals) при использовании в дозе 30-35 мг/кг массы тела, внутримышечно два раза в день, в течение 5 дней; димеркаптоянтарная кислота (DMSA или Succimer) 25 мг/кг массы тела перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней; Д-пеницилламин (купримин, Merck) 30 мг / кг массы тела перорально два раза в сутки в течение 7 дней. Эффективны вещества, такие как кукурузное масло, слабительные средства (например, сульфат магния) или наполнители, такие как целлюлозные продукты для перорального применения (Бочкарева И.И., Бокова Т.И., Мотовилов К.Я., 2009; Tyarkina E.V. et al., 2014).

Поскольку тяжелые металлы являются микроэлементами, витамины способны оказывать влияние на их концентрацию. Исследованиями М.А. Лысенко и О.А. Чванова (2010), установлено, что использование витаминов в условиях экологической напряженности способствует более быстрому восстановлению нарушенных физиологических и биохимических показателей, повышению резистентности и улучшению прироста живой массы телят.

Ф.Я. Ровинский и Э.Я. Кононов (2016), главным источником попадания тяжелых металлов в пищеварительный канал животных и птицы считают корма. Поэтому технологические приемы по оптимизации экологии кормления для снижения уровня тяжелых металлов в продукции животноводства

должны основываться на: исключении из состава рациона компонентов, содержащих избыточные дозы тяжелых металлов или ограничение их суммарного попадания в организм с кормами; введение в рационы биологически активных веществ и добавок, обладающих сорбционными свойствами (Вяйзёнен Г.Н., Савин В.А., Стручков А.А, 2014; Bennett L.E., Burkhead J.L., Hale K.L. et al., 2003).

### **2.3 Биологические свойства растительных волокон**

Определение «пищевое волокно» впервые установил британский ученый Е.Н. Hipsley в 1953 году, как понятие для неперевариваемых компонентов, входящих в состав клеточных стенок растений. Это вещества растительного происхождения, не перевариваемые эндогенными секретами организма, пригодные в пищу части растений или аналогичные углеводы, нормализующие функции желудочно-кишечного тракта (Hipsley Е.Н., 1953).

По физико-химическим свойствам их подразделяют на 2 вида: растворимые в воде (их также называют «мягкими» волокнами); нерастворимые («грубые» волокна). Растворимые растительные волокна впитывают воду и формируют гель, к ним относятся пектины, камеди, декстраны, слизи, некоторые фракции гемицеллюлозы. Нерастворимые растительные волокна, проходят через желудочно-кишечный тракт практически в неизменном виде, адсорбируют большое количество воды и влияют на моторику кишечника. К таким «грубым» волокнам относятся целлюлоза, лигнин и часть гемицеллюлозы (Дудкин М.С., 2009; Burkitt D.P., 2002; Walker A.R.P., Painter N.S., 2002).

Гемицеллюлозы – это разветвленные полимеры пентоз и гексоз, являющиеся компонентом клеточных стенок. Наибольшее количество их встречается в мякоти овощей и фруктов. Полисахариды гемицеллюлоз отличаются разнообразными свойствами, что обусловлено различным расположением звеньев в полимерной цепи, типом связи между остатками моносахаридов, степенью и характером ветвления звеньев, величиной молекулярной массы и

содержанием различных функциональных групп. Роль гемицеллюлоз в питании животных разнообразна: они безвредны для организма и перевариваются в зависимости от строения на 69-95 %; служат источником энергии; влияют на липидный обмен; играют роль энтеросорбентов; снижают содержание холестерина; сорбируют соли тяжелых металлов (Громов В.С., Ведерников Н.А., Каткевич Р.Г., 2001; Aspinall G.O., 2013).

Пектин – представляет собой коллоидный полисахарид, основным компонентом которого является галактуроновая кислота с боковыми цепями из рамнозы, арабинозы, ксилозы и фруктозы. Пектин является желирующим веществом и вместе с целлюлозой образует клеточный каркас плодов и фруктов, зеленых частей стебля и листьев (Бугаенко И.Ф., Тужилкин В.И., 2007).

Пектины, как отмечают некоторые исследователи, являются отличными сорбентами, так как используются достаточно широко во многих отраслях, в том числе в сельском хозяйстве, пищевой и фармацевтической промышленности. Так, нерастворимые соединения пектина – протопектины занимают основную часть структуры межклеточного вещества и первичной оболочки молодых клеток растений, а растворимые пектиновые соединения присутствуют в соке растений. В 1937 году Шнайдер и Бокк первыми описали у пектина структурную формулу, но промышленный выпуск его высокоэтерифицированной формы был налажен только 60 лет назад, а низкоэтерифицированной – 36 лет назад (Донченко Л.В., 2000; Егорова М.И., Коновалов М.Б., Лопатеев Ю.А., 2003; Kay R.M., Strasberg S.M., Petrunka C.N., 2009).

Сегодня выяснено, что эти соединения относятся к гликаногалактуронам, им чаще всего сопутствуют арабиногалактаны, галактаны и арабаны. Меньше сведений пока о протопектинах – галактуронанах. У пектинов молекулярная масса составляет 25-300 тыс. ед. Основными источниками промышленного получения пектиновых веществ служат свекла, цитрусовые, яблоки, соцветия подсолнечника, плоды дикой яблони, айвы, овощей, кормового арбуза и пр. Важнейшим качеством пектина является его значительная по-

глошающая способность в отношении микотоксинов, тяжелых металлов и др. Кроме того, пектин легко подвергается бактериальному расщеплению и практически полностью (в отличие от клетчатки) гидролизуеться микрофлорой толстой кишки. Являясь веществом, действующим как антиоксидант, пектин – связывает свободные радикалы, чем способствует нормальному функционированию организма (Ипатова Л.Г., Кочеткова А.А., Нечаев А.П., 2007).

Согласно исследованиям отечественных и зарубежных ученых пектин способен усиливать действие различных лекарственных средств – противомикробных (антибиотиков), сердечно-сосудистых препаратов и других. Наряду с энтеросорбционными свойствами, пектины оказывают и другие, менее известные, но не менее важные фармакологические действия, которые представляют большой интерес в медицине и диетологии. Так, низкометоксилированные пектины (свекловичный и др.) взаимодействуют с противоположно заряженными поверхностями, и таким образом могут служить покрытием для создания носителя лекарственных препаратов (Тарасенко Н.А., 2014; Никонович Ю.Н., 2014; Соколов А.В., 2010; Gibson G.R., 2015).

В исследованиях сорбционной активности пектиновых веществ многие авторы установили, что пектины представляют собой природные ионообменники. Наличие свободных карбоксильных групп галактуроновой кислоты обуславливает способность пектиновых кислот связывать в пищеварительном тракте ионы тяжелых металлов с последующим образованием нерастворимых комплексов (пектинаты, пектаты), которые не всасываются и выводятся из организма. Это свойство используется в профилактике отравления солями тяжелых металлов. В эксперименте определяли сорбционную способность облепихового и свекловичного пектина *in vitro* по отношению к тяжелым металлам, а именно к ртути, кадмию и свинцу. В ходе эксперимента установлено, что сорбционная способность пектинов в кислой среде составляет 21-31 % от внесенного количества тяжелых металлов. В щелочной среде

сорбционная способность возрастает до 42-63 % (Нечаев А.П., 2007; Gibson G.R., Roberfroid M.R., 2015).

Исследованиями некоторых авторов доказано, что водород карбоксильных групп у пектина замещается на ионы кальция и других металлов. Поэтому их наиважнейшим свойством является способность адсорбировать тяжелые металлы, радионуклиды и прочие токсиканты в желудочно-кишечном тракте и выводить из организма (Черно Н.К., 2001; Воскобойников В.А., Типисева И.А., 2004).

В исследованиях иммунной системы у крыс установлено, что введение пектинов донника желтого в организм животных вызывает Т-зависимый иммунный ответ. Пектин стимулирует процесс лимфопоэза, увеличивая клеточность костного мозга и лимфоидных органов в 1,4 раза, повышает количество РНК в 2,1 раза, и оксидаз, клеток крови и иммунной системы в 2 раза, активирует процесс фагоцитоза, под действием пектинов увеличивается количество  $\gamma$ -глобулина на 42 %,  $\alpha$ 2-макроглобулинов на 16 % и  $\beta$ -макроглобулинов на 22 %, содержащих в своем составе лимфокины и другие факторы активации клеток иммунной системы (Щелкунов Л.Ф., 2008).

Пищевые волокна, выделяемые из растительного сырья – порошкообразные продукты, содержащие частицы различной величины. Их физические свойства определяют их транспортабельность, слеживаемость и хранимость. Растительные волокна, выделенные из различного растительного сырья, характеризуются более развитой удельной поверхностью, значительным средним радиусом пор в сравнении с исходным сырьем, что определяет целесообразность их использования в качестве сорбентов. В жоме сахарной свёклы содержатся практически все виды растительных пищевых волокон, преимущественно нерастворимой формы, что позволяет решить задачу введения в рацион продуктов функционального назначения широкого спектра действия. Есть также перспектива увеличить долю растворимых пищевых волокон при частичном гидролизе протопектина и гемицеллюлозы (Корнен Н.Н., Трошин

А.Н., Семененко М.П., Кузьминова Е.В. и др., 2017; Хамидуллин Т. с соавт., 2004).

Растительные пищевые волокна взаимодействуют с белками, ферментами, продуктами распада углеводов, пептидами и аминокислотами, жирными и другими кислотами в процессе пищеварения в желудочно-кишечном тракте. Водоудерживающая способность связана не только с особенностями состава, строения биополимеров пищевых волокон, но и с размерами их частиц, характером поверхности, пористостью. Компоненты пищевых волокон характеризуются разной способностью сорбировать воду. Так пектиновые вещества, полисахариды гемицеллюлоз обладают повышенными влагоудерживающими свойствами. Меньше связывает влагу лигнин в силу значительной межмолекулярной упаковки. Целлюлоза обладает системой тончайших капилляров, что повышает ее способность поглощать и удерживать влагу. Влага удерживается растительными волокнами в результате сорбции, первоначально накапливаясь в их поверхностном слое, а затем распределяясь во всем объеме путем диффузии. Поэтому влажность пищевых волокон определяется и размерами их частиц (Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф., 2008; Лукьяненко М.В., Молотилин Ю.И., Тамова М.Ю., 2005).

Растительные пищевые волокна способны многофакторно сорбировать экологически вредные вещества, попадающие в организм с пищей, водой и воздухом. Во-первых, это механическая сорбция. За этот вид сорбции отвечает клетчатка, нерастворимая часть пищевых волокон. Обладая разветвлённой пространственной структурой, клетчатка задерживает компоненты содержимого кишечника, тем самым ограничивая избыточное усвоение жиров, углеводов и тяжёлых металлов. Однако клетчатка способна пропускать и низкомолекулярные вещества. Во-вторых, биохимическая сорбция. Этот вид сорбции осуществляют растворимые в кишечнике пищевые волокна с небольшим молекулярным весом (альгинаты, камеди, пектины и др.). Растворяясь в кишечнике до более низкомолекулярных соединений, эти вещества вступают в

биохимические реакции с экологически вредными веществами, что приводит не просто к сорбции, а нейтрализации последних (радионуклидов, продуктов распада желчных кислот, канцерогенов). В-третьих, биологическая сорбция, осуществляемая фруктоолигосахаридами, обладающими небольшой молекулярной массой. Очищающее действие фруктоолигосахаридов опосредовано и связано с нормализацией кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий), которая, в свою очередь, обезвреживает продукты распада, накапливающиеся в толстом кишечнике, при этом также активизируется иммунитет (Никонович Ю.Н., Тарасенко Н.А., Хемелевский М.З., 2011; Кузьминова Е.В., 2006; Gibson G.R., Roberfroid M.R., 2015).

Растительные волокна играют ключевую роль в формировании каловых масс и помета. Это связано с воздействием волокон на механорецепторы слизистой оболочки кишечника, что приводит к стимуляции перистальтики кишечника. Балластные вещества способны удерживать влагу в 5-30 раз больше своей собственной массы. Гемицеллюлоза, целлюлоза и лигнин впитывают воду за счет заполнения пустых пространств их волокнистой структуры (Дудкин М.С., Громов В.С., Ведерников Н.А. и др., 1991).

У неструктурированных балластных веществ (пектин и др.) связывание воды происходит путем превращения в гели. Таким образом, благодаря увеличению массы кала и прямому раздражающему действию на толстую кишку, нарастает скорость кишечного транзита и перистальтики, что способствует нормальному обмену веществ. Дефицит пищевых волокон в организме животных может привести к замедлению кишечной перистальтики, развитию стазов и дискинезии; является одной из причин учащения случаев кишечной непроходимости. (Бурков П.В., 2014; Jezek D., Curic D., Karlovic D., Tripalo V., 2006).

#### **2.4 Биологические свойства фосфолипидов**

Фосфолипиды – органические вещества, которые входят в состав мембран клеток. Количество их может составлять 40-90 % от общего числа мем-



бранных липидов организма. Химическая структура фосфолипидов представляет собой длинноцепочечные насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты. Основным отличием в химической формуле фосфолипидов является фосфатная группа, включающая в себя азотистые основания – полярные компоненты (этаноламин или холин), углеводный фрагмент инозит и аминокислотный остаток (серин) (Корнен Н.Н., Трошин А.Н., Семенов М.П. и др., 2017; Karl-Josef Gundermann, Ann Kuenker, 2011).

Фосфолипид – это тип липидной молекулы, которая является основным компонентом клеточной мембраны. Каждый фосфолипид состоит из двух жирных кислот, фосфатной группы и молекулы глицерина. Когда многие фосфолипиды выстраиваются в линию, они образуют двойной слой, характерный для всех клеточных мембран. Фосфолипид состоит из двух хвостов жирных кислот и головки фосфатной группы. Жирные кислоты – это длинные цепи, которые в основном состоят из водорода и углерода, а фосфатные группы состоят из молекулы фосфора с четырьмя присоединенными молекулами кислорода. Эти два компонента фосфолипида связаны третьей молекулой – глицерином. Фосфолипиды способны образовывать клеточные мембраны, потому что головка фосфатной группы гидрофильна (водолюбива), в то время как хвосты жирных кислот гидрофобны. Благодаря этим свойствам они автоматически выстраиваются в воде определенным образом и образуют клеточные мембраны (Oette K., Kühn G., Römer A., 2006; Karl-Josef Gundermann, Ann Kuenker, 2011).

Поскольку при формировании мембраны фосфолипиды выстраиваются рядом друг с другом так, чтобы их головы были снаружи клетки, а их хвосты – внутри, то второй слой фосфолипидов также образуется с головками, обращенными внутрь клетки, и хвостами, обращенными в сторону. Таким образом, образуется двойной слой с головками фосфатных групп снаружи и хвостами жирных кислот внутри. Этот двойной слой, называемый липидным бислоем, образует основную часть клеточной мембраны. Оболочка (мембра-

на), окружающая ядро клетки, также состоит из фосфолипидов, расположенных в липидном бислое, как и мембрана митохондрий (Егоров И.А., Пономаренко В.С., 2013; Малявина В.В., Томилина С.А., Сампиев А.М., 2007; Andreone P., Brisc C., 2012).

Одним из наиболее важных фосфолипидов является фосфатидилхолин, который в большом количестве встречается в компонентах клеток, и около половины его от общего числа всех фосфолипидов, встречается в организме живых организмов. Фосфатидилхолин считается основным строительным материалом клеточных мембран и органелл. Кроме того, он в большом количестве находится в межклеточном пространстве и биологических жидкостях в составе липопротеинов (Кунц Э., Гундерманн К., Шнайдер Э., 2014).

Лецитин (также известный как альфа-фосфатидилхолин) – это естественное питательное вещество, содержащееся в продуктах питания, которое также продается в качестве пищевой добавки. Лецитин – это не отдельное вещество, а группа химических веществ, принадлежащих к соединениям, называемым фосфолипидами. Фосфолипиды помогают поддерживать целостность клеток, жизненно важны для нормального функционирования мозга, нервов, печени и других органов. Лецитин содержится в зеленых овощах, красном мясе и яйцах. Коммерческие препараты чаще всего готовят из соевых бобов, яичных желтков или продуктов животного происхождения (Корнен Н.Н., Калманович С.А. и др., 2017).

Фосфатидилэтаноламины – это класс фосфолипидов, также обнаруженных в биологических мембранах. Они синтезируются путем добавления цитидиндифосфат-этаноламина к диглицеридам, высвобождая цитидинмонофосфат и могут впоследствии метилировать амин в фосфатидилэтаноламин с образованием фосфатидилхолинов. Фосфатидилэтаноламины обнаружены во всех живых клетках, составляя 25 % всех фосфолипидов. В физиологии животных они выявляются, в частности, в нервной ткани, такой как белое вещество головного мозга, нервы, нервная ткань и спинной мозг, где

они составляют 45 % всех фосфолипидов. Фосфатидилэтаноламины играют роль в слиянии мембран и в разборке сократительного кольца во время цитокинеза при делении клеток. Кроме того, считается, что фосфатидилэтаноламин регулирует кривизну мембраны и является важным предшественником, субстратом или донором в нескольких биологических путях. В качестве полярной головной группы фосфатидилэтаноламин создает более вязкую липидную мембрану по сравнению с фосфатидилхолином. Например, температура его плавления составляет 16°C, в то время как температура плавления диолеилфосфатидилхолина составляет 20°C (Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., 2011).

Фосфатидилсерин представляет собой фосфолипид и является также компонентом клеточной мембраны. Он играет ключевую роль в передаче сигналов клеточного цикла, особенно в отношении апоптоза. Фосфатидилсерин представляет собой глицерофосфолипид, который состоит из двух жирных кислот, связанных сложноэфирной связью с первым и вторым атомами углерода глицерина и серина, присоединенными через фосфодиэфирную связь к третьему атому углерода глицерина. Фосфатидилсерин, полученный из растений, отличается по составу жирных кислот от полученных из животных. Фосфатидилсерин – это основной класс кислых фосфолипидов, на который приходится 13–15 % фосфолипидов в коре головного мозга человека. В плазматической мембране локализуется исключительно в цитоплазматическом слое, где он является частью стыковки белков, необходимых для активации передачи нервных импульсов (Иванченко И.М., 2006; Сампиев А.М., 2007; Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., 2011).

Фосфатидилинозитол также считается наиболее важным компонентом мембраны клеток растений, животных и даже некоторых бактерий. Локализация его сосредоточена в цитозольной части бислоя. Больше всего фосфатидилинозитола в тканях мозга (до 10 % от общего количества фосфолипидов), кроме того он является основным источником арахидоновой кислоты, обяза-

тельной для синтеза эйкозаноидов, в том числе простагландинов (Малявина В.В. с соавт., 2007).

В качестве компонентов мембраны фосфолипиды избирательно проницаемы, что означает, что только определенные молекулы могут проходить через них, чтобы войти или выйти из клетки. Молекулы, растворяющиеся в жире, могут легко проходить сквозь него, а молекулы, растворяющиеся в воде – нет. Кислород, углекислый газ и мочевины – это некоторые молекулы, которые могут легко проходить через клеточную мембрану. Большие молекулы, такие как глюкоза или ионы, такие как натрий и калий, не могут легко проходить через них. Это помогает поддерживать правильную работу внутреннего состава клетки, обеспечивая постоянство внутренней среды. Фосфолипиды могут расщепляться в клетке и использоваться для получения энергии. Их также можно разделить на более мелкие молекулы, называемые хемокинами, которые регулируют различные виды деятельности клетки, такие как выработка определенных белков и миграция клеток в разные области тела. В фармацевтике фосфолипиды используются как часть систем доставки лекарств, то есть систем, которые помогают транспортировать лекарство по всему телу к той области, на которую оно должно воздействовать (Петенко А.И., Коцаев А.Г., Жолобова И.С., Сазанова Н.В., 2012; Корнен Н.Н., Калманович С.А., Шахрай Т.А., Кузьминова Е.В. и др., 2017).

Наиболее перспективным направлением фармации является использование фосфолипидов для разработки лекарств целенаправленного действия. Использование липосом и других наночастиц в качестве систем доставки препаратов, а также включение веществ с гепатозащитной активностью, витаминов, антител и др., доказало перспективность этого подхода в терапии многих заболеваний (Винокуров В.И., Войтов Л.И., Федорова Н.М., 2018; Малявина В.В. с соавт., 2007; Бугаев А.О., 2001; Буренков П.Т., 2010).

Таким образом, как показано в ряде работ, использование фосфолипидов способствует восстановлению активности мембранных ферментов, регу-

лированию качеств оптимальной текучести и репарации клеточных мембран, проявлению антиоксидантного действия, снижению наработки коллагена, при повышении активности коллагенозы, а также защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения [50].

## **2.5 Фармакологические свойства тиосульфата натрия**

Тиосульфат натрия ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}$ ) в современной медицине используется как мощное средство для детоксикации различных отравлений в составе комплексной терапии. Тиосульфат натрия – первоначально применялся как лекарство для внутривенного введения при отравлении металлами. С тех пор он был одобрен для лечения некоторых заболеваний, к которым относятся отравление цианидом, кальцифилаксия и токсичность цисплатина (Бирюкова С.В., Бокова Т.И., 2008; Yatzidis H., 2005).

В группе препаратов, содержащих серу, наибольшей безопасностью и разносторонними биологически-активными свойствами обладает тиосульфат натрия, который обладает широким спектром применения, что выгодно выделяет его среди других соединений. Одним из первых медицинских применений тиосульфата натрия было успешное лечение отравлений мышьяком, свинцом, ртутью и висмутом. Внутривенное введение натрия тиосульфата, при отравлении мышьяком, показало хороший терапевтический эффект. Описаны положительные результаты при лечении людей и лошадей, работающих в шахтах Австралии, подвергающихся хронической интоксикации свинцом, которые были успешно вылечены с помощью внутривенных инъекций тиосульфата натрия (Буряков Н.П., Маслов В.В., 1990).

Натрия тиосульфат ведет себя в организме подобно тиоловым соединениям и способен взаимодействовать с целым рядом ядовитых веществ, образуя нетоксичные или малотоксичные соединения, что обеспечивает его свойства как антидота. Препарат эффективен в отношении ртути, свинца и других

тяжелых металлов и их соединений, синильной кислоты, йода, брома, фенола, бензола, анилина (Буряков Н.П., Родионов Г.В., Попова И.В., 2005).

Э.Я. Граевский, А.Т. Тарасенко (2010), утверждают, что антиоксидантные свойства тиоловых соединений обусловлены присутствием сульфгидрильных групп, которые способствуют снижению активности свободных радикалов, что позволяет использовать их в качестве эффективных радиозащитных средств (меркамин, цистамин, аминоэтилизотиуроний).

Патологические процессы интоксикации приводят к развитию оксидативного стресса, и тиолдисульфидная система организма реагирует изменением своего окислительно-восстановительного состояния. Нарушение тиолдисульфидного равновесия, т.е. нормального соотношения восстановленных и окисленных форм тиоловых соединений, в сторону увеличения содержания окисленных тиолов свидетельствует о неэффективности антиоксидантной защиты, снижении общей резистентности организма и может служить неблагоприятным прогностическим признаком в развитии патологического процесса. Натрия тиосульфат, подобно тиолсодержащим соединениям (унитиол, оксатиол, глутоксим, сукцимер, тиотриазолин, дитиотреитол, тиофан), проявляет антиоксидантные свойства, участвуя в регуляции тиол-дисульфидного равновесия в организме, что позволяет использовать его не только в качестве детоксиканта, но и как средство, способное положительно влиять на систему антиоксидантной защиты и резистентность организма в целом (Синицын В.А., Шайкин В.И., 2002; Кошелев В.Б, 2004; Кармолиев Р.Х., Васильев А.В., 2001).

Тиосульфат натрия содержит в своем составе серу, которая обладает детоксикационными и десенсибилизирующими свойствами. Этот эффект способствует восстановлению функции клеточных мембран, влияет на процессы перекисного окисления липидов, снижая концентрацию свободных радикалов, тем самым, уменьшая острые воспалительные реакции, возникающие в организме, в основе которых лежит недостаточность антиокислитель-

ной функции антиоксидантной системы (Бузлама В.С. и др., 2014; Буряков Н.П., Маслов В.В., 1990).

Детоксицирующие, противовоспалительные, антиоксидантные и десенсибилизирующие свойства натрия тиосульфата позволяют применять его в самых разных направлениях медицины и ветеринарии. Он показан при комплексной терапии для предупреждения и устранения побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов аллергического характера. Имеются данные об эффективности натрия тиосульфата как средства, задерживающего развитие кальцификации коронарных артерий, при лечении пеллагры, атопического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией, псориаза, алкоголизма, для детоксикации и десенсибилизации организма при укусах змей (Кошелев В.Б., 2004; Yatzidis H., 2005)

Авторы описывают использование антитоксического комплекса, включающего в свой состав тиоловое соединение, витамин А, витамины С и Е, а также селен при отравлении животных. В результате исследований было установлено, что применение этого комплекса способствовало уменьшению клинических симптомов интоксикации, улучшению биохимических показателей крови, улучшению морфологической картины и общего состояния животных под воздействием лучевого воздействия на организм (Родионов Г.В., Попова И.В., 2005).

Комплексное применение витамина Е, селенита натрия и тиосульфата натрия в различных сочетаниях снижает аккумуляцию свинца и кадмия в организме птицы и положительно влияет на биохимические показатели крови цыплят-бройлеров при хронической интоксикации (Двинская Л.М. с соавт., 2014).

При экспериментальной хронической ртутной интоксикации крыс натрия тиосульфат, применяемый в дозе 5 мг/кг корма в течение 90 дней, обладает наиболее выраженным детоксицирующим эффектом в сравнении с метионином, цистеином, унитиолом и элементарной серой, при этом снижает

кумуляцию ртути и способствует выведению ее из организма (Шайкин В.И., 2002).

В условиях биогеохимической ртутной зоны введение в рацион овец натрия тиосульфата в дозе 10 г/кг корма в течение 90 дней снижает содержание ртути в мышечной ткани овец с хронической ртутной интоксикацией. Кроме того, у овец была выявлена гиперфункция щитовидной железы, а после применения натрия тиосульфата наблюдалась нормализация тиреотропной функции организма (Хмара И.В., 2001).

Сочетанное применение натрия тиосульфата коровам в дозе 25,0 г на голову и цеолита – 0,5 г/кг массы тела при фармакокоррекции отравлений тяжелыми металлами приводило к понижению в крови Pb, Co, Fe, Si и Zn на 16,7-100 % (Татарчук О.П., Редько А.А., Хмара И.В., 2001).

Исследования показали, что внесение тиосульфата натрия в состав нитратсодержащих рационов достоверно снижает в крови животных концентрации мочевины, нитрат-иона и метгемоглобина, препятствует окислению каротина, активизирует гемопоэз, нормализует деятельность щитовидной железы, повышает переваримость сырого протеина, сырой клетчатки и каротина. Наибольший положительный эффект применения натрия тиосульфата был получен при скармливании в смеси с комбикормом в дозе 25 г/гол./сут. (Антипов В.А., с соавт., 2001; Хмара И.В., 2001).

Применение кормовой добавки «цеотон», содержащей тиосульфат натрия, при профилактике микотоксикоза Т-2 в дозировке 4 % к рациону 21-дневным цыплятам в течение 25 дней увеличило их сохранность на 10 %, среднесуточный приросты на 55,9 % в сравнении с группой, где цыплята получали токсичный корм без добавок (Синицын В.А., Шайкин В.И., 2002).

Препарат стимулирует не только развитие целлюлозолитических (*Ruminococcus flavefaciens*, *Clostridium cellobioparum*), амилолитических и молочнокислых бактерий, снижая содержание сальмонелл и протеолитических микроорганизмов, но и повышает их ферментативную активность, явля-



ясь дополнительным источником серы для серосодержащих аминокислот. (Петров В.В., Романова Е.В., 2018).

Отмечено действие натрия тиосульфата и как эффективного иммуномодулирующего вещества при использовании его одновременно с вакцинными препаратами. Дефицит ресурса восстановленной серы в составе SH-групп тиоловых соединений влечет нарушение окислительно-восстановительного равновесия у больных острыми воспалительными заболеваниями органов дыхания, ухудшая течение заболевания. Смещение тиолдисульфидного отношения в сторону окисленных эквивалентов серы с возрастом снижает ресурсы антиоксидантной защиты, ограничивая адаптационные возможности организма, повышая риск окислительного стресса и связанной с ним заболеваемости. Тиосульфат натрия обладает антитоксическим действием против тиоловых ядов, характеризуется антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами при различных патологических процессах. Именно поэтому его включают в различные кормовые добавки и препараты с целью снижения симптомов отравления и уменьшения свободнорадикальных веществ при возникновении эндогенной интоксикации организмов (Прибытько С.П., 1997).

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод, что проблема токсикозов в промышленном птицеводстве является существенной и требует дальнейшего проведения широких научных исследований в области фармакопрофилактики и фармакотерапии, с разработкой новых средств, обладающих гепатопротекторной и антитоксической активностью. Именно поэтому вышеобозначенные компоненты были использованы при разработке препарата фибралин, предназначенного для применения при токсикозах сельскохозяйственной птицы.

### 3. 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 токсикозах 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 врачебно-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 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 видеоокулярном TourCam 10.0 MP

Раздражающее действие фибралина изучали на кроликах конъюнктивной 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 нелинейных 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 использовался корм, в котором концентрация Т-2 токсина составляла 0,165 мг/кг, зеараленона – 0,038 мг/кг и афлатоксина В1 – 0,001 мг/кг. Жи-

вотные 3 группы служили интактным контролем, получая доброкачественные комбикорма. В 1 опытной группе ежедневно применяли лечение фибралином, 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, естественным образом 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 проводили 3 раза (фоновое, на 15 и 30 день эксперимента). 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 изучали уровень продуктов перекисного окисления липидов в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010) – на спектрофотометре «EcoVien». 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.

## 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Разработка состава и определение сроков годности препарата фибралин

Фибралин – комплексный препарат, обладающий антиоксидантным и гепатопротекторным 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 %.

В препарате использовали растительные волокна свекловичного жома и рапсовые лецитины, полученные по оригинальной технологии в Краснодарском научно-исследовательском институте хранения и переработки сельскохозяйственной продукции – филиале ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный центр садоводства, виноградарства, виноделия».

Основным компонентом фибралина являются растительные волокна свекловичного жома. Предварительно нами сравнивались гепатопротекторные и сорбционные свойства растительных волокон из грушевого, яблочного, тыквенного и свекловичного жомов, при этом наиболее эффективным был свекловичный жом благодаря высокому содержанию пектинов и других низкомолекулярных соединений. Растительные волокна, содержащиеся в свекловичном жоме, представленные пектином, протопектином, целлюлозой, гемицеллюлозами и лигнином эффективно выводят из организма токсичные элементы, в том числе микотоксины.

Основным преимуществом рапсового лецитина перед другими распространенными лецитинами (из подсолнечника или сои) являются его выраженные антиоксидантные и гепатопротекторные свойства, связанные с высоким содержанием фосфолипидов (фосфатидихолин – 17 %, фосфатидилсерин – 8 %). Кроме того, рапсовый лецитин менее подвержен окислению и соот-

ветственно более стабилен, а его производство дешевле по сравнению с другими видами лецитинов.

Как известно токсины всегда воздействуют на организм в целом, распространяясь с кровью во все органы и ткани, именно поэтому в препарат был включен тиосульфат натрия, действие которого направлено на противовоспалительный, детоксикационный и антигипоксический эффект.

Модифицированный свекловичный жом – это сырец, обработанный определенным образом, внешне представляет собой мелкодисперсный порошок, бежевого цвета, его химический состав представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Химический состав растительных волокон модифицированного свекловичного жома

Наименование показателя	Значение показателя
Массовая доля влаги, %	8,2 %
Массовая доля сухих веществ, %	91,6 %
Зола	4,2 %
Белок (Nx6,25)	7,6 %
Лигнин	12,1 %
Целлюлоза	25,2 %
Гемицеллюлоза	22,8 %
Протопектин	7,7 %
Пектин	12,4 %
Водоудерживающая способность (ВУС) и сродство к воде:	
Средний эффективный радиус пор, $\times 10^6 \text{М}$	31,33
Удельная поверхность, $\text{м}^2/\text{г}$	51,72
Емкость, ммоль/г	0,9
ВУС, г $\text{H}_2\text{O}/\text{г}$ в-ва	12,4

В состав свекловичного жома входят неперевариваемые углеводы, которые по физико-химическим свойствам подразделяют на 2 вида – растворимые в воде (их также называют «мягкими» волокнами) и нерастворимые («грубые» волокна). К «мягким» волокнам относятся пектины, камеди, декстраны, слизи, некоторые фракции гемицеллюлозы. Нерастворимые пищевые волокна проходят через желудочно-кишечный тракт практически в неизменном виде, адсорбируя большое количество токсинов, кроме того, они вли-



яют на моторику кишки. К таким «грубым» волокнам относятся целлюлоза, клетчатка, лигнин и часть гемицеллюлозы.

Для создания эффективных препаратов с гепатопротекторной и антиоксидантной активностью необходимо создавать композиции жирорастворимых комплексов, ввиду того что защита необходима не только внутри клеток, но и клеточным мембранам. При таком подходе реализуется принцип синергизма и к таким базовым компонентам можно отнести эссенциальные фосфолипиды, содержащиеся в лецитинах. Предпочтительнее использовать рапсовые лецитины, которые обладают наиболее выраженными фармакологическими свойствами: гепатопротекторными, мембранопротекторными, радиопротекторными, иммуномоделирующими и др. Состав макро- и микронутриентов, содержащихся в рапсовом лецитине представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Состав биологически активных веществ рапсового лецитина

Наименование показателя	Значение показателя
Полиненасыщенные жирные кислоты, г/100 г:	
линоленовая C18:3 (омега-3)	3,2-3,4
линолевая C18:2 (омега-6)	15,1-15,3
Соотношение жирных кислот: омега-6: омега-3	5:1
Минеральные вещества, г/100 г:	6,89-7,21
Макроэлементы, мг/100 г:	
калий	586-591
кальций	417-422
магний	312-315
фосфор	619-681
Микроэлементы, мг/100 г:	
железо	13,1-14,9
Фосфолипиды, г/100 г, в том числе:	59,8-62,3
Дифосфатидилглицерины	1,7-2,2
Фосфатидные кислоты	9,2-9,8
Фосфатидилэтаноламины	14,6-15,1
Фосфатидилхолины	16,1-17,2
Фосфатидилсерины	8,4-9,8
Фосфатидилинозитолы	9,5-10,7
Токоферолы (витамин E) мг/100 г, в том числе:	55,1-57,7
α-токоферол	12,4-13,6
β+γ-токоферолы	41,9-43,8
Провитамин Д (β-ситостерол), мг/100 г	239,8-241,9

Из этих данных видно, что рапсовый лецитин богат целым комплексом фосфолипидов, но в нем содержится наиболее значимый с физиологической точки зрения фосфолипид – фосфатидилхолин в значительной концентрации. Содержание ( $\omega$ -6 и  $\omega$ -3) полиненасыщенных жирных кислот в рапсовом лецитине находится в оптимальном соотношении, что благоприятно сказывается на обмене веществ животных, также рапсовый лецитин содержит минеральные компоненты и витамины. Особое значение имеют токоферолы, которые являются универсальными протекторами клеточных мембран, предохраняющих их от окислительного повреждения.

Тиосульфат натрия ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , гипосульфит, натрий серноватистокислый) представляет собой беловатые прозрачные кристаллы, которые имеют горький привкус, практически не растворимы в спирте и хорошо растворяются в воде в разведении 1:1. В современной медицине тиосульфат натрия используется как мощное средство для детоксикации различных отравлений в составе комплексной терапии. В группе препаратов, содержащих серу, наибольшей безопасностью и разносторонними биологически-активными свойствами обладает тиосульфат натрия, который обладает широким спектром применения, что выгодно выделяет его среди других соединений. Противотоксическое действие объясняется еще и тем, что сера повышает плотность цитоплазматической мембраны, а это снижает проникновение внутрь клеток молекул токсических веществ с неизбежным уменьшением негативных изменений во внутриклеточном метаболизме. Кроме того, натрия тиосульфат действует как слабительное, усиливает перистальтику кишечника, вызывая разжижение и увеличение объема его содержимого, тем самым, ускоряя процесс выведения шлаков из организма и восстанавливая нарушенные функции органов. При этом замедляется процесс всасывания ядовитых веществ через слизистую оболочку кишечника и задерживается их поступление в кровь. Натрия тиосульфат является мощным донатором серы, за счет

которой оказывает свои детоксицирующие и десенсибилизирующие эффекты, а также способствует стабилизации биологических мембран клеток.

Таким образом, при разработке фибралина использовались вещества, которые при попадании в организм проявляют способность влиять на патогенетические аспекты развития токсикозов, позволяя снизить повреждающее действие ксенобиотиков и улучшить репаративные процессы в печени.

#### Обоснование состава препарата *in vitro* и оценка его стабильности

В настоящее время, особенно после принятия международной конвенции по защите животных и гуманному отношению к ним, при разработке методов биологической оценки активности лекарственных средств и кормовых добавок, прослеживается тенденция перехода от опытов на теплокровных животных (крысы, мыши, кролики и др.) к опытам на одноклеточных организмах, которые можно получать в больших количествах для массовых скрининговых исследований, что позволяет не только уменьшать время, но и снижать стоимость работ.

По сравнению с исследованиями *in vivo*, использование в качестве объектов тест-культуры клеток имеет ряд преимуществ, основными из которых являются: высокая стандартность объектов эксперимента, поскольку культуры представляют собой генетически однородную популяцию клеток, растущих в постоянных условиях; высокая чувствительность клеточных культур к изменениям условий существования при воздействии химических и других факторов; возможность оценки жизнеспособности клеток на протяжении всего эксперимента. Немаловажным является и тот факт, что разрушение структурных связей мембраны химическими веществами легко визуализируется при помощи увеличительного стекла или с помощью микроскопа.

Целью данного исследования являлось определить наиболее эффективное соотношение компонентов разрабатываемого препарата посредством изучения мембраностабилизирующих свойств его составляющих.

Для этого использовались суточные культуры парameций, которых культивировали в контейнерах с хорошо закрывающейся крышкой, температурный оптимум для содержания инфузорий поддерживался в диапазоне 20-26°C. Средой для выращивания являлась дистиллированная вода с добавлением небольшого количества жидкости Лозина-Лозинского (1 мл питательной среды на 40 мл дистиллированной воды). В качестве корма использовали пекарские дрожжи в количестве 0,03 г на 40 мл дистиллированной воды.

Эксперимент проводили в 10 моделях с изучением 9 комбинаций компонентов фибралина и контроля. В качестве повреждающего фактора использовали 1 %-й раствор перекиси водорода, который расщепляется с образованием свободных радикалов и нарушает преимущественно липидный слой мембраны. Повреждающая концентрация и объем раствора токсиканта были предварительно нами подобраны экспериментальным путем.

Исследование проводилось с использованием водных вытяжек из различных комбинаций компонентов фибралина, при соотношении растительных волокон, лецитина и тиосульфата натрия: 1 – 50:30:20; 2 – 80:15:5; 3 – 70:19:11; 4 – 40:33:27; 5 – 30:46:24; 6 – 74:20:6; 7 – 60:20:20; 8 – 65:22:13; 9 – 20:47:33; 10 (контроль) – дистиллированная вода, в эквивообъемах.

Критерием жизнеспособности инфузорий являлось сохранение их двигательной активности, направленность движения и целостность формы клеток. Факторами нарушения жизнедеятельности являлись хаотичное перемещение, остановка движения, изменение формы клеток и целостности мембран. В проведенном опыте основным фактором повреждения клеток выбрали остановку движения. Наблюдение за парameциями проводили под микроскопом.

На предметные стекла наносили 4 капли среды, содержащей *Paramecium caudatum* (в поле зрения не менее 5 особей), в количестве 0,05 мл. Ко всем пробам добавляли тангенциально соответствующие объемы исследуемых композиций препарата и выдерживали 10 мин. После чего до-

бавляли 0,05 мл 1 %-й перекиси водорода. Затем фиксировали время остановки инфузорий в каждой модели комбинации компонентов.

Полученные данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что максимальное сохранение двигательной активности наблюдается в 3 модели комбинации компонентов.

Таблица 3 – Влияние композиций из компонентов препарата на продолжительность двигательной активности *Paramecium caudatum*

Модель комбинации компонентов	Время остановки парameций, мин.
1 (В-50:Л-30:Т-20)	2,19
2 (В-80:Л-15:Т-5)	5,04
<b>3 (В-70:Л-19:Т-11)</b>	<b>5,23</b>
4 (В-40:Л-33:Т-27)	2,01
5 (В-30:Л-46:Т-24)	2,15
6 (В-74:Л-20:Т-16)	4,38
7 (В-60:Л-20:Т-20)	3,06
8 (В-65:Л-22:Т-13)	5,02
9 (В-20:Л-47:Т-33)	1,55
10 (дистиллированная вода)	1,13

Инфузории *Paramecium caudatum* имеют две сократительные (выделительные) вакуоли – одна в передней, другая в задней части тела, вакуоли попеременно сокращаются по мере наполнения их жидкостью с продуктами обмена веществ и выбрасывают содержимое в окружающую среду через специальное отверстие в клеточной стенке – экскреторную пору. При добавлении в среду токсического вещества (в наших экспериментах 1 %-ный раствор перекиси водорода) оно немедленно поступает внутрь инфузории, т.к. всасывание происходит всей поверхностью ее тела. Токсические вещества, поступившие внутрь клетки, нарушают ее жизнедеятельность, что сказывается и на выделительной системе, число сокращений выделительных вакуолей уменьшается вплоть до полной блокады их функции. В 10 модели, без добавок мембраностабилизирующих веществ, время остановки парameций зафиксировано через 1,13 минут, что в 4,63 раза ниже показателей 3 модели ком-

бинации компонентов, где сочетание компонентов препарата максимально увеличило время сохранения подвижности и целостности инфузорий (рис. 1).



Инфузория в 3 модели  
(с применением фибралина)



Инфузория в 10 модели  
(с применением дистиллированной воды)

Рис. 1 – Оценка мембраностабилизирующего действия композиций из компонентов препарата (спустя 5,2 минуты)

В 1, 4 и 5 моделях комбинации компонентов время сохранения двигательной активности было выше, чем в контроле в среднем в 1,8 раза. В 6 и 7 моделях комбинации компонентов разница составила 3,8 и 2,7 раза. Во 2 и 8 опытных группах время сохранения двигательной активности было выше, чем в контроле в 4,4 раза. В 9 модели комбинации компонентов разница с контролем была выше в 1,3 раза. Таким образом, наивысшая мембраностабилизирующая активность комбинации компонентов установлена в 3 модели, где соотношение составляет – волокна жома свекловичного 70 %, лецитина 19 % и тиосульфата натрия 11 % [52].

По физико-химическим свойствам препарат фибралин должен быть в виде гранул без посторонних включений и крупных частиц, светло-желтого цвета, иметь специфический маслянистый запах и соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели качества фибралина

Наименование показателя	Характеристика и значение показателя
Внешний вид	Гранулы без посторонних включений и крупных частиц
Цвет	Светло-желтый
Вкус	Слабокислый, без постороннего вкуса
Запах	Специфический маслянистый
Консистенция	Твердые гранулы
Массовая доля влаги, %	14,8
Массовая доля сухих веществ, %	85,2
Действующие вещества, в 100 г препарата	
Растительные волокна, г	70
Лецитин, г	19
Тиосульфат натрия, г	11
Аналитические показатели качества	
Коэффициент набухаемости в горячей (90 °С) воде, г. воды / г. волокон	5,5
Растворимость в воде при 20 °С)	Частично растворим
Полная набухаемость	В течение 5 минут
Массовая доля токсичных элементов, мг/кг:	
мышьяк	0,01 (МДУ 0,5)
свинец	0,02 (МДУ 0,5)
ртуть	0,02 (МДУ 0,1)
кадмий	0,01 (МДУ 0,05)
Количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, КОЕ/г	10 <sup>4</sup> (спустя 12 месяцев)
Бактерии группы кишечной палочки в 1 г	не обнаружены
Патогенная микрофлора, в том числе сальмонеллы, в 25 г	нет роста
Плесневые грибы	нет роста
Дрожжи	нет роста

Для установления срока хранения препарата был проведен его микробиологический анализ. Определялись следующие показатели (Технический регламент ТР ТС 021/2011) – количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (КМАФАнМ), бактерий группы кишеч-

ной палочки (колиформы) (БГКП), патогенные (в т.ч. сальмонеллы), дрожжи и плесневые грибы.

Разработанный препарат, имеющий лекарственную форму в виде гранул, герметически укупоривали в фольгетированные пакеты и хранили течение 14 месяцев, при комнатной температуре в темном месте. Отбор проб проводили 1 раз в месяц. Спустя 12 месяцев, со дня изготовления препарата было установлено увеличение показателя КМАФАнМ, которое составило  $10^6$  КОЕ/г (что превысило допустимый показатель для твердых лекарственных форм из растительного происхождения, для приема внутрь –  $10^4$  КОЕ/г. Таким образом, гарантированный срок хранения фибралина составляет 12 месяцев [116].



## 4.2 ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.2.1 Острая токсичность

Изучение возможной токсичности препарата фибралин проводили в условиях вивария отдела фармакологии Краснодарского НИВИ в остром опыте на 2 видах животных – лабораторных крысах и перепелах, в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии», одобренных секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН (1998) и согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005).

В опыте было использовано 16 нелинейных крыс со средней массой тела  $235,8 \pm 2,4$  г и 8 перепелов породы техасский фараон со средней массой тела  $315,7 \pm 1,18$  г, из которых было сформировано 4 группы – 2 опытных и 2 контрольных. В эксперимент отбирали клинически здоровых крыс и птиц, которых формировали в группы по принципу парных аналогов (различия по средней массе тела не превышали 10 %). Животных для адаптации помещали в отдельные клетки за двое суток до начала эксперимента.

Образец фибралина задавали животным индивидуально внутрь в виде водной взвеси, с помощью полиэтиленового зонда и шприца. Для возможности принудительного введения *per os* навеску препарата разводили дистиллированной водой до объема 5,0 мл – для крыс и 6,5 мл – для перепелов. Дозировка фибралина на животное, составила – для крыс 2,1 г и для перепелов 2,5 г, что эквивалентно 8900 мг/кг массы тела для крыс и 7900 мг/кг массы тела для перепелов. В контрольных группах в том же объеме вводили дистиллированную воду (табл. 5).

Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первого дня после введения препарата. В дальнейшем – 2 раза в день в течение 14 дней.

Таблица 5 – Схема эксперимента по изучению острой токсичности фибралина

Группа	Метод введения	Доза и объем введения
Крысы (со средней массой тела 235,8±2,4 г)		
1 опытная (n = 8)	Внутрижелудочно	2,1 г фибралина (8900 мг/кг массы тела), в объеме до 5,0 мл воды на животное
2 контрольная (n = 8)	Внутрижелудочно	дистиллированная вода 5,0 мл
Перепела (со средней массой тела 315,7±1,18 г)		
1 опытная (n = 4)	В зоб с использованием зонда	2,5 г фибралина (7900 мг/кг массы тела), в объеме 6,5 мл воды на птицу
2 контрольная (n = 4)	В зоб с использованием зонда	дистиллированная вода 6,5 мл

Критериями оценки острой токсичности препарата являлось возможное число павших животных, сроки их гибели, клиническая картина интоксикации. В ходе эксперимента регулярно учитывали: общее состояние животных; изменение массы тела; особенности поведения; реакцию на тактильные, болевые и световые раздражители; реакцию на пищу и воду; интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений; частоту и глубину дыхательных движений; состояние волосяного и кожного покрова, у птицы – перьевого покрова, пуха; цвет слизистых оболочек; характер дефекации.

Токсикометрической оценкой фибралина установлено отсутствие гибели и острой интоксикации у лабораторных крыс и перепелов при его однократном введении. Максимально возможное внутреннее введение препарата составило 8900 мг/кг массы тела для крыс и 7900 мг/кг для перепелов. Большого количества задать не предоставлялось возможным, ввиду повышенной гидрофильности свекловичного жома и невозможности получения необходимой консистенции для прохождения через пищеводный зонд. Повышение дозировки с помощью дробного введения было нецелесообразно, так как стандартом классификации по степени воздействия веществ на организм животных при проведении токсикологических исследований объемы свыше

5000 мг/кг массы тела относятся к 4-му классу опасности – малоопасные вещества. В течение 30 минут после введения зарегистрировано незначительное угнетение животных, как в опытной, так и в контрольной группах. Подобная реакция обусловлена проведением манипуляций и значительным объемом принудительно вводимых веществ. В дальнейшем по всем изучаемым показателям подопытные крысы и перепела не имели отличий от контрольных за весь период 14-дневных наблюдений. Однако следует отметить, что и у крыс, и у перепелов отмечалось учащение дефекаций, а также увеличение объема экскрементов и помета в течение первого и последующего дней опыта, что, по-видимому, обусловлено большими объемами вводимого образца препарата, содержащего неперевариваемые растительные волокна.

Таким образом, 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) [144].

#### **4.2.2 Хроническая токсичность**

Исследование хронической токсичности фибралина проводили в 2 этапа в условиях вивария Краснодарского НИВИ.

Первый эксперимент проводили на 40 белых лабораторных крысах со средней массой тела  $236,1 \pm 2,1$  г, разделенных по принципу пар-аналогов на 4 группы по 10 животных в каждой (3 группы – опытные и 4 – контрольная).

При токсикометрии использовались следующие дозы образца (расчет производился от максимальной дозы фибралина, введенной крысам в остром опыте – 8,9 г/кг массы тела, которую условно принимали за  $LD_{50}$ ): 1 группа – 1/10 от  $LD_{50}$  – 0,89 г/кг массы тела; 2 группа 1/20 от  $LD_{50}$  – 0,44 г/кг массы тела; 3 группа 1/50 от  $LD_{50}$  – 0,18 г/кг массы тела; 4 группа – интактный контроль.

В опытных группах животным применяли фибралин 1 раз в сутки в течение 60 дней. Препарат задавали крысам в виде твердой лекарственной формы – болюсов, приготовленных перед каждым введением. В качестве формообразующего вещества использовали дистиллированную воду. Контрольным животным задавали болюсы, изготовленные из ржаной муки, растительного масла и дистиллированной воды. При этом осуществлялся постоянный контроль индивидуального потребления болюсов крысами, после чего через 2 часа задавались корма основного рациона. За животными вели клиническое наблюдение, регистрируя общее состояние и поведенческие реакции. Взвешивание крыс производили на 30 и 60 дни опыта. От 5 крыс из каждой группы в эти же дни экспериментального периода отбирались образцы крови для биохимического и общего анализов, а также производилась эвтаназия с патологоанатомическим вскрытием и взятием органов для гистологического исследования.

В результате проведенных исследований установлено, что во всех группах зарегистрирована положительная динамика массы тела крыс (табл. 6).

Таблица 6 – Влияние фибралина на массу тела крыс в хроническом опыте, г ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группа	Период исследования			Прирост, %
	фоновый	30 день	60 день	
1 опытная	244,2±2,1	258,8±1,3	270,7±1,5	10,8
2 опытная	245,1±1,8	255,4±2,7	267,8±3,1	9,3
3 опытная	243,4±2,1	253,5±2,3	265,0±1,4	8,9
4 контрольная	243,1±2,2	251,7±2,4	263,6±2,5	8,4

Наибольшие изменения отмечались в 1 группе, где масса тела увеличилась в середине опыта – на 7,1 %, а к концу опыта – на 10,8 %, по отношению к исходной массе тела крыс.

При клиническом осмотре в течение опыта во всех опытных группах ухудшения состояния животных не наблюдалось. Двигательная активность и аппетит сохранены, шерстный покров гладкий, блестящий, видимые слизистые оболочки розовые, поверхностные лимфатические узлы не увеличены, дыхание ровное, без патологических шумов, стул оформлен.

При клиническом анализе крови выявлено, что определяемые показатели соответствовали параметрам нормы для животных этого вида и возраста. При этом существенной разницы между контролем и опытными группами не наблюдается (табл. 7).

Таблица 7 – Влияние фибралина на показатели клинического анализа крови крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контрольная
	На 30 день			
Лейкоформула, %: эозинофилы	1,4±0,18	1,3±0,25	1,5±0,32	1,3±0,27
палочкоядерные	2,0±0,42	1,2±0,42	1,9±0,28	1,3±0,21
сегментоядерные	31,0±0,81	33,6±1,05	30,7±1,43	28,6±0,64
лимфоциты	64,5±0,25	62,9±0,83	64,8±0,27	67,6±1,53
моноциты	1,2±0,02	1,0±0,03	1,1±0,02	1,2±0,07
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,4±0,16	6,1±0,07	6,4±0,08	6,6±0,06
Гемоглобин, г/л	132,0±2,76	135,6±2,38	134,00±8,75	131,0±1,42
Лейкоциты, $10^9 /л$	8,2±0,65	9,6±0,86	9,5±0,23	8,6±0,63
Тромбоциты, $10^9 /л$	443,3±10,3	427,0±11,3	416,0±6,2	431,3±10,2
	На 60 день			
Лейкоформула, %: эозинофилы	1,4±0,15	1,3±0,17	1,5±0,16	1,6±0,13
палочкоядерные	1,0±0,42	1,1±0,34	1,8±0,24	1,4±0,25
сегментоядерные	32,7±0,77	31,5±1,05	29,7±1,55	32,5±0,72
лимфоциты	63,8±0,26	64,9±0,67	65,9±0,36	63,5±0,47
моноциты	1,1±0,04	1,2±0,03	1,1±0,05	1,0±0,02
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,7±0,18	6,2±0,07	6,2±0,03	6,4±0,07
Гемоглобин, г/л	134,1±2,43	132,6±1,88	133,0±10,13	133,0±1,55
Лейкоциты, $10^9 /л$	9,3±0,57	9,1±0,75	8,5±0,21	8,7±0,54
Тромбоциты, $10^9 /л$	446,2±9,7	454,0±8,2	420,0±5,7	441,4±9,3

При лабораторных исследованиях отмечено положительное влияние фибралина на биохимические показатели крови крыс (табл. 8).

Таблица 8 – Влияние фибралина на биохимические показатели крови крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контрольная
	На 30 день			
Общий белок, г/л	80,9±2,1*	78,0±1,1*	69,2±1,8	67,3±1,6
Мочевина, ммоль/л	5,4±0,13	5,1±0,15	5,3±0,21	5,6±0,14
Холестерин, ммоль/л	1,8±0,04	1,7±0,08	1,9±0,06	1,8±0,07
АсАТ, Ед/л	73,1±3,8	73,3±3,7	76,3±4,6	78,3±2,4
АлАТ, Ед/л	56,3±2,4*	62,4±2,5*	64,4±3,8	68,3±2,1
ЩФ, Ед/л	622,7±12,1	624,3±10,8	625,3±12,7	627,7±14,7
Глюкоза, ммоль/л	8,8±0,23**	8,2±0,17*	7,1±0,26	7,0±0,18
Кальций, ммоль/л	2,0±0,34	1,8±0,15	1,9±0,12	1,9±0,19
Фосфор, ммоль/л	2,4±0,04	2,3±0,01	2,5±0,05	2,2±0,03
	На 60 день			
Общий белок, г/л	84,9±2,4**	80,0±1,3*	70,2±1,6	68,3±1,12
Мочевина, ммоль/л	5,5±0,21	6,1±0,18*	5,9±0,32	5,8±0,16
Холестерин, ммоль/л	1,9±0,03	1,8±0,06	1,8±0,02	1,9±0,02
АсАТ, Ед/л	74,1±4,04	77,3±4,12	79,3±5,2	80,3±2,8
АлАТ, Ед/л	58,3±1,6**	63,4±1,8*	66,4±3,2	71,3±2,3
ЩФ, Ед/л	645,7±10,3	647,3±11,5	649,3±10,2	646,7±12,5
Глюкоза, ммоль/л	8,9±0,16**	7,9±0,25*	7,1±0,32	6,7±0,21
Кальций, ммоль/л	2,1±0,28	1,9±0,13	1,8±0,10	2,0±0,14
Фосфор, ммоль/л	2,5±0,06	2,4±0,03	2,3±0,08	2,4±0,05

Примечание: различия достоверны (\* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ ) в сравнении с контрольными животными

К середине опыта (на 30 день) применение фибралина способствовало достоверному увеличению содержания общего белка в сыворотке крови крыс всех 3 опытных групп относительно контрольных аналогов, причем наибольшая разница отмечается в 1 группе, составившая 20,2 % ( $p \leq 0,05$ ). Во 2 и 3 опытных группах разница с контролем составила 15,9 % ( $p \leq 0,05$ ) и 2,8 % соответственно. Кроме того, препарат оказал влияние на углеводный обмен, поскольку уровень глюкозы в опытной группе по отношению к кон-

тролю на 30 день исследования увеличился на 25,7 %, при степени достоверности ( $p \leq 0,01$ ), во 2 опытной группе разница с контрольной группой составила 17,1 % ( $p \leq 0,05$ ), а в 3 опытной группе 1,4 %. О функциональном состоянии печени крыс судили по динамике изменения трансаминаз. Установлено, что к середине опыта активность АЛАТ у животных во всех 3 опытных группах ниже, чем в контрольной группе, разница составила в 1 опытной группе 17,6 %, во 2 и 3 опытных группах 8,6 % и 5,7 % соответственно.

На 60 день исследований зарегистрировано, что использование фибралина способствовало увеличению содержания общего белка в сыворотке крови крыс всех 3 опытных групп относительно контрольных аналогов: в 1 группе – на 24,3 % ( $p \leq 0,01$ ); во 2 и 3 группах – на 17,1 % ( $p \leq 0,05$ ) и 2,7 % соответственно. Уровень глюкозы в 1 опытной группе по отношению к контролю к концу опыта увеличился на 32,8 %, при степени достоверности  $p \leq 0,01$ , во 2 и 3 опытных группах – на 17,9 % ( $p \leq 0,05$ ) и на 5,9 % соответственно. Установлено, что активность АЛАТ у животных во всех 3 опытных группах в этот период была ниже относительно контроля: в 1 опытной группе – на 18,2 % ( $p \leq 0,01$ ); во 2 и 3 группе – на 11,1 % ( $p \leq 0,05$ ) и 6,8 %, соответственно [127].

На 30 и 60 дни токсикологического эксперимента проводились патологоанатомические исследования, для чего была осуществлена эвтаназия 5 животных из каждой группы с последующей некропсией, взвешиванием и определением абсолютной массы внутренних органов животных, а также отбора образцов для гистологического исследования. Макроскопическому исследованию подлежали животные целиком, а также их внутренние органы при вскрытии. Взвешиванию подлежали следующие органы – сердце, легкие с трахеей, печень, селезенка, почки, желудок.

В данном разделе представлены обобщенные данные патологоанатомического вскрытия и гистологического исследование внутренних органов у крыс из всех групп, так как по результатам этих исследований, как в сере-

дине опыта, так и по его окончанию различий во внутренних органах между группами не установлено.

Патологоанатомические изменения грудной и брюшной полостей отсутствуют. Положение внутренних органов анатомически правильное. Париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие. Патологический выпот и экссудат не регистрируется (рис. 2).



Рис. 2 –Топографически правильное расположение внутренних органов крысы из 1 опытной группы

При осмотре головы целостность глаз не нарушена, видимые слизистые оболочки розового цвета, без повреждений. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены, умеренно плотные, подвижные. Щитовидная железа не увеличена, красноватого цвета, умеренно плотной консистенции.

При осмотре органов сердечно-сосудистой системы патологических изменений не установлено – сердце не увеличено, без кровоизлияний и очагов некроза, поверхность аорты целостная, блестящая, розоватого цвета. В просвете крупных сосудов тромбы не обнаружены, сосуды умеренно кровенаполнены.

При осмотре дыхательной системы патологических изменений не установлено. Легкие не спавшие, светло-розового цвета, структура органов сохранена, пористость органов не нарушена, трахея и бронхи на разрезе серо-



вато-розового цвета, блестящие без участков кровоизлияний, целостность органов не нарушена.

При осмотре органов желудочно-кишечного тракта патологических изменений не установлено. Пищевод на всем протяжении ровный, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, складчатость органа сохранена, кровоизлияния и нарушение целостности отсутствуют. Желудок на разрезе, без повреждений, слизистая оболочка целостная, кровоизлияния отсутствуют. Тонкий отдел кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, без кровоизлияний, целостная. Толстый отдел кишечника на всем протяжении без повреждений, слизистая оболочка розовая, целостность не нарушена, в просвете каловые массы оформленные, овальной формы. Брыжейка прозрачная, без кровоизлияний, брыжечные лимфатические узлы не увеличены, умеренно-плотной консистенции, серо-розового цвета.

Печень коричневатого-красного цвета, структура органа макроскопические не нарушена, поверхность органа гладкая, капсула целостная. На разрезе очагов некроза и кровоизлияний не установлено, желчные ходы не переполнены, сосуды печени не расширены. Консистенция печени нежная.

Поджелудочная железа светло-розового цвета, не увеличена, паренхима органа не нарушена, очагов некроза и кровоизлияний не визуализируется.

Селезенка темно-бардового цвета, не увеличена, капсула гладкая, целостная. На разрезе органа очагов некроза не визуализируется, консистенция умеренно-плотная.

При осмотре мочевыделительной системы патологических изменений не установлено. Капсула почек плотная, гладкая. Почки на разрезе без кровоизлияний и очагов некроза, структура органов сохранена, кистозных образований не установлено, корково-мозговое разграничение выражено хорошо, почечные лоханки не расширены, известковые отложения и камни в просвете лоханки и мочеточников не визуализируются. Надпочечники не увеличены,

округлой формы, желто-розового цвета, гладкие, без очагов кровоизлияний и кист. Мочевой пузырь умеренного наполнения или опорожненный, моча прозрачная, светло-желтого цвета. Слизистая оболочка без кровоизлияний, целостная, гладкая, темно-розового цвета. В просвете мочевого пузыря камней, известковых отложений и полипов не визуализируется.

Изменения масс внутренних органов крыс на 30 и 60 дни исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Массы внутренних органов крыс в опыте по определению хронической токсичности фибралина, г

Органы	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контрольная
	На 30 день			
Желудок	1,71±0,05	1,67±0,07	1,67±0,06	1,68±0,05
Почки	2,02±0,04	1,96±0,04	2,01±0,08	1,98±0,04
Селезенка	0,58±0,05	0,59±0,06	0,58±0,06	0,59±0,02
Сердце	0,86±0,06	0,87±0,04	0,85±0,05	0,86±0,05
Печень	7,22±0,09	7,19±0,15	7,11±0,13	7,19±0,19
Легкие с трахеей	2,08±0,07	2,06±0,08	2,07±0,06	2,03±0,04
	На 60 день			
Желудок	1,76±0,06	1,72±0,04	1,69±0,05	1,71±0,05
Почки	2,06±0,03	1,98±0,06	2,11±0,06	2,01±0,03
Селезенка	0,61±0,04	0,59±0,05	0,58±0,07	0,61±0,05
Сердце	0,87±0,08	0,86±0,04	0,87±0,04	0,87±0,06
Печень	7,26±0,05	7,21±0,12	7,15±0,16	7,21±0,17
Легкие с трахеей	2,07±0,04	2,05±0,09	2,06±0,05	2,04±0,04

Анализируя эти данные видно, что существенной разницы в массе внутренних органов в опытных и контрольных группах на протяжении всего эксперимента не наблюдается.

При гистологическом исследовании внутренних органов в опытных и контрольных группах на 30 и 60 дни исследований патологических изменений не выявлено. В ткани легких патологий не выявлено, целостность альвеолоцитов не нарушена. Экссудативных и пролиферативных процессов не

выявлено. В ткани печени балочная структура органа сохранена, целостность гепатоцитов не нарушена (рис. 3).

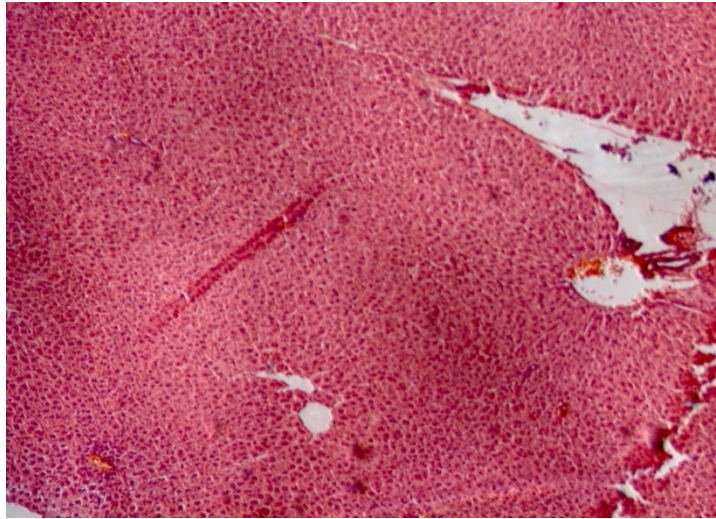


Рис. 3 – Печень крысы без патологий  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В ткани селезенки красная и белая пульпа выражены хорошо, застойных и пролиферативных явлений не наблюдается. В ткани почек патологий не выявлено, целостность нефронов не нарушена, застойных явлений в клубочках не наблюдается (рис. 4).

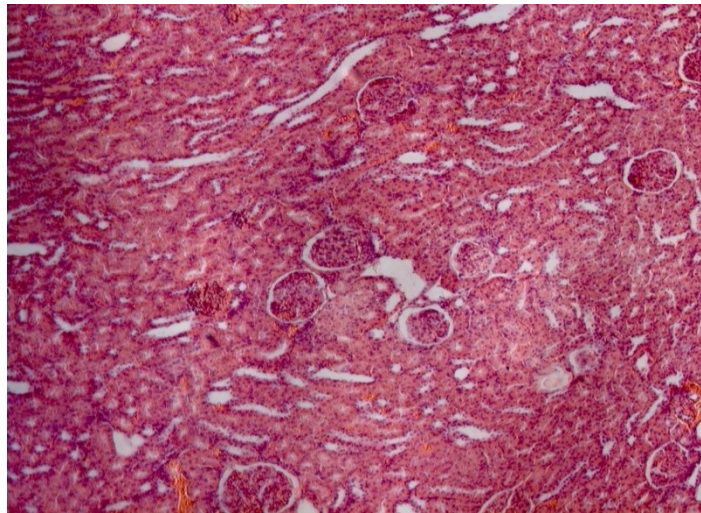


Рис. 4 – Почка крысы без патологий  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В ткани желудка и кишечника пролиферативных изменений не наблюдается целостность ворсинок и складок не нарушена, дифференциация слоев

слизистой оболочки желудка и кишечника четкая, без признаков гипер- и гипоплазии (рис. 5 и рис. 6).

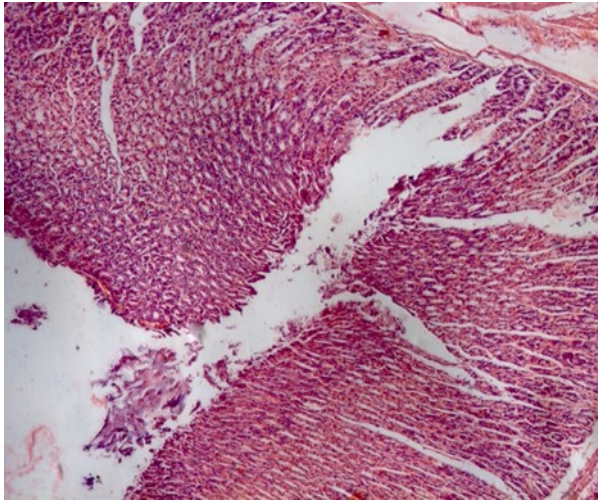


Рис. 5 – Желудок крысы  
без патологий  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

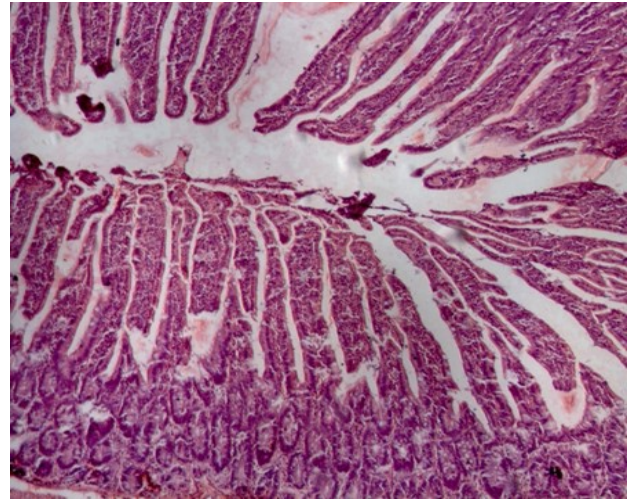


Рис. 6 – Кишечник крысы  
без патологий  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

Второй этап по изучению хронической токсичности фибралина проводился на перепелах породы техасский фараон. В условиях вивария Краснодарского НИВИ 40 птиц со средней массой тела  $315,4 \pm 1,18$  г, в возрасте 5-6 недель разделили по принципу пар-аналогов на 4 группы по 10 в каждой (3 группы – опытные, 4 – контрольная). Птицу содержали в двурядных клеточных батареях, с автоматическими поилками, кормление осуществляли 3-4 раза в день, комбикормом из расчета 25-30 г на голову (рис. 7).



Рис. 7 – Перепела породы техасский фараон в хроническом опыте

Дозы фибралина брали исходя из дозировки, полученной в остром опыте, и условно принятую за LD<sub>50</sub>, которая составила 7,9 г/кг массы тела птицы:

1 группа – 0,79 г/кг массы тела (1/10 от LD<sub>50</sub>);

2 группа – 0,39 г/кг массы тела (1/20 от LD<sub>50</sub>);

3 группа – 0,16 г/кг массы тела (1/50 от LD<sub>50</sub>);

4 группа – контроль.

В опытных группах птице применяли фибралин 1 раз в сутки в течение 60 дней – в форме каши, которая также готовилась непосредственно перед применением. Оценку потребления образца проводили путем поэтапного кормления перепелов, которых предварительно выдерживали на двухчасовой голодной диете. После того, как птицы съедали навеску образца через 1,5-2 ч в кормушку насыпали основной корм. Контрольным перепелам задавали каши, изготовленные из ржаной муки, растительного масла и дистиллированной воды. За птицей вели клиническое наблюдение, регистрируя общее состояние и поведенческие реакции, взвешивание производили на 30 и 60 дни опыта. От 5 перепелов из каждой группы в эти же периоды отбирались образцы крови для биохимического и общего анализов, а также после эвтаназии производилось патологоанатомическое вскрытие и взятие органов для гистологического исследования.

В результате проведенных исследований установлено, что при клиническом осмотре перепелов в течение всего опыта во всех опытных группах ухудшения состояния птицы не наблюдалось. Двигательная активность и аппетит сохранены, перьевой покров густой, целостность его не нарушена, видимые слизистые оболочки розовые, дыхание ровное, без патологических шумов, помет имел характерную жидкую консистенцию без примеси крови и избыточного количества мочевой кислоты.

Гравиметрическими исследованиями установлено, что у перепелов отмечается положительная динамика прироста массы тела во всех группах, но

наибольший показатель зарегистрирован в 1 группе, который составил на 30 день опыта 7,7 %, на 60 день опыта 15,2 % (табл. 10).

Таблица 10 – Влияние фибралина на массу тела перепелов в хроническом опыте, г ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группа	Период исследования			Прирост, %
	фоновый	30 день	60 день	
1 опытная	315,2±1,32	339,6±0,54*	363,2±0,43*	15,2
2 опытная	314,9±1,45	337,2±1,41	361,1±1,29	14,6
3 опытная	316,5±1,17	335,3±1,28	359,2±1,34	13,4
4 контрольная	316,1±0,84	333,31±0,86	357,4±0,97	13,1

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

При проведении гематологических исследований установлено, что все показатели находились в пределах референсных значений. У перепелов опытных групп существенных отклонений от показателей крови контрольной птицы не наблюдалось (табл. 11).

Таблица 11 – Влияние фибралина на гематологические показатели перепелов в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
	30 день			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9±0,16	5,1±0,14	5,0±0,12	4,9±0,18
Гемоглобин, г/л	120,1±1,65	118±1,62	132±1,60	125±1,55
Гематокрит, %	32,4±1,23	26,2±1,26	31,1±1,19	28,2±1,28
Лейкоциты, $10^9/л$	20,3±0,59	21,6±0,67	19,8±0,81	21,5±0,86
	60 день			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,3±0,13	5,2±0,14	5,4±0,16	5,0±0,12
Гемоглобин, г/л	126,1±1,35	122±1,33	128±1,40	126±1,28
Гематокрит, %	34,3±1,12	28,2±1,13	32,6±1,08	30,4±1,09
Лейкоциты, $10^9/л$	21,4±0,50	22,6±0,62	19,2±0,78	20,2±0,82

При исследовании крови перепелов отмечено положительное влияние фибралина на биохимические показатели (табл. 12).

Таблица 12 – Влияние фибралина на биохимические показатели крови перепелов в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
	30 день			
Общий белок, г/л	37,5±2,2*	34,4±1,4	32,8±1,6	31,8±1,3
АсАт, Ед/л	322±5,4	331±3,2	319±4,6	320±6,1
АлАт, Ед/л	17,7±1,4	18,6±1,7	19,1±0,8	19,8±2,4
Глюкоза, ммоль/л	20,3±0,28*	19,6±0,21*	19,1±0,23	18,8±0,14
Кальций, ммоль /л	2,7±0,06	2,8±0,02	2,6±0,06	2,8±0,07
Фосфор, ммоль /л	1,1±0,04	1,0±0,06	0,9±0,02	1,1±0,03
Креатинин, мкмоль/л	35,3±0,42	36,9±0,41	36,1±0,23	37,8±0,14
Мочевина, ммоль/л	2,8±0,06	2,8±0,02	2,6±0,06	2,7±0,07
Триглицериды, ммоль/л	0,26±0,04*	0,25±0,06	0,24±0,02	0,23±0,03
	60 день			
Общий белок, г/л	39,6±1,9**	36,4±1,2	32,5±1,4	31,8±1,5
АсАт, Ед/л	310±3,76	312±3,7	313±5,2	316±2,8
АлАт, Ед/л	18,2 ±1,55	18,8±1,48	19,4±4,05	20,2±2,43
Глюкоза, ммоль /л	22,1±0,38*	20,2±0,43*	19,9±0,27	18,1±0,14
Кальций, ммоль /л	2,8±0,06	2,9±0,01	2,8±0,08	2,8±0,03
Фосфор, ммоль /л	0,9±0,03	1,1±0,08	0,8±0,06	1,0±0,06
Креатинин, мкмоль/л	36,7±0,51	35,9±0,47	36,5±0,31	37,1±0,19
Мочевина, ммоль/л	2,5±0,04	2,7±0,04	2,4±0,04	2,7±0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,27±0,03*	0,26±0,03	0,25±0,05	0,23±0,06

Примечание: различия достоверны (\* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ ) в сравнении с контрольными животными

В середине опыта (на 30 день) зарегистрировано, что применение фибралина способствовало достоверному увеличению содержания глюкозы в сыворотке крови перепелов во всех опытных группах относительно контрольных аналогов, причем наибольшая разница отмечается в 1 группе – 7,9 % ( $p \leq 0,05$ ). Во 2 и 3 опытных группах уровень глюкозы увеличился на 4,2 % и на 1,6 % соответственно.

Уровень общего белка в 1 опытной группе был выше контроля на 17,9 %, а во 2 и 3 опытных группах разница составила 8,2 % и 3,1 %. В 1 опытной группе к середине опыта активность аланинаминотрансферазы была

ниже, чем у контрольных перепелов на 10,6 %, а во 2 и 3 группах разница составила 6,1 % и 3,5 % соответственно.

Также в группе с наибольшей дозировкой фибралина наблюдается увеличение триглицеридов, что, по-видимому, связано с влиянием фосфолипидов, входящих в состав препарата. В 1 опытной группе разница по отношению к контролю составила 13 %, во 2 и 3 опытных группах этот показатель отличался на 8,6 и 4,3 % соответственно.

В конце опыта (на 60 день) установлено, что во всех опытных группах наблюдается снижение уровня аланинаминотрансферазы, по сравнению с контрольной группой на 9,9 % (1 группа), 6,9 % (2 группа), и 3,9 % (3 группа), что указывает на проявление гепатозащитной активности фибралина. Положительная динамика отмечалась и в углеводном обмене. Так, уровень глюкозы в 1, 2 и 3 опытных группах выше, чем в контрольной на 10,5 %, 5,7 % и 4,2 % соответственно. Уровень общего белка в 1 опытной группе был выше относительно интактной птицы на 22,9 %, а в 2 и 3 группах – на 14,4 % и 4,8 %. Содержание триглицеридов в 1 опытной группе на конец опыта было выше, чем в контроле на 17,4 %, а во 2 и 3 группах – на 13% и 8,7 %.

На 30 и 60 дни опыта были проведены патологоанатомические исследования, для этого была проведена эвтаназия 5 птиц из каждой группы, с последующими некропсией, взвешиванием, определением абсолютной массы внутренних органов, а также отбора органов для гистологического исследования.

Макроскопическому исследованию подлежали животные целиком, а также их внутренние органы при вскрытии. Взвешиванию подлежали следующие органы: сердце, легкие с трахеей, печень, селезенка, почки, желудок (железистый и мускульный желудок взвешивались совместно).

В данном разделе представлены обобщенные данные патологоанатомического вскрытия перепелов и гистологического исследования по всем группам, так как по результатам макро- и микроскопического исследования изучаемых органов межгрупповых различий не установлено.



Патологоанатомические изменения грудной и брюшной полостей отсутствуют. Положение внутренних органов анатомически правильное. Плевральная и висцеральная листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие. Патологический выпот и экссудат не регистрируется.

При осмотре головы целостность глаз не нарушена, видимые слизистые оболочки розового цвета, без повреждений. Щитовидная железа не увеличена, розоватого цвета.

При осмотре органов сердечно-сосудистой системы патологических изменений не установлено, сердце не увеличено, без кровоизлияний и очагов некроза, поверхность интимы магистральных сосудов целостная, блестящая, розоватого цвета. В просвете крупных сосудов тромбы не обнаружены, сосуды умеренно кровенаполнены.

При осмотре дыхательной системы патологических изменений не установлено. Легкие не спавшие, светло-красного, структура органов сохранена, пористость органов не нарушена, трахея и бронхи на разрезе сероватозарозового цвета, блестящие без участков кровоизлияний, целостность органов не нарушена. Воздухоносные мешки без видимых повреждений, кровоизлияния отсутствуют.

При осмотре органов желудочно-кишечного тракта патологических изменений не установлено. Пищевод на всем протяжении ровный, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, складчатость органа сохранена, кровоизлияния и нарушение целостности отсутствуют. Желудок, в том числе железистый и мускульный, на разрезе, без повреждений, слизистая оболочка целостная, кровоизлияния отсутствуют. Тонкий отдел кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, без кровоизлияний, целостная. Толстый отдел кишечника на всем протяжении без повреждений, слизистая оболочка розовая, целостность не нарушена.

Печень темно-коричневого цвета, структура органа макроскопически не нарушена, поверхность органа гладкая, капсула целостная. На разрезе очагов некроза и кровоизлияний не установлено, желчные ходы не переполнены, сосуды печени не расширены. Консистенция печени нежная. Желчный пузырь не переполнен, целостность его не нарушена.

Поджелудочная железа светло-розового цвета, не увеличена, паренхима органа не нарушена, очагов некроза и кровоизлияний не визуализируется.

Селезенка темно-красного цвета, не увеличена, капсула гладкая, целостная. На разрезе органа очагов некроза не визуализируется, консистенция умеренно-плотная.

При осмотре мочевыделительной системы патологических изменений не установлено. Капсула почек плотная, гладкая. Почки на разрезе без кровоизлияний и очагов некроза, структура органов сохранена, кистозных образований не установлено. Надпочечники не увеличены, округлой формы, желто-розового цвета, гладкие, без очагов кровоизлияний и кист.

Слизистая оболочка клоаки розовато-серого цвета, целостность ее не нарушена, кровоизлияния отсутствуют. Фолликулы яичника у перепелов на разной стадии развития, целостность их не нарушена, кровоизлияния на яйцеводе отсутствуют (рис. 8).

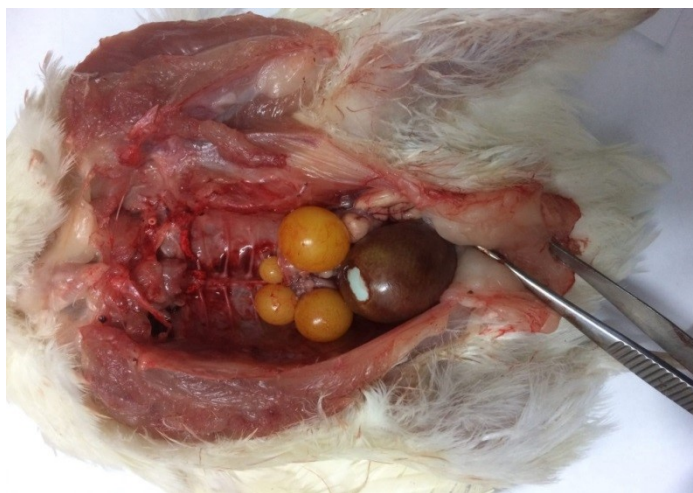


Рис. 8 – Яичник перепела с фолликулами на разной стадии развития, в яйцеводе хорошо визуализируется созревшее яйцо

Динамика массы внутренних органов перепелов на 30 и 60 день исследований представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Влияние фибралина на массу внутренних органов перепелов в хроническом опыте, г ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Органы	Группа			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
	30 день			
Сердце	2,31±0,04	2,16±0,05	2,24±0,02	2,26±0,06
Легкие с трахеей	1,75±0,03	1,95±0,07	1,68±0,04	1,85±0,04
Печень	7,71±0,07	7,88±0,10	8,02±0,11	7,67±0,11
Селезенка	0,12±0,03	0,11±0,03	0,12±0,03	0,11±0,03
Почки	1,1±0,06	0,98±0,04	1,07±0,04	0,99±0,04
Желудок (железистый + мускульный)	3,52±0,03	3,68±0,02	3,64±0,06	3,67±0,05
	60 день			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
Сердце	2,4±0,06	2,21±0,03	2,26±0,04	2,28±0,05
Легкие с трахеей	1,85±0,02	1,99±0,07	1,71±0,04	1,88±0,04
Печень	7,9±0,04	8,04±0,11	8,12±0,11	8,11±0,12
Селезенка	0,13±0,05	0,12±0,03	0,13±0,03	0,12±0,03
Почки	1,15±0,07	0,99±0,03	1,08±0,04	1,09±0,04
Желудок (железистый + мускульный)	3,67±0,03	3,71±0,04	3,65±0,06	3,70±0,04

Из представленных данных видно, что на протяжении всего опыта существенной разницы в массе внутренних органов перепелов между опытными и контрольными группами не наблюдается, и это свидетельствует об отсутствии дополнительной нагрузки на органы и ткани при длительном применении фибралина в токсичных дозах, и о его хорошей переносимости птицей.

При гистологическом исследовании внутренних органов в опытных и контрольной группах на 30 и 60 дни исследований патологических изменений не выявлено.

В ткани легких патологий не выявлено, целостность альвеолоцитов не нарушена. Экссудативных и пролиферативных процессов не выявлено. В ткани печени балочная структура органа сохранена, целостность гепатоцитов не нарушена. В ткани селезенки красная и белая пульпа выражены хорошо, застойных и пролиферативных явлений не наблюдается. В ткани почек патологий не выявлено, целостность нефронов не нарушена, застойных явлений не наблюдается. В ткани желудка и кишечника пролиферативных изменений не наблюдается целостность ворсинок и складок не нарушена, дифференциация слоев слизистой оболочки желудка и кишечника четкая, без признаков гипер- и гипоплазии.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии дополнительной нагрузки на органы при длительном применении образца препарата фибралин в условно-токсических дозах и о его хорошей переносимости лабораторными животными и птицей. Его применение способствует улучшению физиологического состояния животных, что подтверждается интенсивностью приростов и динамикой биохимических показателей крови.

#### **4.2.3 Изучение раздражающего и кожно-резорбтивного действия**

Оценку раздражающего и кожно-резорбтивного действия препарата фибралин проводили в виварии Краснодарского НИВИ на двух видах лабораторных животных – кроликах с массой тела 3,0-3,2 кг и нелинейных лабораторных крысах массой 205-225 г.

Эксперимент проводился в 3 этапа. Первый этап включал в себя изучение раздражающего действия препарата на слизистые оболочки животных, с этой целью двум кроликам под верхнее веко одного глаза пипеткой вводили по одной капле водной вытяжки фибралина (рис. 9). Во второй глаз аналогичным способом вводилось по одной капле дистиллированной воды.

После внесения растворов у внутреннего угла глаза кролика на минуту прижимался слезоносовой канал. Учет реакции проводился через 5 и 15 минут, 2 и 24 часа по следующим показателям: внешний вид склеры, роговицы, конъюнктивы; наличие гиперемии на склере и конъюнктиве; характер и количество секрета слезных желез.



Рис. 9 – Введение препарата под верхнее веко кролика

В результате установлено, что сразу после нанесения водной вытяжки фибралина у животных отмечалось характерное учащение роговичного рефлекса, сопровождающееся частым морганием и слезотечением, проходящее в течение 2 минут. Последующее наблюдение за кроликами в течение 7 дней не выявило никаких изменений со стороны глаз и общего состояния.

Второй этап опыта заключался в определении местного раздражающего действия препарата на кожу кроликов посредством накожных нанесений 1 мл суспензии, полученной путем смешивания фибралина с дистиллированной водой в соотношении 1:1. Для опыта сформировали 2 группы с кроликами массой 3,0-3,2 кг по 5 особей в каждой. Перед нанесением препарата у кроликов, выстригалась шерсть с обеих сторон тела в области коленной складки, на участке площадью 5×5 см. В 1 группе с одной стороны на обезжиренный выстриженный участок наносили 1 мл суспензию исследуемого

препарата в концентрации 1/5, во второй опытной – 1/10 в том же объеме, слегка втирая в кожу (рис. 10).



Рис. 10 – Местное нанесение препарата на выстриженный участок кожи

На выстриженную поверхность тела с противоположной стороны наносили дистиллированную воду. Учет реакции проводили через 30 минут, 1, 3, 6, 12 часов и 24 часа. При этом учитывали возможное появление на месте аппликации эритемы, отечности, повышение местной температуры, ожогов или нарушения целостности кожного покрова.

В результате проведенного опыта установлено, что общее состояние животных оставалось без изменений, двигательная активность и аппетит сохранены, со стороны кожного покрова патологических изменений не выявлено, целостность кожи не нарушена, гиперемия и отечность отсутствуют.

Третий этап исследования проводили путём погружения хвоста крыс в водную взвесь исследуемого препарата. Предварительно была изготовлена взвесь 10 %-ной, 20 %-ной и 30 %-ной концентрации фибралина. Для опыта крыс разделили на 3 группы (на каждую концентрацию) по 2 крысы в каждой. Животных фиксировали в фанерных станках, погружая кончик хвоста на

1/3 его длины в раствор различной концентрации. Реакцию считывали сразу и в течение 24 часов после погружения хвоста.

Установлено, что в течение всего наблюдения патологических изменений на коже хвоста не установлено, животные оставались активными, аппетит сохранен.

Таким образом, в результате проведенных исследований, установлено, что препарат фибралин при попадании на слизистые оболочки глаз не вызывает каких-либо патологических изменений, а при местном воздействии на кожные покровы лабораторных животных не оказывает раздражающего и кожно-резорбтивного действия.

#### 4.2.4 Изучение аллергизирующего действия

Определение аллергизирующего действия фибралина проводили путем накожных аппликаций на морских свинках. Перед началом опыта была проведена сенсibilизация животных путем многократного нанесения препарата на выстриженный участок кожи размером 2×2 см слева в области коленной складки. Для этого 4 свинкам ежедневно по 18 раз наносилось по 0,1 мл суспензии препарата фибралин. На 1, 3, 5 и 7 дни с противоположной стороны тела на такой же выстриженный участок кожи наносился 0,1 мл суспензии с 4-часовой экспозицией, после чего препарат убирал ватным тампоном. Через 14 дней, морским свинкам на повторно выстриженный участок кожи наносилась разрешающая доза препарата – 0,3 мл (рис. 11). В ходе опыта, за животными вели наблюдение, оценивали общее состояние животных, проводили осмотр выстриженных участков кожи, проводили измерение толщины кожи в месте нанесения препарата.

В результате проведенных исследований установлено, что за весь период наблюдений патологических изменений на месте кожных аппликаций

препарата не выявлено, что характеризует фибралин как не обладающий аллергическими свойствами.



Рис. 11 – Определение аллергизирующего действия фибралина методом накожных аппликаций на морских свинках

#### 4.2.5. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия

Для выявления возможных отдаленных последствий применения препарата было проведено изучение влияния фибралина на эмбриональное развитие и генеративную функцию животных. Исследования проведены на 20 клинически здоровых половозрелых беспородных белых крысах-самках с массой тела 180-210 г, разделенных на 2 группы (опытная и контрольная), по 10 в каждой. Крысам опытной группы со дня посадки самцов к самкам (в соотношении 1:2) ежедневно скармливали препарат фибралин в дозе 0,89 г/кг массы тела (что составило 1/10 от максимально введенной в остром опыте). Контрольным животным препарат не задавали. На протяжении опыта крысы обеих групп находились в одинаковых условиях содержания и кормления.

Предварительно, с помощью вагинальных мазков был исследован эстральный цикл для установления эструса. При спаривании фиксировали степень оплодотворяемости самок по группам. С целью плодотворного оплодо-



творения у самок исследовали вагинальные мазки на наличие жизнеспособных, в том числе и слабоподвижных сперматозоидов

При обнаружении сперматозоидов у исследуемых крыс, этих животных отсаживали в отдельную клетку и с этого дня начинали отсчет срока беременности. С первого по девятнадцатый день беременности крысам опытной группы один раз в сутки вводили *per os* фибралин, Животным контрольной группы внутривенно вводили растительное масло в эквивалентах опытной группы.

Для оценки эмбриотоксического действия препарата пять беременных самок из каждой группы на 17-19 день плодношения было подвергнуто эвтаназии. При патологоанатомическом вскрытии проводился осмотр матки, плаценты, плодов, яичников (на наличие желтых тел в яичниках), а также количество живых и мертвых эмбрионов.

У оставшихся крыс до момента физиологических родов, была определена продолжительность беременности, а также постнатальное развитие детенышей: количество крысят, их вес и длина, (для этого ежедневно проводили взвешивание крысят), определение прироста массы тела, установление дня, на который открывается глазная щель, наличие двигательной активности и сосательного рефлекса. Также определялась выживаемость крысят и соотношение самцов и самок в помете.

Критериями оценки возможного токсического воздействия фибралина на половую систему лабораторных животных являлись показатели гибели зародышей на предимплантационных и постимплантационных стадиях развития (эмбриотоксический эффект), наличие аномалий развития внутренних органов и скелета у детенышей (тератогенный эффект), масса зародышей, степень плодовитости крыс.

Предимплантационную смертность устанавливали по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке. Постимплантационную смертность определяли по разности между количеством

мест имплантаций в матке и количеством живых плодов. Для оценки тератогенного действия фибралина проводили подсчёт плодов с возможными аномалиями, выявленными при физикальном осмотре.

В результате проведенного эксперимента токсического влияния фибралина на организм самок и детенышей не установлено – препарата не вызывает нарушений процесса оплодотворения у крыс, не оказывает токсического действия на течение беременности, не приводит к снижению массы тела самок по отношению к контрольным животным. Не оказывает существенного влияния на количество желтых тел, показатели предимплантационной, постимплантационной, а также общей эмбриональной смертности, не вызывает негативного влияния на развитие и состояние внутренних органов плодов (табл. 14).

Таблица 14 – Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия фибралина ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Параметры	Контроль	Опыт
<b>Эмбриотоксическое действие</b>		
Число желтых тел на одну самку	11,4±0,6	11,6±0,6
Число мест имплантации на одну самку	10,8±0,4	10,9±0,5
Число живых эмбрионов на одну самку	10,2±0,3	9,8±0,3
Число мертвых эмбрионов на одну самку	0,7±0,6	0,7±0,4
Эмбриональная смертность, %	7,4±0,3	6,9±0,3
Постимплантационная гибель, %	66,6±0,3	68,2±0,2
Доимплантационная гибель, %	35,3±0,2	31,9±0,4
Выживаемость, %	92,4±0,2	93,1±0,5
Средняя масса эмбриона, мг	871,6±12,4	873,3±21,4
Средний размер туловища эмбриона, мм	25,4±0,1	25,0±0,4
<b>Тератогенное действие</b>		
Число новорожденных крысят на самку	9,6±0,5	9,8±0,3
Средний вес крысенка, мг	6032,1±122,1	6034,8±116,1
Средняя длина туловища крысенка, мм	44,6±0,6	45,3±0,4
Аномалии развития внутренних органов и скелета, врожденные уродства	-	-

Таким образом, длительное применение фибралина беременным животным не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

### **4.3 Ветеринарно-санитарная оценка мяса птицы после применения фибралина**

Исследования проводились на перепелках породы техасский фараон – период выращивания на мясо для них составляет 42 дня. По методу аналогов формировали 2 группы суточных перепелят (по 30 особей в группе): 1 группа птицы была контрольной и содержалась на основном рационе (ОР); 2 группа была опытной, в которой перепела ежедневно, дополнительно к ОР получали фибралин из расчета 7,5 г/кг массы тела (пересчет дозировки проводился еженедельно). Основные рационы, используемые при вскармливании перепелов, и их смена проводилась согласно общепринятым нормативным рекомендациям ВНИИТИП.

Сохранность поголовья перепелов рассчитывали путем ежедневного осмотра и определения числа павшей птицы. Массу тела определяли путем проведения контрольных индивидуального взвешивания – в суточном возрасте, на 28 и 42 сутки опыта.

При достижении перепелами возраста 42 дней из каждой группы отбирались по 5 типичных (с учетом массы тела, их упитанности) особей, которые подвергались контрольному убою в соответствии с ГОСТ Р 52837-2007 «Птица сельскохозяйственная для убоя» и ГОСТ Р 54673-2011 «Мясо перепелов (тушки). Технические условия». Для освобождения зоба от содержимого, птицу выдерживали на голодной диете 8 часов. Перед убоем все перепела были подвергнуты предубойному ветеринарному осмотру в установленном порядке. Потом была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса и субпродуктов с целью возможности дальнейшего использования в пищу потребителем (ГОСТ Р 54673-2011. ГОСТ 31470-2012 Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований).

В результате установлено, что фибралин оказал положительное влияние на сохранность птицы, так как разница с контролем составила 3,7 %. Масса тела перепелов на выращивании при ведении в ОР фибралина была выше показателей контрольной группы на 5,4 % (28 сутки) и 6,0 % (42 сутки) (табл. 15).

Таблица 15 – Влияние фибралина на зоотехнические показатели перепелов (n=30)

Показатели	1 контрольная	2 опытная
Сохранность за период выращивания	90,00	93,30
Динамика массы тела, г.		
Масса тела в начале эксперимента (1 сутки)	7,3±0,11	7,4±0,18
Через 28 дней	241,1±3,85	254,3±4,05
Через 42 дня	312,7±5,19	331,5±6,23

Применение фибралина не приводило к каким-либо изменениям товарного вида тушек, признаки интоксикации и симптомы заболеваний отсутствовали, птица была клинически здоровой в обеих группах.

При ветеринарно-санитарном осмотре птицы установлено – степень обескровливания тушки хорошая, цвет кожи белый, подкожные кровоизлияния отсутствуют. Патологоанатомические изменения грудной и брюшной полостей отсутствуют. Положение внутренних органов анатомически правильное. Париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие. Патологический выпот и экссудат не обнаружен. При осмотре головы целостность глаз не нарушена, видимые слизистые оболочки розового цвета, без повреждений. Щитовидная железа не увеличена, розоватого цвета. Сердце не увеличено, без кровоизлияний и очагов некроза. Легкие не спавшие, светло-красного, структура органов сохранена, пористость органов не нарушена, трахея и бронхи на разрезе серовато-розового цвета, блестящие без участков кровоизлияний, целостность органов не нарушена.

Пищевод на всем протяжении ровный, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, складчатость органа сохранена, кровоизлияния и нарушение целостности отсутствуют. Желудок, в том числе железистый и мускульный, на разрезе, без повреждений, слизистая оболочка целостная, кровоизлияния отсутствуют. Тонкий и толстый отделы кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, без кровоизлияний, целостная. Печень темно-коричневого цвета, структура органа макроскопически не нарушена, поверхность органа гладкая, капсула целостная. Консистенция печени нежная. Желчный пузырь не переполнен, целостность его не нарушена. Поджелудочная железа светло-розового цвета, не увеличена, паренхима органа не нарушена, очагов некроза и кровоизлияний не визуализируется. Селезенка темно-красного цвета, не увеличена, капсула гладкая, целостная. Степень упитанности перепелов в контрольной и опытной группах хорошая, мышечная ткань развита хорошо, подкожный жир в области груди развит хорошо, что соответствует птице 1-го сорта.

С целью нормального автолитического процесса (ферментации) мясо перепелов выдерживали при температуре 0...+4°C в течении 24 часов и проводили исследования его доброкачественности.

*Органолептические исследования мяса проведены по ГОСТ 31470-2012.*

При оценке внешнего вида и цвета мяса у опытных и контрольных перепелов оно было бледно-розового цвета с корочкой подсыхания и без ослизнения. Мышцы на разрезе немного влажные, упругие, не оставляют влажного пятна на фильтровальной бумаге, после надавливания на поверхность мяса ямка выравнивалась в течение первых секунд. Жир мягкий и светло-желтого цвета. Запах специфический, приятный, характерный для мяса птицы. Водный экстракт из мяса был прозрачный и хорошо фильтровался через бумажный фильтр.

При оценке качества бульона в колбу объемом 100 мл помещали 20 г мелко нарезанного мяса, после чего добавляли 60 мл дистиллированной во-

ды, перемешивали, накрывали крышкой и на водяной бани грели до 80-85<sup>0</sup>С. Полученный бульон был ароматный, прозрачный, без хлопьев, с каплями жира на поверхности. Вареное мясо светло-серого цвета, сочное, с приятным характерным вкусом и запахом.

#### *Химические исследования доброкачественности мяса*

Определение показателя водородных ионов рН мяса осуществляли потенциометром в водной вытяжке, которую готовили в соотношении 1 часть мяса – 10 частей дистиллированной воды, затем в течение 30 минут настаивали и фильтровали через бумажный фильтр. Концентрация водородных ионов в водной вытяжке как опытных, так и контрольных перепелов была в пределах 5, 81 – 5,86 и не выходила за границы показателей мяса здоровых животных.

При проведении реакции на пероксидазу: водная вытяжка из мясного фарша (1:4) (после добавления 5 капель 0,2%-го спиртового раствора бензидина, а затем двух капель 1%-го раствора перекиси водорода) опытных и контрольных перепелов приобретала сине-зеленый цвет, который в течение первых минут становился буро-коричневого цвета, что соответствовало доброкачественному мясу, полученному от здоровой птицы.

Профильтрованный бульон (2 мл) из фарша опытных и контрольных птиц после добавления 3 капель 5%-го раствора сернокислой меди (реакция с сернокислой медью) оставался прозрачным, без помутнения и хлопьев, не изменял цвет, что позволяет использовать мясо без ограничений. При добавлении в пробирку с экстрактом мяса (1 мл) как опытных, так и контрольных птиц 10 капель реактива Несслера (определение содержания аммиака в мясе), цвет вытяжки был зеленоватой окраски, прозрачный, без желтоватого помутнения, что также свидетельствует о доброкачественности мяса.

При проведении микроскопического анализа мяса (для определения количества бактерий и степени распада мышечной ткани) в мазках-отпечатках (окраска по Граму) с поверхностных слоев встречались лишь

единичные кокки и палочки без следов распада мышечных волокон, а в срезах из глубоких слоев микробы отсутствовали.

Следовательно, применение фибралина перепелам не изменяет качества и вкусовых показателей мяса, не обуславливает появления постороннего запаха. Поэтому мясо птиц может использоваться в пищу без предварительной выдержки после отмены препарата.

### **Заключение по разделу**

Выполненные доклинические исследования свидетельствуют о том, что при однократном пероральном введении нелинейным крысам и сельскохозяйственной птице в диапазоне доз от 7900 до 8900 мг/кг массы тела токсический эффект у фибралина не установлен. При этом среднесмертельная доза (LD<sub>50</sub>) препарата в остром опыте выявлена не была. Следовательно, фибралин в соответствии с нормативами ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

При длительном применении фибралина лабораторным крысам и перепелам в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально испытанной в остром опыте, его токсического действия на организм животных, в том числе птицы не выявили. При этом фибралин оказывает опосредованное положительное действие на ряд биохимических показателей крови, стимулируя белковый, углеводный и липидный обмены, проявляя ростостимулирующее действие. Экспериментально доказано отсутствие у фибралина раздражающего, кожно-резорбтивного и алергизирующего действия, а также эмбриотоксического и тератогенного эффекта.

Таким образом, препарат фибралин, как при кратковременном, так и при длительном применении безвреден для теплокровных животных.

## **4.4 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИБРАЛИНА**

### **4.4.1 Изучение фармакологических свойств фибралина при нитратной интоксикации лабораторных животных**

Экспериментальное моделирование нитратной интоксикации выполняли на 75 нелинейных крысах со средней массой тела  $202,5 \pm 1,62$  г, сформированных по принципу парных аналогов в 5 групп, по 15 особей в каждой. Эксперимент проводили в условиях вивария Краснодарского НИВИ. Животные содержались на рационе, представленном зерносмесью (пшеница, ячмень, семена подсолнечника, кукуруза), корнеплодами, яблоками и листьями салата.

Сущность метода воспроизведения нитратной интоксикации состояла в том, что животным четырех опытных групп на протяжении 30 дней ежедневно принудительно выпаивали нитрат натрия при помощи дозатора, в разведении с дистиллированной водой в объеме 0,1 мл на голову. Выбор применяемой дозы нитрата натрия основывался на том, что 3500 мг/кг приводит к гибели 50 % животных, следовательно, для хронического эксперимента брали 1/10 часть полулетальной дозы, что составило в среднем 0,09 мг на крысу.

При этом крысам опытных групп ежедневно 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 задавался только нитрат натрия. Контрольной группе выпаивали раствор, содержащий NaCl в количестве эквивалентном содержанию натрия в нитрате натрия. Фибралин задавался крысам в виде гранул после выпаивания нитрата натрия. Препарат, благодаря растительным компонентам, входящим в его состав, обладает повышенной вкусовой привлекательностью, поэтому гранулы фибралина задавались в чистом виде.

За всеми животными вели клиническое наблюдение, регистрируя сохранность, клиническое состояние и динамику массы тела. Взвешивание проводили – в 1 день, на 15 и 30 дни эксперимента. Кроме того, на 15 и 30 день опыта из групп с затравкой из опыта выводили по 5 крыс, у которых



брали кровь для общего анализа и биохимического исследования, а также проводили их патологоанатомическое вскрытие.

В результате проведенных исследований 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 признаки интоксикации животных усиливались.

В 1, 2 и 3 опытных группах (с применением разных доз фибралина) у животных из клинических признаков интоксикации отмечалась только пониженная реакция на внешние раздражители, при этом аппетит был сохранен, слизистые розовые, дыхание ровное.

В середине опыта при вскрытии животных из 4 группы (без лечения) у этих крыс отмечались следующие патологические изменения – видимые слизистые оболочки анемичны, сердце темно-вишневого цвета, легкие дряблой консистенции, печень плотная, окрашена в темно-коричневый цвет, выявлено катаральное воспаление слизистой оболочки желудка, дегенеративные изменения в почках.

При вскрытии на 15 день опыта у крыс из 1, 2 и 3 опытных групп изменения во внутренних органах наблюдались у некоторых крыс и характеризовались: в 1 опытной группе у 2 крыс (40 %) – малокровием в селезенке и печени, катаральным воспалением в желудке; во 2 опытной группе у 1 крысы (20 %) – катаральным воспалением в желудке и диафрагмальной части пищевода; в 3 группе у 1 крысы (20 %) – небольшими кровоизлияниями на слизистой оболочке кишечника, катаральным воспалением в фундальной части желудка.

На 30 день опыта животные в 4 опытной группе (без лечения) были истощены, аппетит плохой, шерстный покров взъерошен, тусклый, видимые

слизистые оболочки анемичные, у некоторых животных наблюдался тремор, они с трудом передвигались по клетке. При вскрытии отмечалась анемичность трупов, малокровие органов, зарегистрированы кровоизлияния на слизистых оболочках тонкого кишечника и желудка, а также на брюшине, почки увеличены в размере, кровенаполнены, на поверхности капсулы имеются участки кровоизлияний, корково-мозговое разграничение выражено слабо.

К концу опыта в опытных группах состояние животных было удовлетворительным, шерсть некоторых крыс выглядела взъерошенной и без блеска, но аппетит при этом не снижен, а сами животные активные. При вскрытии в 1 опытной группе у 80 % животных отмечались в желудке небольшие участки кровоизлияний на слизистой оболочке и катаральное воспаление, в печени и селезенке – малокровие. Во 2 опытной группе при осмотре большинства животных существенных изменений не наблюдалось, за исключением 1 крысы, у которой отмечались небольшие участки гиперемии в фундальной части желудка и умеренная спленомегалия. В 3 опытной группе у 40 % крыс наблюдалась гиперемия слизистой оболочки тонкого кишечника и слизистой оболочки желудка, также увеличение почечной лоханки и спленомегалия.

В течение всего опыта проводилось взвешивание лабораторных животных, данные представлены в таблице 16. В результате установлено, что в 4 опытной группе отмечалось снижение массы тела на протяжении всего опыта. Через 15 дней от начала затравки средняя масса тела крыс составила  $197,7 \pm 1,72$  г, а к концу опыта –  $193,3 \pm 2,27$  г. Таким образом, в этой группе выявлена отрицательная динамика массы, которая в процентном выражении снизилась к середине опыта на 2,4 %, по завершении на 4,6 %. Среди групп, которые получали лечение, наилучшие показатели прироста массы тела наблюдаются во 2 опытной группе. Разница с фоновыми показателями составляет на 15 день – 2,5 %, на 30 день – 4,9 %. В 1 и 3 опытных группах, в целом, также отмечается положительная динамика привесов. В 1 опытной

группе масса тела крыс увеличилась по отношению к фоновым данным на 1,2 % (через 15 дней) и на 2,4 % (через 30 дней), в 3 опытной группе – на 1,1 % и на 2,2 % соответственно.

Таблица 16 – 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 (интактные)	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 общего анализа крови выявлено, что у животных в 4 опытной группе отмечаются выраженные признаки анемии, на протяжении всего опыта (табл. 17).

На 15 день опыта у крыс в группе без лечения отмечается достоверное снижение эритроцитов по отношению к контрольной группе на 23,1 %, а к 30 дню опыта их число снизилось на 27,3 %. Гемоглобин у животных этой группы снизился в середине опыта на 11 %, а к концу на 9,2 %. Также отмечается снижение гематокрита: на 15 день опыта – на 27,2 %; к 30 дню – на 33,7 %. Кроме того, в 4 группе отмечается выраженная тромбоцитопения: в середине опыта количество тромбоцитов снизилось на 36,2 %; концу – на 29,6 %. Разница в количестве эритроцитов во 2 группе по сравнению с контролем составила на 15 день – 1,6 %, на 30 день – 3 %. Показатели гемоглобина и гематокрита существенно от контроля не отличались, однако отмечается незначительное уменьшение тромбоцитов к середине опыта на 8,9 %.

Таблица 17 – Влияние фибрина на показатели общего анализа крови крыс при интоксикации нитратом натрия ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы				
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 опытная	5 контроль
	15 день				
Лейкоформула, %: эозинофилы	1,37±0,23	1,34±0,28	1,40±0,29	1,34±0,27	1,32±0,29
палочкоядерные	1,0±0,44	1,0±0,36	1,80±0,29	1,0±0,37	1,42±0,24
сегментоядерные	32,0±0,85	31,5±1,05	29,30±1,44	31,0±0,84	32,30±0,61
лимфоциты	63,82±0,25	64,96±0,87	65,6±0,29	64,86±0,26	63,56±1,45
моноциты	1,81±0,03	1,2±0,05	1,9±0,01	1,8±0,07	1,4±0,08
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,5±0,17	7,8±0,07	7,4±0,09	6,1±0,19*	7,9±0,16
Гемоглобин, г/л	126,2±2,55	131,3±2,24	129,0±1,81	121,0±2,72	136,0±1,43
Гематокрит, %	28,1±0,33	31,1±0,22	27,6±0,28	22,6±0,15*	33,8±0,13
Лейкоциты, $10^9 /л$	8,2±0,61	9,6±0,83	8,5±0,29	7,9±0,54	8,9±0,68
Тромбоциты, $10^9 /л$	328,4±9,6*	347,4±11,1*	316,0±12,1	241,3±12,1**	381,3±9,8
	30 день				
Лейкоформула, %: эозинофилы	1,32±0,22	1,35±0,29	1,49±0,23	1,31±0,36	1,32±0,27
палочкоядерные	2,0±0,33	1,00±0,46	1,50±0,25	2,0±0,42	1,33±0,33
сегментоядерные	31,00±0,78	33,67±1,09	30,50±1,48	33,0±0,71	28,33±0,57
лимфоциты	64,68±0,27	62,98±0,77	64,50±0,37	62,60±0,27	67,69±1,52
моноциты	1,00±0,02	1,00±0,04	2,01±0,03	1,09±0,05	1,33±0,06
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,7±0,18	8,1±0,09	7,5±0,09	5,4±0,18*	7,4±0,06
Гемоглобин, г/л	127,9±2,71	135,8±2,38	131,0±2,15	119,1±2,83	131,1±1,14
Гематокрит, %	30,2±0,42	38,5±0,45	28,2±0,23	20,6±0,45**	34,2±0,23
Лейкоциты, $10^9 /л$	8,6±0,47	9,1±0,32	8,7±0,53	8,1±0,64	8,7±0,43
Тромбоциты, $10^9 /л$	345,3±10,2*	354,1±12,2	320,0±10,2*	226,6±11,3**	321,3±6,8

Примечание: различия достоверны (\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ) в сравнении с животными контрольной группы

В 1 и 3 опытных группах, в целом динамика была положительной, но разница с контрольной группой была выражена сильнее, чем во 2 группе. Количество эритроцитов в 1 опытной группе по отношению к контролю к 15 дню опыта снизилось на 5,4 %, а к 30 дню на 5,7 %, в 3 опытной группе разница составила 6,7 % и 7,1 % соответственно. Показатели гемоглобина и гематокрита оставались в пределах референсных значений.

Биохимическим исследованием крови выявлено, что нитратная интоксикация сопровождается значительными изменениями метаболического состояния организма и печени животных (таблица 18).

Таблица 18 – Влияние фибралина на биохимические показатели крыс при интоксикации нитратом натрия ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы				
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 опытная	5 контроль
	15 день				
ЩФ, Ед/л	218,4±6,4*	199,9±12,9**	215,4±6,4*	322,0±13,1**	149,2±6,7
АсАТ, Ед/л	28,8±2,24*	23,90±2,16**	27,4±2,24*	47,4±3,66**	18,8±2,35
АлАТ, Ед/л	82,2±2,58**	75,6±6,05*	81,8±5,76**	105,1±2,84**	65,4±2,50
Белок общий, г/л	65,7±1,18**	71,6±0,98*	67,6±1,18***	59,7±1,45*	76,2±0,84
Креатинин, мкмоль/л	82,3±6,13	68,4±4,72	81,1±6,13	117,4±3,51**	43,6±1,70
Мочевина, ммоль/л	8,7±0,74	8,2±0,69*	8,6±0,74	13,9±0,94	7,9±0,22
Глюкоза, ммоль/л	7,25±0,43	8,36±0,29	7,45±0,43	4,19±0,18	8,64±0,57
Триглицериды, ммоль/л	0,71±0,10	0,72±0,09	0,72±0,10	0,99±0,07	0,91±0,11
Холестерин, ммоль/л	1,53±0,14	1,20±0,08**	1,55±0,14	1,72±0,12	0,89±0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	8,3±0,43*	6,4±0,38***	8,4±0,43*	10,7±0,41	5,7±0,18
	30 день				
ЩФ, Ед/л	213,7±11,6**	194,8±18,7**	214,0±15,4**	325,7±11,6***	146,6±6,5
АсАТ, Ед/л	26,4±3,26**	23,3±2,01*	29,3±2,33**	51,8±3,26*	18,2±1,72
АлАТ, Ед/л	81,4±5,76**	72,8±5,86*	81,3±5,20***	110,2±2,58**	64,1±2,69
Белок общий, г/л	67,1±1,56*	70,8±1,54**	68,6±1,18***	57,1±1,56*	74,9±1,59
Креатинин, мкмоль/л	77,6±1,85**	66,1±4,31	78,2±4,84	87,6±1,85**	43,7±1,52
Мочевина, ммоль/л	8,8±0,89*	7,6±0,60**	8,7±0,74*	14,6±0,89**	7,7±0,18
Глюкоза, ммоль/л	7,15±0,19	8,09±0,47*	7,24±0,43*	4,05±0,19**	7,97±0,35
Триглицериды, ммоль/л	0,9±0,11	0,61±0,08*	0,89±0,10	1,11±0,11	0,89±0,08
Холестерин, ммоль/л	1,64±0,08	1,14±0,06*	1,62±0,11	1,80±0,08	1,06±0,07
Общий билирубин, мкмоль/л	8,9±0,50	5,9±0,37**	8,5±0,44*	11,3±0,50	5,6±0,35

Примечание: различия достоверны (\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$ ) в сравнении с животными контрольной группы

Введение крысам нитрата натрия привело к повышению активности аминотрансфераз. В 4 группе без лечения на 15 день опыта содержание АсАТ увеличилось в 2,5 раза, а к концу эксперимента разница с интактными животными составила 2,9 раз. Концентрация АлАТ в сравнении с данными, по-

лученными в контрольной группе крыс, к середине опыта увеличилась в 1,6 раза, а к концу – в 1,7 раза.

Фармакологическая протекция детоксикационной активности печени лабораторных животных фибралином при нитратной интоксикации была эффективной во всех опытных группах, поскольку на фоне затравки уровень гепатоиндикаторных ферментов, хотя и увеличился, был существенно ниже относительно крыс без лечения. Наиболее выраженные позитивные изменения зафиксированы во 2 группе, где разница по АсАТ с показателями интактного контроля составила на 15 день – 27,1 %, на 30 день – 28 %. Показатели АлАТ также были незначительно выше, чем у здоровых животных: к середине опыта на 15,6%; к концу опыта на 13,6 %. В 1 опытной группе концентрация АсАТ к середине опыта была выше, чем у здоровых животных на 40 %, а к концу опыта на 58,2 %. В содержании АлАТ прослеживалась аналогичная динамика: разница на 15 сутки наблюдений составила 24,4 %, а на 30 день исследований – 28,2 %. В 3 опытной группе концентрация АсАТ к середине опыта была выше, чем у здоровых животных на 45,7 %, а к концу опыта на 61 %. Разница по АлАТ на 15 сутки наблюдений составила 25,1 %, а на 30 день исследований – 26,8 %.

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 интактных животных на 15 день опыта его содержание было выше в 1,9 раза, а к концу эксперимента разница составила 1,7 раз. Во 2 опытной группе показатели хо-

лестерина были выше, чем в контроле, к 15 дню на 34 %, а к 30 дню на 7,5 %. Подобная картина свидетельствует о наличии холестатического синдрома, вызванного нарушением желчевыделительной функции печени и поражением желчных канальцев под действием токсиканта.

Введение нитрата натрия обусловило нарушение протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось снижением содержания общего белка у животных 4 группы на 27,6 % (1 период исследований) и на 32,9 % (2 период исследований) по отношению к здоровым крысам контрольной группы. Наиболее оптимальный уровень белкового обмена наблюдаются во 2 опытной группе, где показатели общего белка были ниже, чем в контроле к середине опыта только на 6 %, а к концу – на 5,5 %. В 1 и 3 опытных группах количество белка в сыворотке крови было ниже, чем в контроле к 15 дню на 13,7 % и 11,3 %, а к 30 дню исследований на 10,4 % и 8,4 %, соответственно.

В целом, полученные данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что интоксикация нитратом натрия приводит к повышению в крови лабораторных крыс уровня аминотрансфераз, свидетельствующее о повреждении гепатоцитов и выходу внутриклеточных субстанций в кровь. Данный процесс сопровождается внутripеченочным холестаазом и нарушением протеинсинтетической функции печени. Применение фибралина повышает детоксикационную активность печени лабораторных животных при нитратной интоксикации.

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. Антитоксическое и гепатопротекторное действие фибралина подтверждалось улучшением клинического статуса животных, положительной динамикой массы тела и оптимизацией показателей крови.

#### 4.4.2 Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе лабораторных животных

Экспериментальное моделирование хронического сочетанного микотоксикоза выполняли на нелинейных лабораторных крысах. Для этого 30 крыс-самцов со средней массой тела  $187,1 \pm 1,8$  г. разделили на 3 группы по 10 особей в каждой. В опытах использовались животные, прошедшие карантинный режим и не имеющие внешних признаков заболеваний. Для получения статистически достоверных результатов группы формировались по принципу парных аналогов.

Сущность метода воспроизведения сочетанного микотоксикоза состояла в том, что на протяжении 30 дней крысам 1 и 2 опытных групп скармливали корм (состоящий из пшеницы, овса и ячменя), естественным образом контаминированный микотоксинами (рис. 12). Животные 3 контрольной группы получали доброкачественные комбикорма, при этом во всех группах дополнительно скармливали яблоки и тыкву, поение осуществлялось вволю.



Рис. 12 – Корм, контаминированный плесневыми грибами



Предварительными лабораторными исследованиями корма с помощью иммуноферментного анализа было установлено, что концентрация Т-2 токсина в пробах составляла 0,165 мг/кг (превышение максимально допустимого уровня в 1,6 раза), зеараленона – 0,038 мг/кг и афлатоксина В1 – 0,001 мг/кг (табл. 19).

Таблица 19 – Концентрация грибов и микотоксинов в корме

Наименование показателя	Результаты	МДУ микотоксинов для животных, мг/кг
Афлатоксин В1, мг/кг	0,001	0,05
Т-2 токсин, мг/кг	0,165	0,1
Зеараленон, мг/кг	0,038	1,0
Количество спор грибов		
<i>Aspergillus flavus</i>		34000
<i>Penicillium</i>		–
<i>A. nidulans</i>		–
<i>A. niger</i>		–
<i>Fusarium sp.</i>		12000
<i>Mucor sp.</i>		20000
Дрожжеподобные грибы		–

Животным 1 опытной группы, получавших корм, контаминированный микотоксинами, дополнительно ежедневно скармливался фибралин, который задавался крысам индивидуально в виде гранул в дозе 1,5 грамма на животное. 2 опытная группа находилась без лечения и получала только токсичный корм, 3 группа была контрольной и состояла из здоровых интактных животных.

Эффективность защитного действия фибралина оценивали по выживаемости крыс, динамике массы тела, клиническим признакам, изменениям показателей крови, результатам патологоанатомического вскрытия и гистологического исследования.

Клинический контроль осуществлялся ежедневно по следующим критериям: общее состояние животных, особенности их поведения, интенсив-

ность и характер двигательной активности, состояние волосяного и кожного покровов, окраска видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители. Взвешивание животных приводили в динамике 3 раза (фоновое, на 15 и 30 день эксперимента).

Оценку эффективности препарата проводили по изменению биохимических показателей, наблюдающихся при поражениях печени, а именно: цитолиза – по активности в сыворотке аминотрансфераз; нарушения динамики желчи – по уровню щелочной фосфатазы, билирубина и холестерина. В крови также изучали уровень продуктов перекисного окисления липидов. Для этого образцы крови отбирали у 5 животных из каждой группы через 15 дней от начала опыта и через сутки после последнего применения фибралина.

Патологоанатомическое вскрытие и гистологическое исследование проводилось у 5 крыс из каждой группы по окончании опыта.

Проведенные исследования показали, что при скармливании кормов, загрязненных микотоксинами, у крыс 2 группы уже на 5 день эксперимента наблюдалось угнетение животных, снижение двигательной активности, усиление жажды при одновременном снижении аппетита, разжижение фекалий, взъерошенность и тусклость шерстного покрова, анемичность слизистых оболочек. На 21 день была отмечена гибель одного животного, труп которого подвергся патологоанатомическому вскрытию и взятию органов для гистологического исследования. У остальных крыс этой группы при клиническом осмотре выявлено сильное угнетение, отсутствие аппетита, истощение, снижение массы тела, шерстный покров взъерошен, слизистые анемичные, стул кашицеобразный с неприятным гнилостным запахом.

При вскрытии павшей крысы выявлена гиперплазия и гиперемия почек, а также участки некроза нефронов. Истончение слизистой оболочки кишечника, его содержимое темно-коричневого цвета. Также у животного наблюдалось увеличение печени с наличием участков желто-коричневого цвета.

При гистологическом исследовании отмечены участки токсической дистрофии печени и некроз.

У крыс 1 опытной группы, 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.

Гравиметрические исследования показали, что у крыс опытных групп в течение эксперимента регистрировалась потеря массы тела, результаты представлены на рисунке 13.

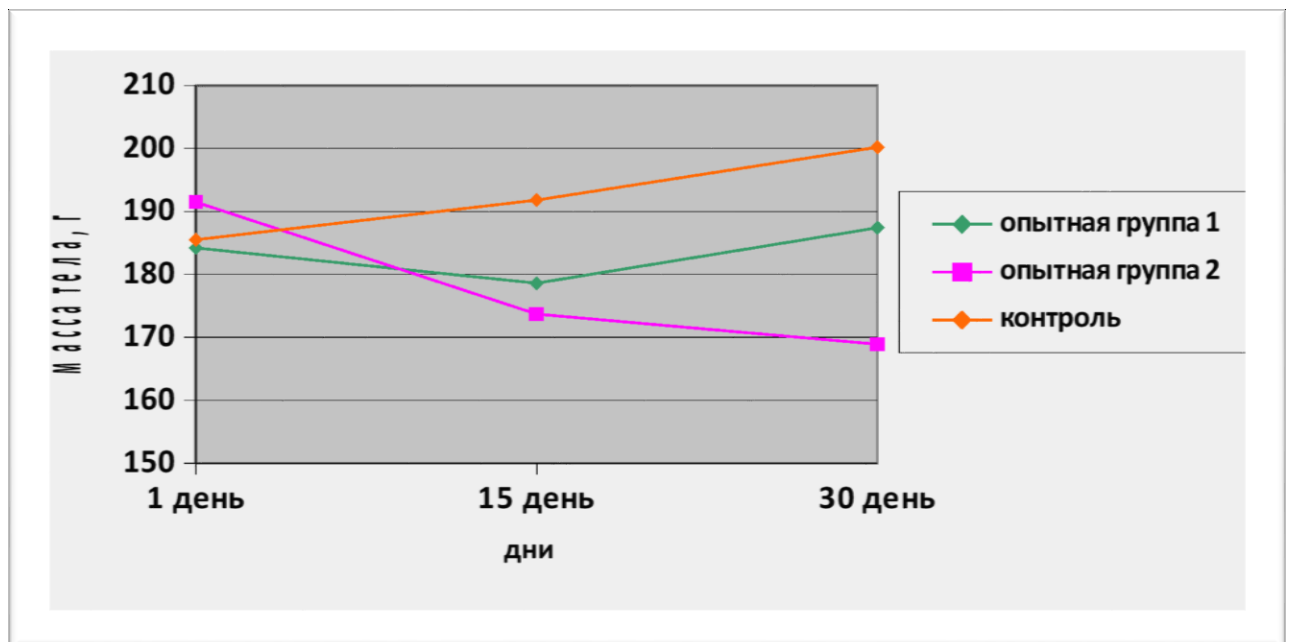


Рис. 13 – Влияние фибралина на динамику массы тела лабораторных крыс при экспериментальном микотоксикозе

В результате анализа этих данных установлено, что при попадании микотоксинов в организм животных на фоне применения превентивной терапии фибралином наблюдалось незначительное снижение массы тела крыс. В первый период опыта разница с фоновыми показателями составила 3,2 %, а к концу эксперимента уже зарегистрирована положительная динамика весовых характеристик с превышением начальной массы тела на 1,9 %.

Во 2 группе (без лечения) установлено постоянное снижение массы тела крыс с разницей на 15 день исследований – на 10,2 % и на 30 день – на 11,8 % [207].

При биохимическом исследовании крови установлено, что при поступлении в организм микотоксинов происходит значительное изменение биохимических показателей крови (табл. 20).

Таблица 20 – Влияние фибралина на биохимические показатели крови крыс при экспериментальном микотоксикозе ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	1 опытная (фибалин)		2 опытная (без лечения)		3 контрольная (интактные)	
	Дни опыта					
	15	30	15	30	15	30
АсАТ, Ед/л	96,0±5,7*	88,0±3,4*	113,3±3,7**	102,1±5,4**	77,6±4,3	81,7±2,6
АлАТ, Ед/л	87,3±3,4*	91,7±1,25*	126,3±7,2**	273,5±5,5***	61,4±5,8	64,5±4,1
ЩФ, Ед/л	316,7±10,6**	299,3±8,3*	383,0±6,3**	412,5±6,5**	192,0±4,4	212,7±8,5
Об. билирубин, мкмоль/л	6,9±0,11	6,4±0,10*	7,6±0,04	9,1±0,02*	6,2±0,08	6,1±0,11
Общий белок, г/л	64,9±0,47*	69,6±0,34*	62,9±1,06**	58,8±0,73**	69,9±0,51	76,7±0,16
Глюкоза, ммоль/л	7,3±0,39	8,1±0,18*	7,1±0,69*	5,9±0,42	8,7±0,31	9,4±0,87
Холестерин, ммоль/л	1,5±0,05*	1,6±0,01*	1,4±0,06	1,2±0,04	1,6±0,08	1,7±0,03

Примечание: различия достоверны (\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$ ) относительно контрольных животных 3 группы

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 с составила 24,8 %. Активность АлАТ увеличилась более значительно – на 15 сутки в 3,7 раза и на 30 сутки – в 2 раза по сравнению с данными, полученными в контрольной группе крыс.

Применение фибралина приводило к значительному ослаблению действия микотоксинов на печень, 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% ( $p \leq 0,01$ ), но при этом превысила значения, полученные в контрольной группе. 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 ( $p \leq 0,001$ ) относительно крыс 2 группы, но оставалось выше соответствующего показателя у интактных животных.

В показателях желчеобразования у животных, получавших фибралин, концентрация общего билирубина к середине эксперимента была выше, чем в контроле на 11,3 %, к концу опыта на 4,9 %, что свидетельствует о положительном воздействии препарата. Во 2 группе (без лечения) концентрация общего билирубина увеличивалась по отношению к контролю, как в середине, так и в конце опыта, причем на 30 день, показатели были выше. Разница показателей билирубина во 2 опытной группе и в контроле составила: в середине опыта 22,5 %, в конце опыта 37,7 % ( $p \leq 0,01$ ). Подобная ситуация прослеживается и в содержании холестерина, что подтверждается более низкой его концентрацией у крыс с лечением, относительно 2 группы с разницей на 33,3 % ( $p \leq 0,001$ ) в завершающий период исследований. Подобная биохимическая картина свидетельствует о наличии холестатического синдрома у животных, вызванного нарушением желчевыделительной функции печени и поражением желчных канальцев (внутрипеченочный холестаза).

Поступление микотоксинов в организм животных обусловило нарушение протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось снижением содержания общего белка во 2 группе на 30,4 % по отношению к здоровым крысам. Применение фибралина позволило минимизировать развитие белковых нарушений – разница в первой группе составила 10,2 %.

Полученные результаты биохимических исследований сыворотки крови крыс позволяют констатировать, что при поступлении в организм животных микотоксинов происходит повышение активности аминотрансфераз,

свидетельствующее о повреждении мембран гепатоцитов, а также гибели клеток печени под действием ксенобиотиков, приводящее к выходу внутриклеточных субстанций в кровь и лимфу. Данный процесс сопровождается внутрипеченочным холестазом и нарушением протеинсинтетической функции печени. Тогда как применение препарата фибралин улучшает параметры биохимических констант гомеостаза организма и функционального состояния печени подопытных крыс на фоне ассоциативного микотоксикоза.

При лабораторных исследованиях крови установлено, что поступление в организм животных микотоксинов в сочетании сопровождалось активизацией процессов перекисного окисления липидов (табл. 21).

Таблица 21 – 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 – без лечения

Анализируя эти данные видно, что интоксикация приводит к увеличению как первичных, так и вторичных продуктов свободно-радикального окисления, что наблюдается в обеих опытных группах. Однако концентрация ДК у животных 1 группы, получавших фибралин, к середине опыта была ни-

же значений этого же показателя во 2 группе на 39,1% ( $p \leq 0,05$ ), а к концу – на 76,2 % ( $p \leq 0,001$ ), но при этом превысила значения, полученные в контрольной группе. 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 % ( $p \leq 0,01$ ); разница в МДА на 15 сутки наблюдений составила 26,4 % и на 30 день исследований – 34,7% ( $p \leq 0,05$ ) [104].

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 выраженные патологические изменения во внутренних органах отмечаются во 2 опытной группе – без лечения. У этих животных печень была увеличена в размерах, дряблая, песочного цвета, местами просматриваются сероватого цвета участки некроза. В 1 опытной группе изменения были выражены слабее и характеризовались незначительными участками дегенеративных изменений в виде ограниченного просветления паренхимы. Цвет печени при этом имеет светло-коричневый оттенок. Изменения в макроскопической картине печени по группам представлены на рисунке 14.



А – Опытная группа 1  
(с лечением)

В – Опытная группа 2  
(без лечения)

С – 3 Контрольная  
группа (интактная)

Рис. 14 – Макроскопическая картина печени крыс при экспериментальном микотоксикозе

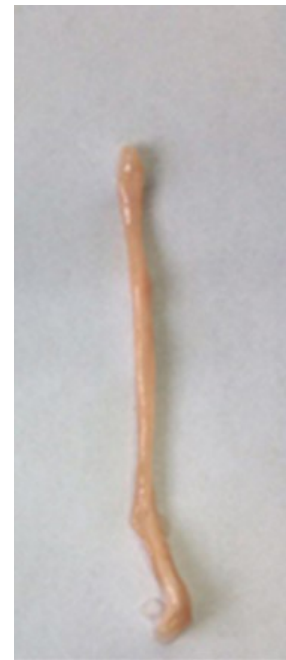
Патологоанатомические изменения в желудочно-кишечном тракте максимально были выражены также во 2 опытной группе и характеризовались истончением слизистой оболочки кишечника, множественными участками кровоизлияний на слизистой оболочке желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, а также геморрагическим экссудатом в просвете кишечника. Изменения в тонком кишечнике крыс по группам представлены на рисунке 15.



А – Опытная группа 1  
(с лечением)



В – Опытная группа 2  
(без лечения)



С – 3 Контрольная группа (интактная)

Рис. 15 – Макроскопическая картина тонкого отдела кишечника крыс при экспериментальном микотоксикозе

При вскрытии во 2 опытной группе у крыс отмечаются признаки спленомегалии, капсула селезенки при этом целостная, макроскопически без повреждений, в 1 опытной группе также отмечается незначительная спленомегалия.

В ткани легких у крыс, которые не получали лечения в паренхиме визуализируются участки кровоизлияний, а также наличие экссудата в просвете верхних дыхательных путей. В группе животных, получавших лечение фибралином, существенных изменений в легких не наблюдалось.



При осмотре мочевыделительной системы выявлено: в группе без лечения – кровоизлияния в ткани почек, гиперплазия, целостность капсулы при этом сохранена, корково-мозговое разграничение выражено слабо; в группе крыс, получавших фибралин, визуальных патологических изменений в почках не наблюдалось.

В целом, применение фибралина позволило в 1 опытной группе значительно ослабить проявления интоксикации – выраженные макроскопические изменения органов обнаруживались только у 30 % крыс, а во 2 опытной группе – у всех животных.

Что касается гистологического исследования, то патологические изменения наблюдались, как в первой, так и во второй подопытных группах. Однако у животных, получавших лечение, нарушения были выражены в меньшей степени и наблюдались у половины вскрытых крыс. В группе, где скормливался только корм с микотоксинами, патологические изменения были ярко выражены и отмечены у 100 % вскрытых крыс.

При гистологическом исследовании печени у крыс в группе без лечения в большинстве случаев выявлялся массивный прогрессирующий некроз тканей (рис. 16).

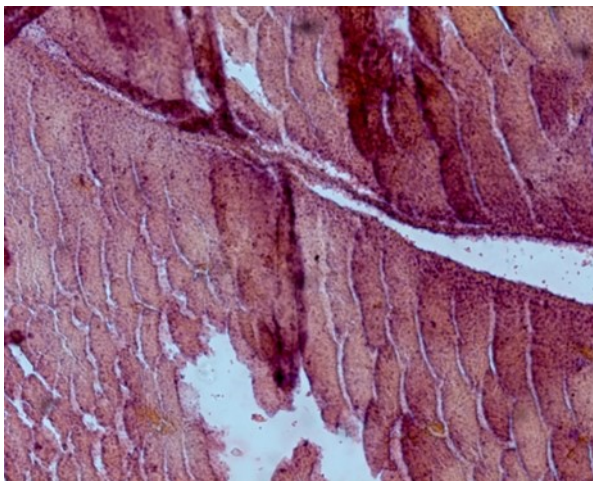


Рис. 16 – Ткань печени крысы  
в группе без лечения

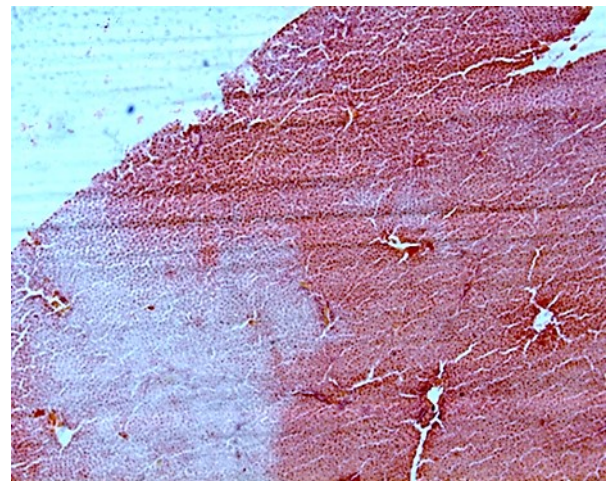


Рис. 17 – Ткань печени крысы в  
группе с применением фибралина

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В процесс были вовлечены большие участки паренхимы печени, балочное строение выражено слабо, видны очаги некроза гепатоцитов в виде безъядерной массы, ядра их в состоянии кариорексиса и кариолизиса, контуры клеточной стенки нечеткие. Отмечаются участки кровоизлияний в виде застойных скоплений крови в сосудах и межклеточном пространстве паренхимы печени. Некроз центрлобулярный, с распространением патологического процесса от центра к периферии. В гепатоцитах отмечается жировая дистрофия, которая характеризуется клетками, имеющими в цитоплазме включения жировых капель различного размера, частично или полностью смещающих остатки ядра к клеточной стенке. Имеются небольшие участки воспалительной реакции, представленные пролиферацией лимфоцитов.

В 1 опытной группе, в которой осуществляли лечение фибралином, у животных выявлялся субмассивный некроз печени (рис. 17). Дольковое строение было сохранено, клетки здоровой ткани имели четкие границы, выраженную балочную структуру, ядра расположены в центре клеток, цитоплазма однородная, клеточная стенка целостная. Однако выявлялись небольшие участки некроза, ядра гепатоцитов в состоянии кариопикноза и кариолизиса, граница между клетками нечеткая. Клетки печени на границе здоровой и поврежденной ткани в состоянии жировой дистрофии имели небольшие включения жировых капель. Воспалительная реакция выражена слабо.

Следовательно, в условиях токсического поражения печени, сопровождающегося значительными структурными повреждениями тканей, применение фибралина стимулирует процессы регенерации гепатоцитов [49].

У животных без лечения на 30 день при гистологических исследованиях отмечались пролиферация лимфоцитов в подслизистом слое тонкого отдела кишечника, свидетельствующая о воспалительной реакции, гиперемия и кровоизлияния на слизистой оболочке, структура ворсинок на отдельных участках нарушена, а местами ворсинки отсутствуют совсем (рис 18).

В 1 опытной группе (с лечением) патологические изменения были выражены в меньшей степени и характеризовались в основном пролиферацией лимфоцитов в подслизистом слое кишечника, на отдельных участках отмечается кровенаполненность сосудов, целостность ворсинок при этом сохранена (рис. 19).

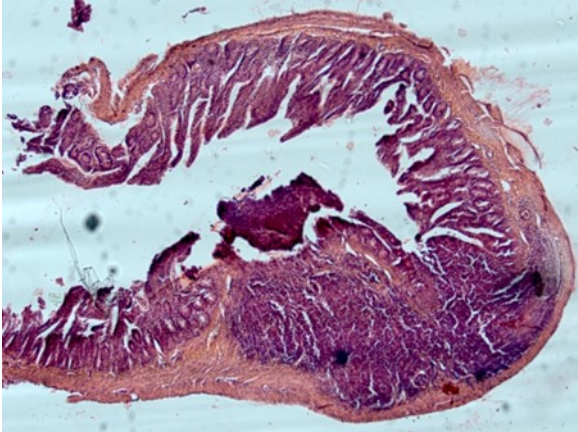


Рис. 18 – Кишечник крысы в группе без лечения

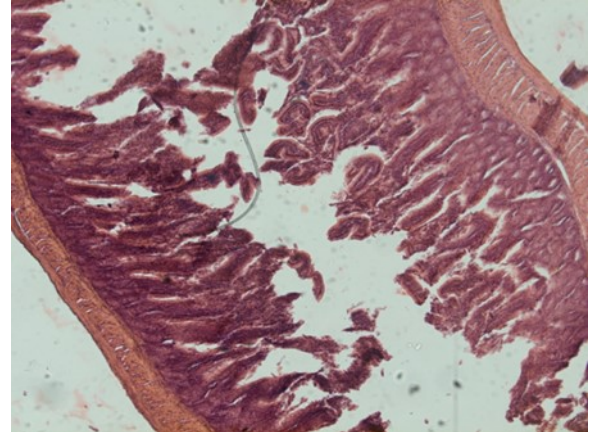


Рис. 19 – Кишечник крысы в группе с применением фибралина

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

Патологические изменения наблюдались и в сердечной мышце, выраженные ишемией кардиомиоцитов, нарушением поперечной исчерченности, местами отмечается кариорексис ядер мышечной ткани, множественные участки некробиоза. У животных с лечением нарушения в структуре органа не визуализировались (рис. 20 и 21).

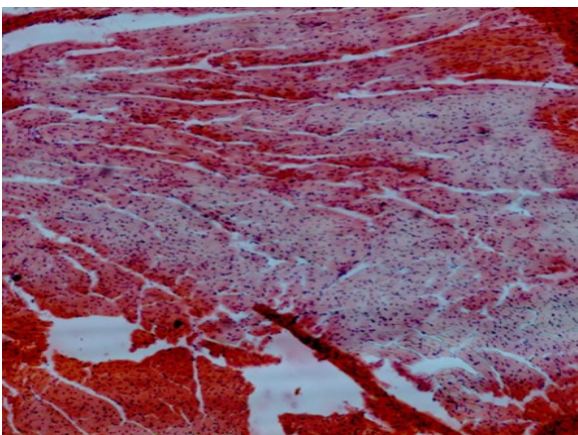


Рис. 20 – Сердце крысы в группе без лечения

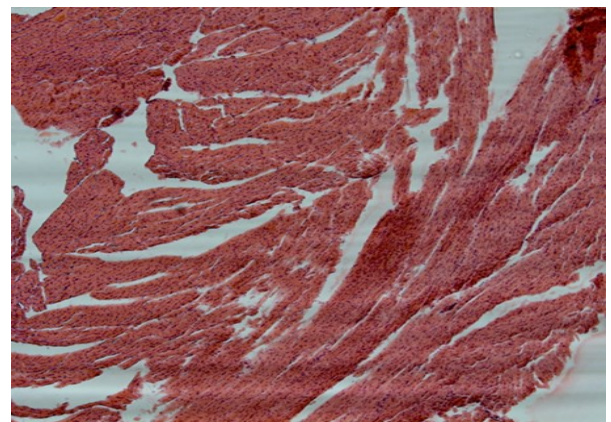


Рис. 21 – Сердце крысы в группе с применением фибралина

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В селезенке обеих групп наблюдались признаки пролиферации лимфоцитов, а в группе без лечения помимо воспалительной реакции отмечались очаговый некроз и кровенаполненность (рис. 22 и 23).

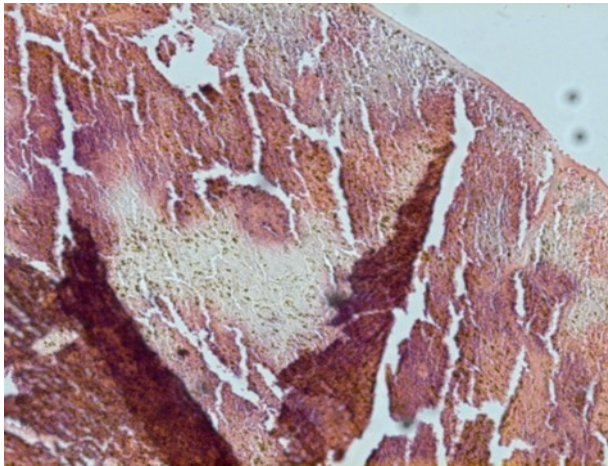


Рис. 22 – Селезенка крысы в группе без лечения

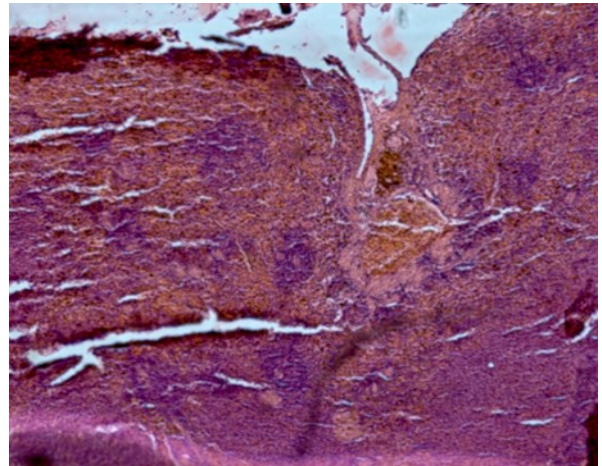


Рис. 23 – Селезенка крысы в группе с применением фибралина

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В ткани почек у животных без лечения, отмечается выраженная кровенаполненность органов и участки гидropической дистрофии. В опытной группе с применением фибралина, также имеются участки дистрофии, но выражены они в меньшей степени.

Таким образом, применение фибралина приводит к ослаблению действия микотоксинов на организм животных, что подтверждается снижением клинических проявлений интоксикации, положительной динамикой приростов массы тела и повышением выживаемости крыс в опыте. Кроме того, у животных отмечается улучшение биохимического гомеостаза организма, при оптимизации процессов липопероксидации и функционального состояния внутренних органов, что подтверждается биохимическим анализом крови и гистологическим исследованием. Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность применения препарата фибралин в качестве детоксиканта и гепатопротектора в ветеринарной медицине при токсикозах, обусловленных поступлением метаболитов плесневых грибов в организм животных.

#### 4.4.3 Изучение фармакологических свойств фибралина при экспериментальном микотоксикозе перепелов

Экспериментальное моделирование хронического микотоксикоза выполняли на перепелах мясной породы «Техасский фараон», в возрасте 55 дней с массой тела  $315,7 \pm 1,18$  г., разделенных на 4 группы, по 16 голов в каждой. В опытах использовалась птица, прошедшая карантинный режим и не имеющая внешних признаков заболеваний. Для получения статистически достоверных результатов группы формировались по принципу парных аналогов.

Сущность метода воспроизведения сочетанного микотоксикоза состояла в том, что на протяжении 30 дней птице 1, 2 и 3 опытных групп скармливался корм, естественным образом контаминированный микотоксинами. Концентрация Т-2 токсина в пробах составляла 0,095 мг/кг (МДУ 0,1 мг/кг), афлатоксина В1 – 0,019 мг/кг (МДУ 0,02 мг/кг), уровень токсинов по отдельности не превышал МДУ, но совместное их воздействие на организм в течение длительного времени обуславливает развития токсикоза. 4 группа служила интактным контролем.

Птице 1 опытной группы ежедневно *per os* применяли фибралин в виде гранул, смешанных с токсичным кормом, в дозе 2,5 г на голову. Птице 2 опытной группы фибралин применялся в дозе 3,1 г на голову, 3 группа получала только токсичный корм, 4 группа содержалась на основном рационе, получая доброкачественный комбикорм. Поение у всех птиц осуществлялось из автоматических поилок, в свободном доступе, содержание – в клеточных батареях.

За всеми перепелами вели клиническое наблюдение, на 15 и 30 день опыта осуществляли взвешивание, после чего из групп выводилось по 3 особи, у которых проводилось патологоанатомическое вскрытие и отбор органов для гистологического исследования. У 5 перепелов из каждой группы в эти периоды брали кровь для общего и биохимического анализов крови, в кото-

рой также определяли уровень продуктов перекисного окисления липидов. 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).

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 (рис. 24), выделение из носа и глаз серозных истечений, умеренное снижение аппетита. К 15 дню затравки 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 (рис. 25).



Рис. 24 – Сужение глазной щели у птицы в группе без лечения



Рис. 25 – Деформация и размягчение скорлупы яиц

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 %, а клинические признаки интоксикации (тусклость перьевого покрова, снижение яйценоскости и прироста массы тела) начали проявляться только к середине опыта. При этом к концу эксперимента применение фибралина способствовало значительному улучшению состояния птицы, так как внешние признаки интоксикации практически отсутствовали.

В группах с применением препарата у птицы отмечен прирост массы тела, при этом у перепелов без лечения на фоне развития микотоксикоза зарегистрирована отрицательная динамика массы тела (таблица 22).

Таблица 22 – Влияние фибралина на массу тела перепелов при экспериментальном микотоксикозе ( $M \pm m$ ;  $n=16$ )

Группы	Масса тела, г		
	Фоновая	на 15 день опыта	на 30 день опыта
1 опытная	315,2±1,26	323,8±1,09	334,1±1,18*
2 опытная	315,5±1,41	322,5±0,95	333,1±1,17*
3 опытная	315,1±1,18	298,7±1,76	282,0±0,93
4 контрольная	317,1±0,87	336,3±1,48	358,0±0,97

Примечание: \* – степень достоверности  $p \leq 0,05$  по отношению к группе без лечения

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 отмечено 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 окончании – 12,9 %.

Анализируя данные, представленные в таблице 23, установлено, что в середине опыта у птиц в 1 и 2 опытных группах отмечается умеренный лейкоцитоз, при этом количество лейкоцитов в 1 группе увеличилось на 16,4 %, в 2 группе – на 12,9 %.

по отношению к контролю, во 2 группе на 21,2 % соответственно. В 3 опытной группе, в которой не проводилось лечение, количество лейкоцитов увеличилось на 34,4 %.

Таблица 23 – Влияние фибралина гематологические показатели перепелов при сочетанном микотоксикозе ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Группы	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
	Через 15 дней			
1 опытная	$25,03 \pm 0,60$	$3,9 \pm 0,19^*$	$119,9 \pm 1,78$	$32,38 \pm 0,75$
2 опытная	$26,06 \pm 0,67$	$3,8 \pm 0,16$	$117,4 \pm 1,66$	$31,71 \pm 0,65$
3 опытная	$28,88 \pm 0,81$	$3,4 \pm 0,20$	$94,9 \pm 1,78^*$	$24,86 \pm 0,96^*$
4 контрольная	$21,49 \pm 0,86$	$4,9 \pm 0,16$	$120,1 \pm 1,65$	$32,41 \pm 1,21$
Через 30 дней				
1 опытная	$17,02 \pm 0,48$	$4,8 \pm 0,14$	$128,4 \pm 1,50$	$31,3 \pm 0,32$
2 опытная	$16,26 \pm 0,52$	$4,7 \pm 0,12$	$127,4 \pm 1,71$	$29,72 \pm 0,45$
3 опытная	$10,18 \pm 0,33^*$	$2,7 \pm 0,21^{**}$	$92,4 \pm 1,23^*$	$17,26 \pm 0,36^{**}$
4 контрольная	$18,54 \pm 0,72$	$4,9 \pm 0,13$	$129,2 \pm 1,35$	$33,1 \pm 1,34$

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

В середине опыта в опытных группах наблюдались признаки анемии, при этом количество эритроцитов в 1 опытной группе уменьшилось на 20,4 %, во 2 на – 22,4 % и в 3 – на 30,6 %. Показатели гемоглобина и гематокрита в 1 и 2 опытных группах существенно не изменились, а в 3 группе отмечено снижение гемоглобина на 20,9 % и гематокрита на 32,7 %.

К концу опыта у птиц 3 опытной группы лейкоцитоз сменился значительной лейкопенией – количество лейкоцитов снизилось на 44,9 % по отношению к контролю. В 1 и во 2 опытных группах показатели лейкоцитов улучшились, но их количество в 1 опытной группе было меньше чем в контроле на 8,1 %, во 2 опытной группе – на 11,8 % соответственно.

В 3 опытной группе отмечались прогрессирующие признаки анемии: слизистые оболочки анемичны; снижение по отношению к контролю количества эритроцитов – на 44,8 %; гемоглобина – на 28,3 %; гематокрита – на



47,8 %. При оценке показателей красной крови выявлено, что в 1 опытной группе количество эритроцитов было меньше чем в контрольной на 2 %, во 2 группе на 4 %. Концентрации гемоглобина и гематокрита в 1 и во 2 опытных группах существенно не отличались от контрольной группы [47].

При анализе биохимических показателей крови установлено, что наибольшие отклонения от нормы зарегистрированы в группе 3 – максимально к концу опыта (табл. 24).

Таблица 24 – Влияние фибралина биохимические показатели крови перепелов при экспериментальном микотоксикозе ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контрольная
	15 день			
АлАТ, Ед/л	18,8±0,80	20,4±0,49	24,9±1,24**	17,2±0,95
АсАТ, Ед/л	309,5±5,43	308,1±3,82	311,2±5,19*	308,1±2,16
Холестерин, ммоль/л	3,5±0,11	3,6±0,25	3,7±0,39	3,6±0,10
Триглицериды, ммоль/л	0,67±0,08	0,69±0,12	0,51±0,18	0,64±0,11
Глюкоза, ммоль/л	16,9±0,72	16,9 ±0,91	13,5±0,54*	17,9±0,96
Креатинин, мкмоль/л	37,5±0,95	33,6±1,01	24,4±0,65**	38,6±0,84
Мочевина, ммоль/л	3,2±0,22	3,3±0,32	3,5±0,24	3,1±0,21
Общий белок, г/л	28,7±1,37	27,8±0,87	22,0±0,83	29,4±1,38
Кальций, ммоль/л	2,3±0,12	2,1±0,17*	1,5±0,13**	2,5±0,18
Фосфор, ммоль/л	1,1±0,04	0,9±0,03	0,7±0,04	1,1±0,05
	30 день			
АлАТ, Ед/л	18,5±0,77	21,1±0,67*	27,6±1,30**	18,9±1,13
АсАТ, Ед/л	313,3±5,6	316,5±3,54	318,3±3,41*	311,1±2,46
Холестерин, ммоль/л	3,6±0,12	3,7±0,14	3,8±0,44*	3,6±0,09
Триглицериды, ммоль/л	0,72±0,14	0,69±0,18	0,48±0,09	0,62±0,13
Глюкоза, ммоль/л	17,5±0,95	16,2±0,96	12,9±0,41*	17,7±1,03
Креатинин, мкмоль/л	39,2±0,57	36,5±0,62	20,8±0,25***	39,3±0,46
Мочевина, ммоль/л	3,4±0,18	3,5±0,17	3,6±0,22	3,7±0,23
Общий белок, г/л	29,4±1,43	28,2±1,20	21,4±0,74	29,8±1,49
Кальций, ммоль/л	2,3±0,19	2,0±0,12*	1,4±0,16**	2,4±0,11
Фосфор, ммоль/л	1,1±0,06	1,0±0,02	0,8±0,06	1,1±0,07

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

Во всех опытных группах отмечается снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови по отношению к контролю, максимально в 3 опытной группе (без лечения), где уровень глюкозы в середине опыта снизился на 24,7 %, а к концу опыта на 27,2 %. В 1 опытной группе показатель глюкозы относительно интактной птицы был ниже к 15 дню опыта на 5,5 % и к 30 дню – на 0,3 %, во 2 опытной группе разница составила к середине опыта 5,6 %, к концу опыта 3,2 %.

Наблюдалось снижение концентрации креатинина в опытных группах по отношению к контролю: на 15 день опыта в 1 опытной группе – на 2,9 %, во 2 группе – на 12,8 % и в 3 опытной группе – на 36,7 %; к концу опыта наблюдается положительная динамика 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 15 дню опыта в 1 группе – на 7,1 %, во 2 группе – на 17,7 %, в 3 группе – на 39,9 %; 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, на 15 день опыта активность АлАТ в 1 опытной группе была выше на 8,7 %, а к 30 дню опыта на 1,8 %. Во 2 опытной группе уровень АлАТ был выше, чем в контроле 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 в контрольной группе – в середине опыта на 43,9 %, а концу опыта на 46,6 %. По-видимому, это связано с полиорганным воздействием токсинов 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.

При оценке протеинсинтетической функции печени установлено, что в 3 опытной группе (без лечения) отмечается снижение уровня общего белка по отношению к интактному контролю на протяжении всего опыта – к 15 дню на 25,1 %, а к концу опыта на 28,1 %. В 1 опытной группе отмечаются наилучшие показатели протеинового метаболизма, поскольку там уровень общего белка был ниже относительно интактной группы к середине опыта всего на 2,3 %, а к 30 дню на 1,3 %. Во 2 опытной группе уровень общего белка к 15 дню опыта был ниже по отношению к контрольной группе – на 5,4 %, а к 30 дню – на 5,3 %.

Развитие интоксикации у животных обычно сопровождается усилением процессов ПОЛ. Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов под воздействием микотоксинов может привести к накоплению в тканях множества различных видов свободных радикалов, как первичных, так и вторичных, возникающих в результате окислительной дегградации липидов. Эффективность купирования микотоксикоза под действием тестируемого препарата оценивали по ряду показателей крови, характеризующих интенсивность процессы перекисного окисления липидов (табл. 25):

*первичных продуктов ПОЛ* – диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов (КД), которые легко взаимодействуют с кислородом, образуя перекисные радикалы, обуславливающие дальнейшее развитие цепи перекисного окисления липидов;

*вторичных продуктов ПОЛ* – малонового диальдегида (МДА), концентрация этого метаболита в сыворотке крови отражает активность процессов перекисного окисления липидов в организме больного и служит маркёром степени эндогенной интоксикации;

*ферментной защиты АОЗ* – глутатионпероксидазы (ГПО), которая осуществляет детоксикацию во всех клетках, но особенно в печени, электро-

фильных ксенобиотиков почти всех классов, участвует во множестве антиоксидантных реакций:

*неферментного звена АОЗ* – каротина и витамина Е, которые являются эффективными «тушителями» синглетного кислорода, акцепторами анион-радикала кислорода и «перехватчиками» свободных радикалов.

Таблица 25 – Влияние фибралина концентрацию продуктов ПОЛ в крови перепелов при экспериментальном микотоксикозе ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контроль
	15 день			
ДК, ед. оп.пл./мг липидов	0,833±0,08*	0,842±0,07***	1,072±0,06**	0,682±0,03
КД, ед. оп.пл./мг липидов	0,821±0,04**	0,857±0,09*	1,051±0,05**	0,657±0,04
МДА, мкмоль/л	1,254±0,11	1,281±0,21	1,442±0,04***	1,173±0,06
	30 день			
ДК, ед. оп. пл./мг липидов	0,784±0,06*	0,831±0,03*	1,112±0,02***	0,698±0,05
КД, ед. оп. пл./мг липидов	0,763±0,05*	0,845±0,05*	1,136±0,03**	0,646±0,06
МДА, мкмоль/л	1,201±0,11	1,273 ±0,24*	1,613±0,07*	1,185±0,09

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

Анализируя данные таблицы видно, что в середине опыта повышение первичных и вторичных продуктов липопероксидации отмечается во всех опытных группах в сравнении с контролем, причем наибольшие показатели отмечаются в группе без лечения. Различия между здоровыми перепелами контрольной группы и птицей 3 опытной группы (без лечения) к середине опыта составили по ДК – 57,2 %, КД – 60 % и МДА – 22,9 %. Фармакологические свойства фибралина проявились в превентивном действии на развитие патологической генерации ПОЛ под влиянием микотоксинов. Так, разница между здоровой птицей 4 контрольной и 1 опытной группы (лечение фибралином в дозе 2,5 г на голову) составила: к середине опыта по ДК – 22 %, КД – 24, 9 % и МДА – 6,9 %. У перепелов 2 опытной группы (лечение фибралином в дозе 3,1 г на голову): к середине опыта по ДК – 23,4 %, КД – 30,4 % и МДА – 9,2 %. По окончанию опыта – на 30 день, наилучшие показатели отмечают-

ся в 1 опытной группе, где уровень продуктов ПОЛ ниже, чем в контроле ДК – на 12,3 %, КД – на 18,1 % и МДА – на 1,3 %. Во 2 опытной группе: ДК – на 22 %, КД – на 30,1 % и МДА – на 7,4 %. В группе без лечения показатели ПОЛ ухудшилась, поскольку к концу опыта разница между 3 опытной и контрольной группами составила: ДК – 59,3 %, КД – 75,8 % и МДА – 36,1 %

Анализируя данные таблицы 26 зарегистрировано, что 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 группы составила по каротину – 10,5 %, витамину Е – 20 % и ГПО – 17 %. Во 2 опытной группе разница между птицей в контроле составила по каротину – 15,7 %, витамину Е – 30 % и ГПО – 22,9 % [48].

Таблица 26 – 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, мкмольG- SH/л.мин.10 <sup>3</sup>	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)

В ходе проведенного исследования 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 (рис. 26).

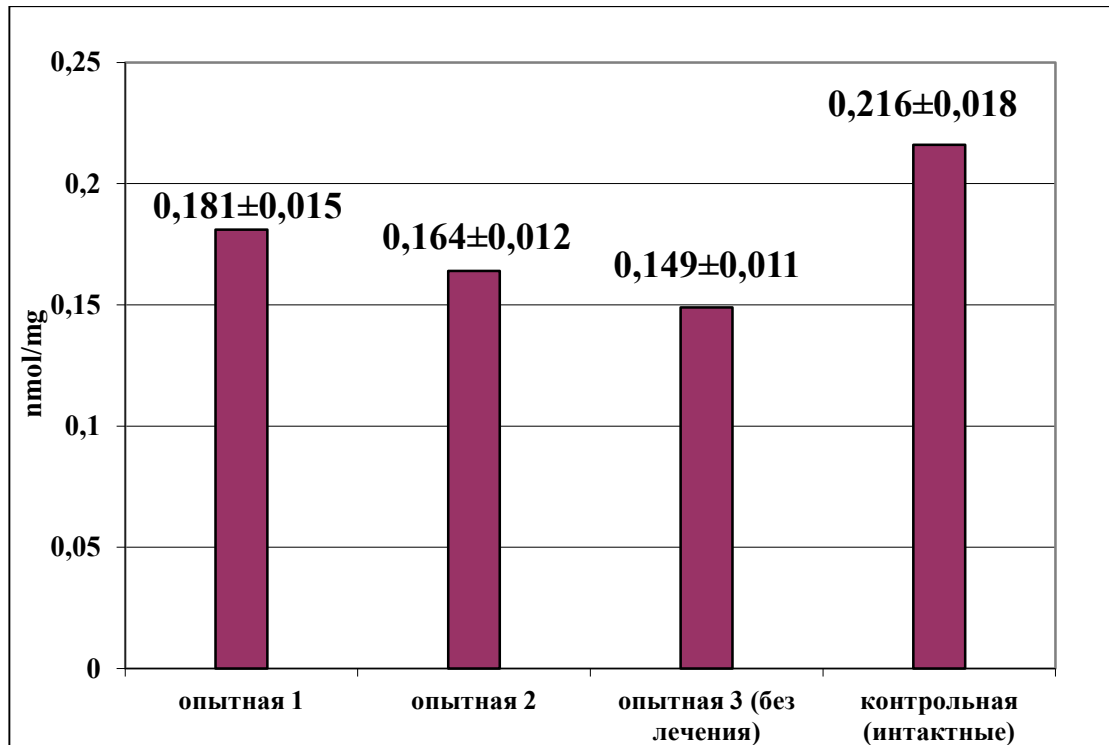


Рис. 26 – Влияние фибралина на концентрацию цитохрома P-450 в микросомах печени перепелов при сочетанном микотоксикозе

Следовательно, более высокое содержание цитохрома P-450 в микросомах печени перепелов, получавших антитоксический препарат, повышает способность их организма к детоксикации афлатоксина В1 и Т-2 токсина.

Таким образом, результаты опыта позволяют констатировать, что при интоксикации перепелов афлатоксином В1 и Т-2 токсином в течение 30 дней в организме птицы происходит значительная генерация продуктов липопероксидации, при этом изменения в показателях антиоксидантной защиты носят менее выраженный характер, что, возможно, свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях организма перепелов в условиях токсической нагрузки. При развитии микотоксикоза через месяц у птицы наблюдалось ингибирование активности цитохрома P-450, что обуславливает развитие эндогенной интоксикации и подавление антитоксической функции печени у перепелов.

Поскольку системы генерации свободных радикалов и антиоксидантной защиты в организме находятся в динамическом равновесии, то при его

нарушении у сельскохозяйственной птицы, получавшей контаминированные микотоксинами комбикорма, наблюдается состояние окислительного стресса, на фоне которого происходит угнетение активности ферментов антирадикальной защиты и ее неферментного звена, при накоплении большого количества гидроперекисных продуктов. В результате происходит дестабилизация биологических мембран, нарушение гомеостаза, оксигенации и трофики тканей, а также потенцирование различных цитопатогенных эффектов.

Применение препарата фибралин при сочетанном микотоксикозе повышает антиоксидантную защиту организма птицы, препятствует патологическому накоплению продуктов липопероксидации, оказывает протекторное действие на систему биотрансформации ксенобиотиков в печени птицы.

При патологоанатомическом вскрытии павшей птицы из 3 опытной группы установлено – истощение трупов, тусклость и взъерошенность перьевого покрова, отмечается значительное прощупывание киля птицы.

Печень увеличена в размере, на разрезе полнокровна, цвет серо-коричневый, с множественными участками кровоизлияний в паренхиме (рис. 27), желчный пузырь переполнен (рис. 28), содержимое кровянистого цвета с желтовато-зелеными хлопьями.



Рис. 27 – Увеличение печени у перепела из группы без лечения



Рис. 28 – Желчный пузырь переполнен у перепела из группы без лечения



Рис. 29 – Поражение тонкого и толстого отделов кишечника у перепела из группы без лечения

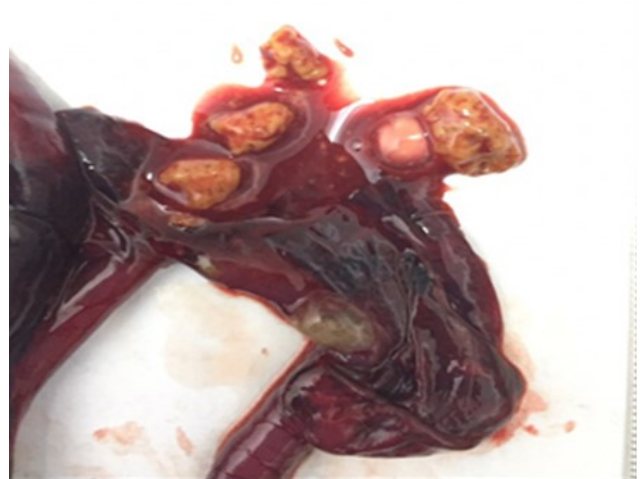


Рис. 30 – Геморрагический экссудат в слепой кишке у перепела из группы без лечения

Толстый и тонкий отделы кишечника увеличены в размере, при этом стенка их истощена, с множественными кровоизлияниями, полнокровная (рис. 29). При разрезе кишечника визуализируется обильное количество кровавистого экссудата, на поверхности слизистой оболочки множественные кровоизлияния (рис. 30). На поверхности перикарда отмечены участки кровоизлияний, почки с множественными кровоизлияниями. Селезенка увеличена в размерах, с участками кровоизлияний. В легких большое количество экссудата, слизистые верхних дыхательных путей и воздушных мешков гиперемированные. Отмечается кровоизлияния в легочной ткани (рис 31).



Рис. 31 – Легкие перепела из группы без лечения



Аналогичная картина внутренних органов при осмотре наблюдалась и при диагностическом забое исследуемых птиц в 3 группе на 30 день.

У птицы 1 и 2 опытных групп в середине опыта при вскрытии наблюдалось незначительное увеличение печени, цвет органа светло-коричневый, на капсуле небольшие участки кровоизлияний (рис. 32), при вскрытии кишечника на слизистой оболочке визуализировались мелкие точечные кровоизлияния, содержимое кишечника зеленоватого цвета с примесью крови (рис. 33). Других изменений макроскопически не отмечалось [174].

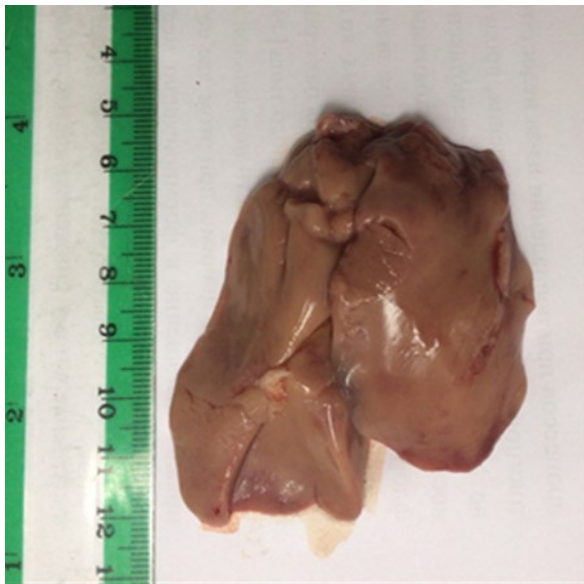


Рис. 32 – Печень перепела из 1 опытной группы



Рис. 33 – Тонкий и толстый отделы кишечника перепела из 1 опытной группы

К 30 дню эксперимента при вскрытии печень также была незначительно увеличена в размере, в кишечнике очаги кровоизлияний уменьшились. Других изменений органов при осмотре не наблюдалось.

При гистологическом исследовании внутренних органов у птиц изменения наблюдались во всех опытных группах. Наиболее существенные нарушения структуры органов отмечались в конце опыта у перепелов из группы без лечения.

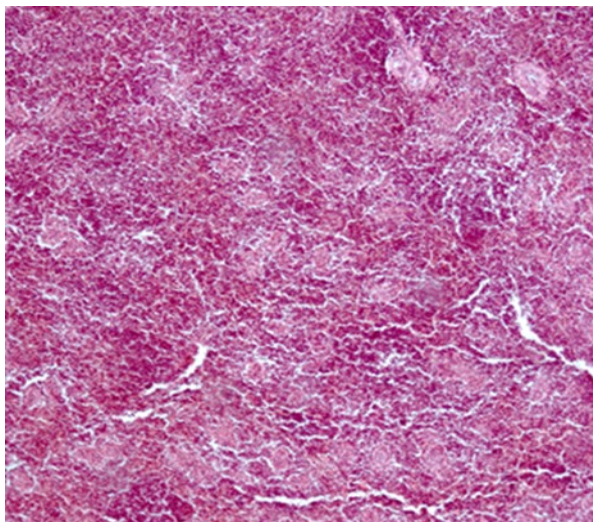


Рис. 34 – Селезенка перепела  
из 1 опытной группы  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

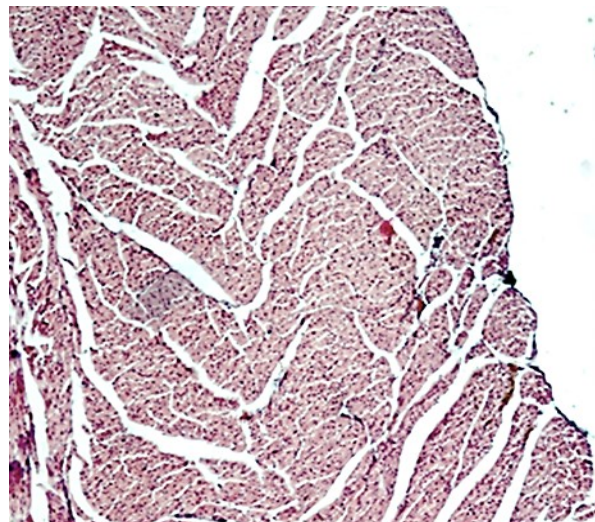


Рис. 35 – Сердце перепела  
из 1 опытной группы  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

У перепелов 1 опытной группы на 15 день отмечалось следующее: в ткани селезенки патологий не выявлено, структура клеток сохранена, кровоизлияния отсутствуют (рис. 34). В ткани сердца патологий не выявлено, четкая граница между кардиомиоцитами, структура клеток сохранена (рис. 35).

В железистом желудке структура сохранена, ворсинки целостные, признаки кровоизлияний отсутствуют. В ткани печени обнаружены небольшие участки жировой дистрофии, характеризующиеся отложением капелек жира в цитоплазме гепатоцитов. В ткани легких у одной птицы были обнаружены признаки бронхопневмонии, выражены участки лимфоидной пролиферации клеток, вдоль подслизистого слоя бронхиол.

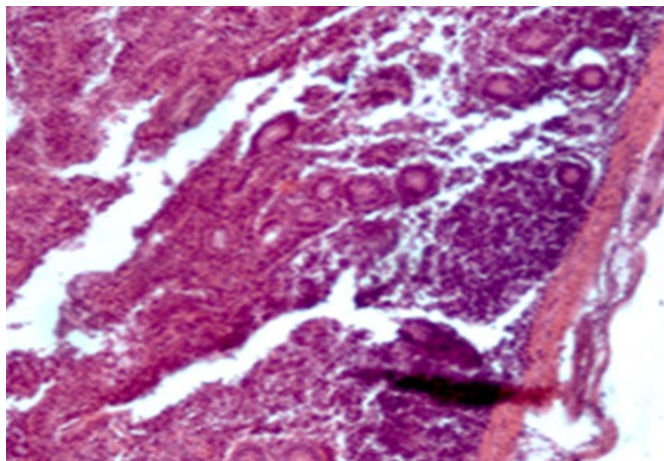


Рис. 36 – Тонкий кишечник перепела из 1 опытной группы  
Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

У обследованных птиц в тонком отделе кишечника наблюдалось утолщение подслизистого слоя, лимфоидная пролиферация и кровенаполненность сосудов, структура ворсинок нарушена, что характерно для энтерита (рис. 36).

При гистологическом исследовании во 2 группе на 15 день отмечалось: в селезенке – пролиферация лимфоцитов, свидетельствующая о воспалительной реакции. В ткани сердца патологий не выявлено. В ткани печени обнаружены участки с нарушением архитектоники, а также признаки зернистой дистрофии печени (рис. 37). В мышечном желудке отмечаются признаки кровоизлияний, местами нарушения целостности ворсинок. В тонком отделе кишечника наблюдается лимфоидная пролиферация клеток, кровоизлияния в подслизистый слой, структура ворсинок нарушена – признаки энтерита (рис. 38).

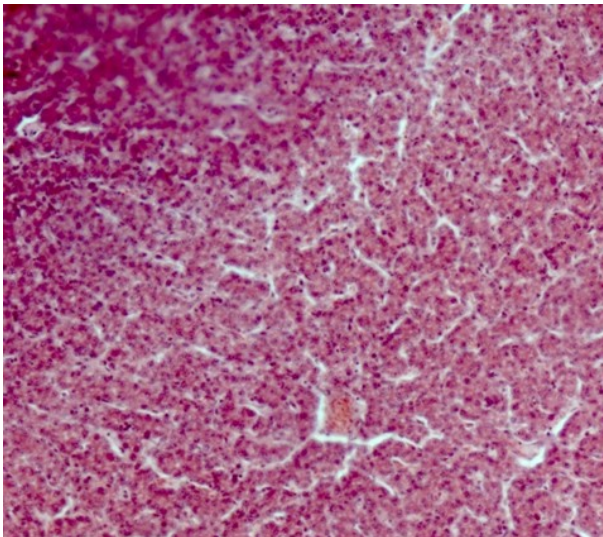


Рис. 37 – Печень перепела из 2 опытной группы

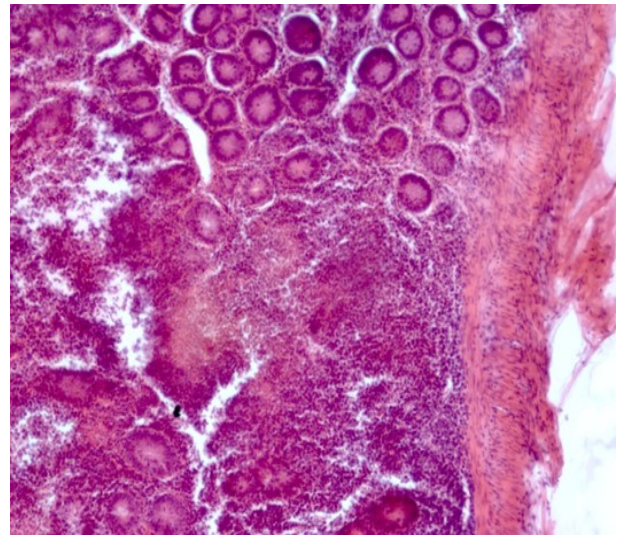


Рис. 38 – Тонкий отдел кишечника перепела из 2 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

При гистологическом исследовании внутренних органов 3 опытной группы от павших птиц было обнаружено – в ткани мышечного желудка очаги некроза и участки лимфоидной пролиферации, а также множественные кровоизлияния на слизистой оболочке (рис. 39). В тонком отделе кишечника наблюдаются выраженные участки слизистой оболочки с отсутствием ворсинок, кровенаполненность сосудов, истончение подслизистого слоя, местами некроз эпителиоцитов (рис. 40).

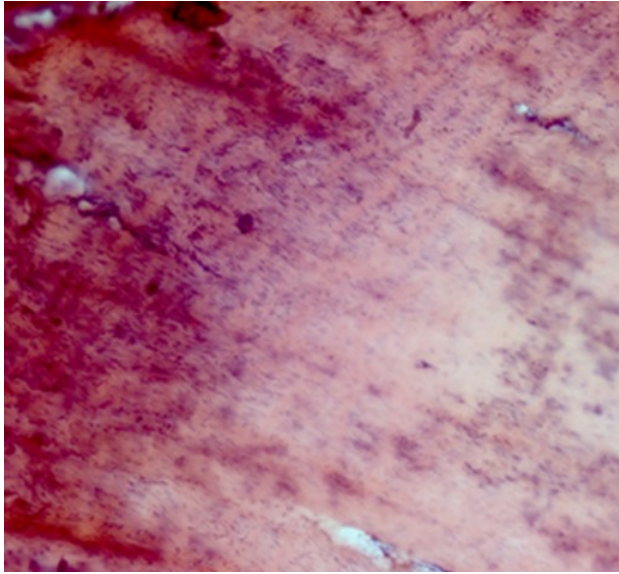


Рис. 39 – Мышечный желудок перепела из 3 опытной группы

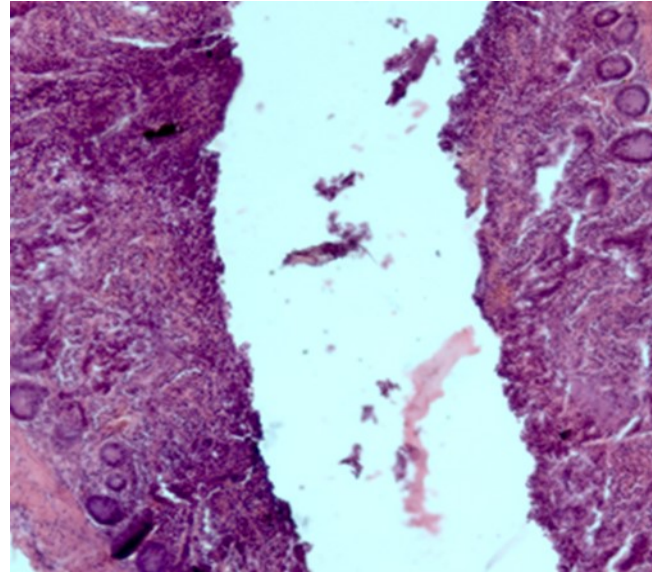


Рис. 40 – Тонкий отдел кишечника перепела из 3 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В ткани легкого в просвете альвеол наблюдается экссудат из нейтрофильных лейкоцитов и инфильтрация ими стенок некоторых бронхов, имеются очаги легочной ткани, заполненные отечной жидкостью с примесью эритроцитов и слущенных альвеолоцитов – признаки бронхопневмонии. В ткани селезенки – структура органа нарушена, кровенаполненность красной пульпы, лимфоидная пролиферация (рис. 41).

В ткани печени визуализируются ацидофильные мелкие включения в цитоплазме гепатоцитов, отмечаются признаки зернистой дистрофии печени, сосуды кровенаполнены, балочная структура нарушена, местами присутствует некроз ткани (рис. 42).

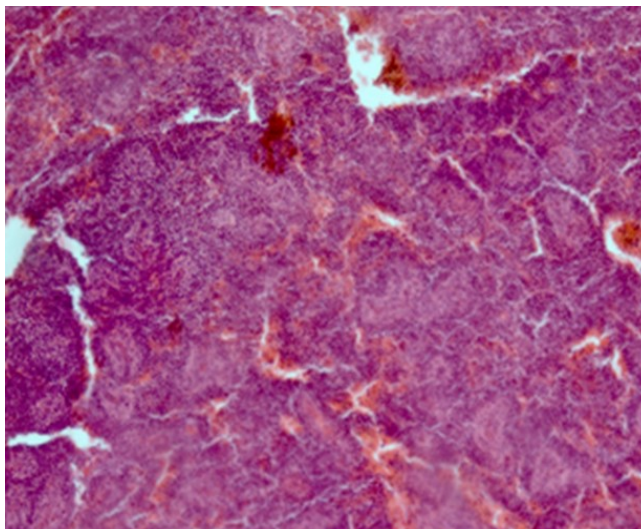


Рис. 41 – Селезенка перепела  
из 3 опытной группы

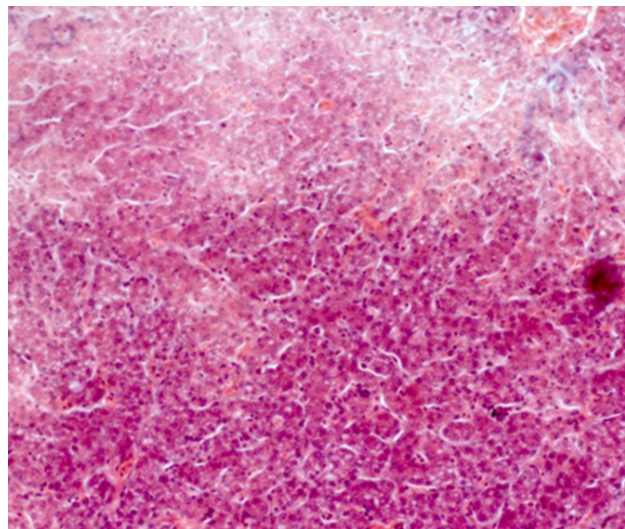


Рис. 42 – Печень перепела  
из 3 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

К концу опыта в 1 и во 2 опытных группах отмечались регенеративные изменения во внутренних органах. Это подтверждается восстановлением ба-лочной структуры печени, уменьшением участков зернистой и жировой дис-трофии печени (рис. 43), уменьшением кровоизлияний в печени, слизистой оболочке железистого желудка и кишечника. Лимфоидная пролиферация при этом в этих органах сохранена.

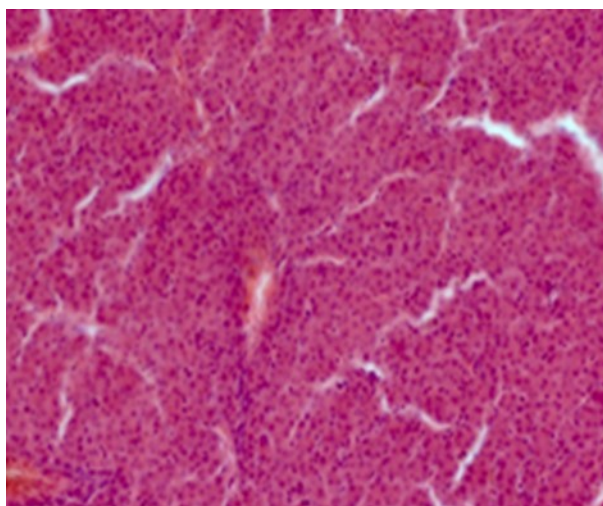


Рис. 43 – Печень перепела  
в 1 опытной группе

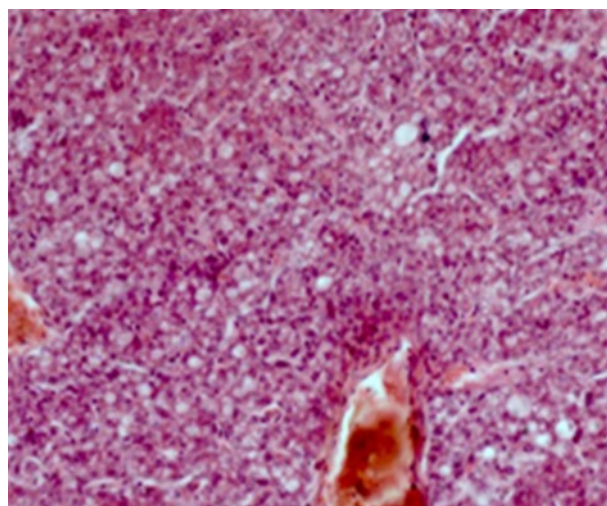


Рис. 44 – Печень перепела  
в 3 опытной группе без лечения

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В легких отмечаются застойные явления в кровеносных сосудах, признаки бронхопневмонии. У птиц к концу опыта в структуре печени дольковое строение в целом сохранено, клетки здоровой ткани имели четкие границы, выраженную балочную структуру. Однако в структуре печени птицы 2 группы имеются небольшие участки зернистой дистрофии, цитоплазма печеночных клеток мутная, богата белковыми включениями, балочная структура в этих участках выражена слабее, чем у перепелов в 1 опытной группе.

На 30 день опыта в 3 группе при гистологическом исследовании патологические изменения были еще более выраженными – балочное строение печени визуализируется слабо, видны очаги некроза гепатоцитов в виде безъядерной массы, их ядра в состоянии кариолизиса, контуры клеточной стенки нечеткие. Отмечаются участки кровоизлияний в виде застойных скоплений крови в сосудах – кровенаполненность. В оставшейся живой ткани отмечается жировая дистрофия, которая характеризуется клетками, имеющими в цитоплазме включения жировых капель различного размера, частично или полностью смещающих остатки ядра к периферии клетки. Имеются участки воспалительной реакции, представленные лимфоидной пролиферацией вокруг сосудов (рис. 44).

В тонком отделе кишечника отмечаются признаки истончения слизистой оболочки, ворсинки отсутствуют, структура органа нарушена, имеются обширные участки кровоизлияний в слизистом и подслизистом слоях, застойные явления в кровеносных сосудах. В просвете кишечника обильная инфильтрация геморрагическим экссудатом, значительная лимфоидная пролиферация в подслизистом слое тонкого отдела кишечника.

В железистом желудке отмечается лимфоидная пролиферация клеток. В мышечном желудке видны очаги некроза ткани. В ткани селезенки видны участки лимфоидной пролиферации, кровенаполненность. В ткани легких обширные участки кровоизлияний, лимфоидной пролиферации-признаки бронхопневмонии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что 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 при сочетанных микотоксикозах составила 2,5 г на голову, что эквивалентно 7,9 г/кг массы тела птицы. [51].

#### 4.5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРАЛИНА ПРИ МИКОТОКСИКОЗЕ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Научно-хозяйственный опыт по изучению терапевтической эффективности фибралина проводили на цыплятах-бройлерах 18-дневного возраста в количестве 440 голов со средней массой тела  $665,1 \pm 4,5$  г., в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района Краснодарского края. В течение 5 дней в хозяйстве отмечался падеж поголовья, который начался в период перевода цыплят со стартового на ростовое кормление – в возрасте 14 дней. Лабораторными исследованиями комбикорма (рост) было установлено, что в нем присутствуют микотоксины: Т-2 токсин – 0,016 мг/кг; зеараленон – 0,018 мг/кг; афлатоксин В1 – 0,002 мг/кг. Концентрация микотоксинов по отдельности не превышала МДУ, но их сочетанное воздействие на организм птицы обуславливало развитие микотоксикоза. Иммуноферментный анализ кормов на наличие микотоксинов проводился на анализаторе «Stat fax 2600» с использованием тест-систем для непрямого твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа ЗАО «Фарматех». Дифференциальные диагнозы (гельминтозы, протозоозы, сальмонеллез, пастереллез и др.) были исключены путем бактериологического и вирусологического исследования тушек, копрологического исследования, а также на основании гельминтоовоскопического вскрытия птицы.

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 АтоксБио Плюс в дозе 1,5 кг на тонну корма; 3 контрольная – состояла из 40 оставшихся бройлеров и лечение не получала. Период применения препаратов составлял 10 дней.

За всей птицей в течение опыта вели клиническое наблюдение, в начале и в конце осуществляли взвешивание, павшие цыплята подвергались патологоанатомическому вскрытию. На 1 и на 10 дни опыта, из групп отбира-



лись по 10 цыплят, у которых брали кровь для общего и биохимического анализов.

Критериями эффективности лечения являлись сохранность, клинический статус, аппетит, двигательная активность, результаты биохимического и общего анализа крови, а также прирост массы тела птицы.

В результате проведенных исследований установлено, что в 1 опытной группе (с применением фибралина) за весь период проведения 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).

При патологоанатомическом вскрытии павшей птицы установлены следующие изменения: трупы анемичны; на слизистой оболочке желудка визуализируются точечные кровоизлияния; печень увеличена в размере, с участками кровоизлияний на капсуле; желчный пузырь не переполнен, содержимое пузыря зеленовато-коричневого цвета; селезенка увеличена в размере, ее поверхность гладкая, целостность не нарушена; в просвете тонкого отдела кишечника наблюдается экссудация, содержимое водянистое, на слизистой оболочке имеются множественные точечные кровоизлияния; слепые отростки кишечника увеличены в размере, с зеленоватым содержимым, слизистая оболочка гиперемированна; почки не увеличены, целостность их не нарушена.

Гибель птиц в 1 и во 2 опытных группах, скорее всего, связана с начальным этапом лечения, так как цыплята были уже ослаблены, и имели плохой аппетит. В дальнейшем, по мере оказываемой терапии состояние птицы значительно улучшилось, это подтверждается результатами биохимического и общего анализов крови, повышением аппетита, а также увеличением сохранности поголовья и приростом массы тела.

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 % (табл. 27).

Таблица 27 – Динамика массы тела цыплят-бройлеров при лечении микотоксикоза

Группы	Масса тела, г	
	1 день	10 день
1 опытная	664,9±4,26	1204,9±11,3
2 опытная	665,4±4,41	1192,5±12,9
3 контрольная	664,8±4,18	1040,7±10,7

Анализируя результаты общего анализа крови установлено, что в начале опыта у птиц всех групп содержание лейкоцитов регистрировалось близко к верхней границе нормы (табл. 28).

Таблица 28 – Динамика гематологических показателей у цыплят-бройлеров при лечении микотоксикоза ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группы	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
	1 день			
1 группа	38,3±1,60	3,1±0,19	91,9±1,78	39,3±0,75
2 группа	37,1±1,27	3,2±0,16	93,4±1,66	38,7±0,65
3 группа	36,5±1,81	3,3±0,20	90,3±2,78	38,8±0,96
	10 день			
1 группа	30,9±1,34*	3,7±0,28	108,5±1,82**	42,8±0,54
2 группа	31,1±0,75**	3,6±0,14	104,2±1,54	40,1±0,47
3 группа	39,8±0,96	2,9±0,22*	84,1±2,08	37,3±0,81

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

К концу опыта в 3 контрольной группе число лейкоцитов увеличилось на 9,1 % и составило  $39,8 \pm 0,96 \cdot 10^9/\text{л}$ , а в 1 и 2 опытных группах отмечалось снижение их концентрации на 19,3 % и на 16,2 % соответственно. Кроме того, в группе птиц без терапии наблюдалось прогрессирующее снижение эритроцитов и гемоглобина по отношению к первоначальному уровню – на 12,1 % и

6,7 %. В 1 и 2 опытных группах цыплят-бройлеров отмечалась положительная динамика с увеличением по отношению к первоначальным данным: эритроцитов на 19,4 % и 12,5 %; гемоглобина на 8,1 % и 11,6 %.

При лабораторных исследованиях крови установлено, что терапия микотоксикоза антитоксическими препаратами сопровождалось положительными изменениями в биохимическом профиле птицы с приоритетом по ряду показателей у цыплят 1 опытной группы (табл. 29).

Таблица 29 – 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

В уровне гепатоиндикаторных ферментов у птицы в начале опыта зафиксировано повышение аланинаминотрансферазы относительно рефе-

ренсных значений, при этом активность аспаратаминотрансферазы регистрировалась на уровне верхней границы нормы, что свидетельствует о легкой степени развития цитолитического синдрома в печени, обусловленного воздействием данного сочетания и концентрации микотоксинов.

Антитоксическая терапия в опытных группах оказала положительное действие на структурное и функциональное состояние печени, что подтвердилось снижением уровня трансфераз 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 микотоксикоза, 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 холестериневом 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 ( $2,46 \pm 0,09$  ммоль/л), при достоверной разнице от начальных данных в 33,7 % ( $p \leq 0,01$ ). Проведенное лечение способствовало оптимизации концентрации холестерина 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 кон-

трольных цыплят гипопроteinемия стала более выраженной со снижением уровня общего белка на 5,9 % к концу опыта.

Также в 3 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.

Фармакологическое влияние фибралина на протеиновый обмен обусловлено не только улучшением белоксинтезирующей функции печени под влиянием гепатопротекторного компонента препарата, но и поступлением в организм птицы белков свекловичного жома, представленных лизином, аргинином, лейцином, фенилаланином, треонином, валином, метионином и цистином.

Также именно с минеральным составом свекловичного жома, в котором много кальция, калия, натрия, магния, железа, марганца, меди и кобальта мы связываем изменения в кальциево-фосфорном обмене у птицы при лечении микотоксикоза. При фоновых исследованиях в крови цыплят уровень общего кальция регистрировался на нижней границе нормы – в среднем  $2,1 \pm 0,09$  ммоль/л. При применении фибралина к концу опыта у птицы 1 опытной группы содержание кальция увеличилось до  $2,3 \pm 0,06$  ммоль/л, что соответствует параметрам нормы. В других группах значимых изменений в показателях минерального обмена не установлено.

Таким образом, результаты опыта 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 биохимической и морфологической картины крови, повышению сохранности поголовья и интенсивности приростов массы тела.

## 5. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРАЛИНА

Расчет экономической эффективности был проведен по результатам использования фибралина для лечения токсикозов у цыплят-бройлеров в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района, Краснодарского края. При расчетах использовали методические рекомендации «Экономическая эффективность применения современных средств в животноводстве, птицеводстве и звероводстве» (2010).

Экономическая эффективность (Эр) применения препарата представляет собой отношение экономического эффекта (Ээ) к ветеринарным затратам (Зв). Для определения экономических показателей сравнение проводилось между 2 группами птицы, у которых подтвердился микотоксикоз. Первая группа получала фибрлин, контрольная группа лечения не получала.

Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий отражает разность между стоимостью продукции – мясо, в результате применения цыплятам фибралина и затратами на их осуществление.

Этот показатель рассчитывается по формуле:

$$\text{Ээ} = \text{Дс} - \text{Зв}, \text{ где:}$$

Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения фибралина, руб.;

Зв – ветеринарные затраты, руб.

Стоимость продукции, полученной дополнительно, рассчитывают по формуле:

$$\text{Дс} = \text{А} \times \text{Ц} \times (\text{Впо} - \text{Впб}), \text{ где:}$$

Впо – количество продукции, полученной от птицы опытной группы (в расчете на одного цыпленка-бройлера), руб.;

Впб – количество продукции, полученной от от птицы опытной группы (в расчете на одного цыпленка-бройлера), руб.;

А – количество птицы в группе, голов;

Ц – цена реализации единицы продукции, руб.

Ветеринарные затраты (Зв) представляют собой совокупность всех расходов, связанных с проведением ветеринарных мероприятий, и определяются по формуле:

$$Зв = Зм + Зот + Оот, \text{ где:}$$

Зм – материальные затраты (стоимость применяемых препаратов), руб.;

Зот – затраты на оплату труда, руб.;

Оот – отчисления от оплаты труда, руб.

За период исследований в опытной группе было израсходовано 9,9 кг фибралина (990 г на 300 кг корма в день – на 200 голов, опыт длился 10 дней).

Стоимость 1 кг препарата составила 40,0 рублей.

Итого:  $40,0 \times 9,9 \text{ кг} = 396 \text{ рублей}$ .

Таким образом, материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда составили:

$$Зв = 396 + 16785,0 = 17181,0 \text{ руб.};$$

где  $16785 = Зот + Оот$ ;

Стоимость мяса, полученного дополнительно за счет применения фибралина, составила:

$$Дс = 200 \times 80 \times (96,3 - 83,2) = 209600 \text{ рублей};$$

Экономический эффект от применения препарата составил:

$$Ээ = 209600 - 17181 = 192419 \text{ рубля.}$$

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат равна:

$$Эр = 209600 : 17181 = 12,2 \text{ руб.};$$

Таким образом, экономический эффект от применения препарата фибралин при лечении микотоксикоза у цыплят-бройлеров составил 12,2 руб. на один рубль затрат.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития АПК значительный вклад в продовольственное обеспечение населения России вносит динамично развивающаяся отрасль – промышленное птицеводство. Ограничивающим фактором увеличения производства продукции птицеводства является загрязнение кормов токсичными компонентами различного генеза.

В последние десятилетия отмечено ухудшение микотоксикологической ситуации в мире, во многих странах наблюдается возрастание числа регистрируемых случаев микотоксикозов животных, даже были описаны новые формы, например, фузариотоксикозов. В нашей стране также отмечена нарастающая динамика поражения зерновых культур микотоксинами, наиболее выраженная в Краснодарском, Ставропольском, Алтайском и Приморском краях, Ростовской и Саратовской областях (Миршниченко П.В., Шантыз А.Х. с соавт., 2016; Гулюшин С.Ю., 2016; Вракин В.Ф., 2004; Дорожкин В.И. с соавт., 2017; Коцаев А.Г., 2013).

При чрезмерном применении азотных удобрений с целью увеличения урожайности злаковых и бобовых культур с возникает риск нитрат- и нитритных отравлений сельскохозяйственной птицы и избыточного накопления этих токсикантов в мясе и куриных яйцах (Забашта Н.Н., Головки Е.Н., 2014).

В связи с чем, расширение спектра фармакологических препаратов, характеризующихся высокой эффективностью при токсикозах птицы, и обладающих гепатопротекторным и антиоксидантным действием, является актуальным направлением ветеринарной науки, что и определило направленность диссертационной работы, а также выбор подходов при разработке препарата фибралин, изучении его токсикологических параметров и фармакологических свойств.

Фибралин – это комплексный препарат, обладающий антитоксическим и гепатопротекторным действием, включающий растительные волокна, фос-



фолипиды и тиосульфат натрия. Эссенциальные фосфолипиды представлены рапсовым лецитином, а растительные волокна обработанным свекловичным жомом. На 100 г препарата приходится: растительных волокон – 70 %; лецитина – 19 %; тиосульфата натрия – 11 %. Предварительно биофармацевтическим скринингом на *Paramecium caudatum* было определено наиболее эффективное соотношение компонентов разрабатываемого препарата.

По внешнему виду фибралин представляет собой гранулы светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом. Установленный срок годности препарата составляет 12 месяцев.

При изучении острой токсичности фибралина образец препарата задавали животным индивидуально внутрь в виде водной взвеси, с помощью полиэтиленового зонда и шприца. Для возможности принудительного введения *per os* навеску образца разводили дистиллированной водой до объема 5,0 мл – для крыс и 6,5 мл – для перепелов. С учетом этого дозировка фибралина на животное составила – для крыс 2,1 г и для перепелов 2,5 г, что эквивалентно 8900 и 7900 мг/кг массы тела соответственно. В результате проведенных исследований установлено, что по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» фибралин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности).

Результаты токсикологических исследований при длительном применении фибралина лабораторным крысам и перепелам в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально испытанной в остром опыте, свидетельствуют о его хорошей переносимости на фоне улучшения физиологического состояния животных и птицы, что подтверждалось интенсивностью приростов и динамикой биохимических показателей крови.

Длительное применение фибралина беременным животным не оказывает эмбриотоксического и тератогенного эффекта, кроме того препарат не проявляет местно-раздражающего и алергизирующего действия.

Ветеринарно-санитарной экспертизой установлено, что длительное применение фибралина перепелам в дозе 7,5 г/кг массы тела не изменяет ка-

чества и вкусовых показателей мяса. Поэтому мясо птиц может использоваться в пищу без предварительной выдержки после отмены фибралина.

Применение фибралина повышает детоксикационную активность печени лабораторных животных при экспериментальной нитратной интоксикации. Наилучшая эффективность отмечалась группе, где доза фибралина составила 1,5 г на крысу или 7,5 г/ кг массы тела. Антитоксическое и гепатопротекторное действие фибралина проявлялось улучшением клинического статуса животных, положительной динамикой массы тела и оптимизацией показателей крови.

При изучении фармакологических свойств фибралина на модели экспериментального микотоксикоза, воспроизведенного на лабораторных животных и перепелах, его введение в дозах – 1,5 г на крысу, 2,5 г и 3,1 г на птицу обуславливало снижение клинических признаков интоксикации и накопление продуктов свободно-радикального окисления, при этом зарегистрирована положительная динамика приростов массы тела и повышение показателей сохранности. Кроме того, у крыс и перепелов отмечено улучшение биохимического гомеостаза организма и функционального состояния внутренних органов, что подтверждается результатами биохимического анализа крови и гистологическими исследованиями.

Полученные результаты исследований позволяют констатировать, что при интоксикации перепелов афлатоксином В1 и Т-2 токсином в течение 30 дней в организме птицы происходит значительная генерация продуктов липопероксидации, при этом изменения в показателях антиоксидантной защиты носят менее выраженный характер, что, возможно, свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях организма перепелов в условиях токсической нагрузки. При развитии микотоксикоза у птицы через месяц наблюдалось ингибирование активности цитохрома Р-450, что обуславливает развитие эндогенной интоксикации и подавление антитоксической функции печени у перепелов. Поскольку системы генерации свободных радикалов и ан-

тиоксидантной защиты в организме находятся в динамическом равновесии, то при их нарушении у сельскохозяйственной птицы, получавшей контаминированные микотоксинами комбикорма, наблюдается состояние окислительного стресса, на фоне которого происходит угнетение активности ферментов антирадикальной защиты и ее неферментного звена, при накоплении большего количества гидроперекисных продуктов. В результате происходит дестабилизация биологических мембран, нарушение гомеостаза, оксигенации и трофики тканей, а также потенцирование различных цитопатогенных эффектов. Применение препарата фибралин при сочетанном микотоксикозе повышает антиоксидантную защиту организма птицы, препятствует патологическому накоплению продуктов липопероксидации, оказывает протекторное действие на систему биотрансформации ксенобиотиков в печени птицы.

Научно-хозяйственный опыт по изучению терапевтической эффективности фибралина проводили на цыплятах-бройлерах 18-дневного возраста, в количестве 440 голов, со средней массой тела  $665,1 \pm 4,5$  г. В течение 10 дней в 1 опытной группе применяли фибралин в дозе 3 кг на тонну корма, 2 опытная группа получала препарат сравнения АтоксБио Плюс в дозе 1,5 кг на тонну корма, 3 группа была контрольной. Установлено, 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 приводит к снижению клинических признаков интоксикации, нормализации биохимической и морфологической картины крови, повышению сохранности поголовья и интенсивности приростов массы тела.

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

С учетом проведенных исследований ветеринарной практике предложен новый препарат фибралин, обладающий антитоксическим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

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).

Фармакологическое влияние фибралина обусловлено эффектами его составляющих – растительными волокнами жома свекловичного, фосфолипидами рапсового лецитина и тиосульфатом натрия.

Растительные волокна способствуют ускоренному выведению из организма различных чужеродных веществ, содержащихся в кормах, включая канцерогены и различные экзо- и эндотоксины, а также продуктов неполного переваривания пищевых веществ. Волокнисто-капиллярное строение балластных веществ делает их натуральными энтеросорбентами. Растительные волокна оказывают нормализующее влияние на моторную функцию желчевыводящих путей, стимулируя процессы выведения желчи и препятствуя развитию застойных явлений в гепатобилиарной системе. Благодаря абсорбционной способности, растительные волокна адсорбируют на себе или растворяют токсины, тем самым уменьшая опасность контакта ксенобиотиков со слизистой оболочкой кишечника, выраженность интоксикационного синдрома и воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки. Растительные волокна уменьшают уровень свободного аммиака, образующегося в процессе гниения или брожения содержащегося в пище. Поскольку растительные волокна не всасываются в кишечнике, они быстро выводятся с каловыми массами из организма, причем одновременно эвакуируются и сорбированные ими соединения. Пищевые волокна увеличивают синтез кишечными бактериями витаминов В1, В2, В6, РР, фолиевой кислоты. Таким образом, пищевые во-

локна нормализуют углеводный и жировой обмены в организме, способствуют нормальному витаминному обмену. На пищевых волокнах развивается полезная кишечная микрофлора, использующая их для своей жизнедеятельности. Нормальная микрофлора кишечника способствует повышению иммунитета организма, синтезирует витамины группы В, аминокислоты и эссенциальные жирные кислоты. Пектины подавляют жизнедеятельность патогенной микрофлоры, которая усиливает процессы гниения и брожения в кишечнике (Лукьяненко М.В., Молотилин Ю.И., Тамова М.Ю., 2005; Корнен Н.Н., Викторова Е.П., Евдокимова О.В., 2015; Ипатова Л.Г., 2011; Gibson G.R.; Roberfroid, M.R., 2015).

Фосфолипиды – главный липидный компонент клеточных мембран, обеспечивают текучие и пластические свойства мембран клеток и клеточных органоидов, участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина, являются донорами фосфатных радикалов и используются в качестве таковых в химических реакциях в различных тканях. В качестве компонентов мембраны фосфолипиды избирательно проницаемы, что означает, что только определенные молекулы могут проходить через них, чтобы войти или выйти из клетки. Молекулы, растворяющиеся в жире, могут легко проходить сквозь него, а молекулы, растворяющиеся в воде – нет. Кислород, углекислый газ и мочевины – это некоторые молекулы, которые могут легко проходить через клеточную мембрану. Большие молекулы, такие как глюкоза или ионы, такие как натрий и калий, не могут легко проходить через них. Это помогает поддерживать правильную работу внутреннего состава клетки, обеспечивая постоянство внутренней среды. Фосфолипиды могут расщепляться в клетке и использоваться для получения энергии. Их также можно разделить на более мелкие молекулы, называемые хемокинами, которые регулируют различные виды деятельности клетки, такие как выработка определенных белков и миграция клеток в разные области тела. В фармацевтике фосфолипиды используются как часть систем доставки лекарств, то есть систем, которые помогают транспортировать ле-

карство по всему телу к той области, на которую оно должно воздействовать (Корнен Н.Н., Калманович С.А. и др., 2017; Кунц Э., Гундерманн К., Шнайдер Э., 2014; Томилина С.А., Малявина В.В., Сампиев А.М., 2007).

Натрия тиосульфат – комплексообразующее средство, антидот, применяется в составе комплексной терапии при иных отравлениях, оказывая противовоспалительное и детоксикационное действие. Тиосульфат натрия хорошо связывает токсины и тяжелые металлы за счет присутствия в его составе сильного восстановителя – молекул серы, которые взаимодействуют с отравляющими веществами, образуя нетоксические комплексы. Противотоксическое действие объясняется еще и тем, что сера повышает плотность цитоплазматической мембраны, а это снижает проникновение внутрь клеток молекул токсических веществ с неизбежным уменьшением негативных изменений во внутриклеточном метаболизме. Кроме того, натрия тиосульфат действует как слабительное, усиливает перистальтику кишечника, вызывая разжижение и увеличение объема его содержимого, тем самым, ускоряя процесс выведения шлаков из организма и восстанавливая нарушенные функции органов. При этом замедляется процесс всасывания ядовитых веществ через слизистую оболочку кишечника и задерживается их поступление в кровь (Буряков Н.П., Родионов Г.В., Попова И.В., 2005; Прибытько С.П., 1997; Синицын В.А., Шайкин В.И., 2002; Hocum B.T., White J.R., Heck J.W., Thirumaran R.K., 2016; Bestervelt L.L., 1995; Kaluzhsky L.A., Gnedenko O.V., Gilep A.A., 2014).

Таким образом, проведенные исследования позволили разработать препарат фибралин и получить данные о его фармако-токсикологических свойствах. Совокупный анализ полученных результатов дает основание рекомендовать применение фибралина при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы, для улучшения ее клинического состояния, повышения сохранности, мясной и яичной продуктивности.

## 7. 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 эффектив-

ная 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 гепатоиндикаторных 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 наблюдалось 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.



## **8. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

Ветеринарной практике предложен новый препарат фибралин, обладающий антитоксическим, гепатопротекторным и антиоксидантным 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).

## 9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Е.Ф. Метаболические изменения в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии крыс при черепно-мозговой травме и их фармакоррекция / Е.Ф. Агаджанян., Е.Ф.Нурманбетова, П.Д.Шабанов и соавт. // Механизмы функционирования висцеральных систем. – СПб. 2005. – С. 18-19.
2. Алексахин Р.М. Актуальные задачи в исследовании миграции радионуклидов в системе почва –растение. / Р.М. Алексахин // Тяжелые металлы и радионуклиды в агроэкосистемах. –М. –2004. – С.12-17
3. Алексеев Ф.Ф. Промышленное птицеводство / Ф.Ф. Алексеев, М.А. Асриян // М.: Агропромиздат, 2009. –544 с.
4. Алиев И.М. Влияние добавок в корм биомассы слизистых бацилл на рост и развитие цыплят / И.М. Алиев // Клинико-биохимические исследования, профилактика и лечение незаразных болезней животных. – Омск, 2014. – С. 38-42.
5. Антипов В.А Влияние каротина микробиологического на воспроизводительную функцию коров / В.А. Антипов, А.Н. Турченко., А.В. Чашин., Е.В. Кузьмина., Д.Н. Уразаев // В сборнике: Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию ГУ Краснодарской НИВС: в 2-х томах. – 2001. – С. 8-9.
6. Антипов В.А. Профилактическая эффективность кормового препарата карвит при хронических микотоксикозах свиней / В.А. Антипов, Васильев В.Ф., Манукало С.А. // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. – № 2. – С. 109-110.
7. Антипов В.А. Перспективы применения природных алюмосиликатных минералов в ветеринарии / В.А. Антипов, М.П. Семенов, А.С. Фонтанецкий, Л.А. Матюшевский // Ветеринария. – 2007. – № 8. – С. 54-57.

8. Аргунов М.Н. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии / М.Н. Аргунов // Воронеж. – 1998. – 24 с.
9. Безотходные технологии пищевых производств / Е.И. Лебедев // М. – Пищепромиздат. – 2002. – 352 с.
10. Безуглый В.П. Роль пестицидов в развитии неспецифических заболеваний в условиях жаркого климата. В кн: Гигиенические и биологические аспекты применения пестицидов в условиях Средней Азии и Казахстана. / В.П. Безуглый, Л.К. Баида, Н.З. Горская // Душанбе, Известия. – 2008. – С. 254-256.
11. Бельченко Л.А. Адаптация человека и животных к гипоксии различного происхождения / Л.А. Бельченко // Соросовский образовательный журнал. – М. – 2001. – Т. 7. № 7. – С. 33-39.
12. Бессарабов Б. Ф. Микотоксикозы: диагностика и борьба / Б.Ф. Бессарабов // Животноводство России. – 2014. – № 6. – С. 17-19.
13. Бессарабов Б.Ф. Незаразные болезни птиц / Б.Ф. Бессарабов // М.: КолосС. – 2007. – 140 с.
14. Бирюкова С. В. Физиологическое состояние и биохимические показатели цыплят-бройлеров, потреблявших детоксиканты / С. В. Бирюкова., Т. И. Бокова // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2008. – № 9. – С. 54-55.
15. Блюгер А.Ф. Практическая гепатология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий – Рига: Звайгзне. – 2004. – 405 с.
16. Бочкарева И.И. Взаимодействие селеносодержащих препаратов и тяжелых металлов в организме птицы / И.И. Бочкарева, Т.И. Бокова, К.Я. Мотовилов // Сиб. вестн. с.-х. науки. – 2009; N 1. – С. 50-56.
17. Брылин А.П. Влияние микотоксинов на эпизоотическое благополучие, иммунитет и производство экологически безопасной продукции птицеводства / А.П. Брылин // Птицеводство. – 2019. – №5. – С. 57-64.

18. Бугаенко, И.Ф. Общая технология отрасли: Научные основы технологии сахара: Учебник для студентов вузов / И.Ф. Бугаенко, В.И. Тужилкин. – Ч.1 – СПб.: ГИОРД. – 2007 – 512 с.
19. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А.О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 16–18.
20. Бузлама В.С. Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма у животных / В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, Н.П. Мещеряков, Т.Е. Рогачева // ГНУ ВНИВИПФиТ. – 2014. – 36 с.
21. Буренков П.Т. Влияние скармливания соевого фосфатидного концентрата на использование и синтез липидов в организме мясных цыплят / П.Т. Буренков // Повышение продуктивности с.-х. животных в Приморском крае. Уссурийск. – 2010. – С. 67-72.
22. Буркин А.А. Методология мониторинговых исследований в оценке риска возникновения острых и хронических микотоксикозов / А.А. Буркин Г.П. Кононенко // 3-й съезд токсикологов России: Тезисы докладов, Москва. – 2008. – С. 71-73.
23. Бурков П.В. Изучение влияния модифицированных цитотоксинов «Геприм для кур» на морфологические характеристики печени / П.В. Бурков, П.Н. Щербаков, Н.П. Щербаков // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – № 12 (122). – С. 108-113.
24. Буров С.В. Особенности белкового обмена у свиней и цыплят-бройлеров при скармливании гаприна в условиях эксперимента на субхроническую токсичность / С.В. Буров // Тезисы докладов. – М. – 2001. – С. 10-14.
25. Буряков Н. П. Влияние разного уровня тиосульфата натрия на переваримость питательных веществ рациона телок / Н. П. Буряков, Г. В. Родионов, И. В. Попова // Сб. трудов ВСХИЗО -агропромышленному комплексу. – М. – 2005. – С. 91-93.

26. Буряков Н.П. Биохимические показатели крови коров, получавших рационы с тиосульфатом натрия и нитратом калия / Н.П. Буряков В.В. Маслов // Доклады Республиканской конференции: Проблема нитратов в животноводстве и ветеринарии (17-20 сентября 1990 г.). – Киев: Изд. УСХА. – 1990. – С. 44-45.
27. Василевич Ф.И. Эффективность применения белковых гидролизатов птице / Василевич Ф.И., Бачинская В.М., Дельцов А.А. // Ветеринария. – 2019.– № 8. – С. 8-11.
28. Васильева Т.Б. Зависимость между уровнем свинца в рационе цыплят-бройлеров, показателями метаболизма и качеством продукции / Т.Б. Васильева // Повышение качества продуктов животноводства. Киев. – 2003. – С. 20-21.
29. Викторова Е.П. Исследование функциональных и технологических свойств пищевых добавок из вторичных растительных ресурсов для создания продуктов здорового питания / Е.П. Викторова, Т.А. Шахрай, Н.Н. Корнен, М.В. Лукьяненко и соавт. // Научные труды Северо-Кавказского федерального научного центра садоводства, виноградарства, виноделия. – 2018. – Т. 14. – С. 201-209
30. Винокуров В.И. Профилактика нарушений липидного обмена у кур-несшек / В.И. Винокуров, Л.И. Войтов, Н.М. Федорова // Биологически активные вещества в профилактике и лечении незаразных болезней животных. Воронеж. – 2018. – С. 18-22.
31. Владимиров В.Л. Определение тяжелых металлов и металлоидов в животноводческой продукции. / В.Л. Владимиров // Зоотехния. –2015. –№ 11. –С. 22-24
32. Вожская А.М. Кислородтранспортные свойства крови при острой нитритной метгемоглобинемии / А. М. Вожская, Н. И. Попова, С. В. Сладкова. // Пат. Физиология. – М: 2011. – №2. – С. 33-35.

33. Воскобойников В.А. О классификации пищевых волокон / В.А. Воскобойников, И.А. Типисева // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2004. – № 1. – С. 18-20.
34. Вракин В.Ф. Анатомия и гистология домашней птицы / В.Ф. Вракин, М.В. Сидорова // М.: Колос. – 2004. – С. 2-3.
35. Вязенен Г.Н. Ускоренное выведение тяжелых металлов из организма коров. / Г.Н. Вязенен, В.А. Савин, А.А. Стручков // Зоотехния. –2014. –№ 9. –С. 9-13.
36. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. –1984. – № 3. – С. 138-140.
37. Гагкаева Т.Ю. Сравнение методов выявления в зерне токсинообразующих грибов рода *Fusarium* / Т.Ю. Гагкаева, О.П. Гаврилова, А.С. Орина и др. // Микология и фитопатология, – 2017. – Т. 51, – Вып. 5. – С. 292-298.
38. ГОСТ 31470-2012. Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований).
39. Граевский Э. Я. Тиольная концепция радиочувствительности / Э. Я. Граевский, А. Т. Тарасенко // Радиобиология. – 2010. – С. 684-692.
40. Гулюшин С.Ю. Инновационные методы борьбы с микотоксикозами / С.Ю. Гулюшин // Птицеводство. – 2016. – № 11. – С. 41-43.
41. Гулюшин С.Ю., Доноры металльных групп – перспективные средства для профилактики хронических микотоксикозов. Опыты на цыплятах-бройлерах / С.Ю. Гулюшин, Р.А. Зернов // С.-х. биология. Сер. Биология животных. – 2011. – N 2. – С. 21-31.
42. Гуральская С.В. Гистоморфология и морфометрические параметры печени домашних животных / С.В. Гуральская, Л.П. Горальский // Ученые Записки УО ВГАВМ, Т. 50. – В.2, Ч.1. – 2014. – С. 144-148.
43. Двинская Л.М. К вопросу об оптимальных соотношениях жирорастворимых витаминов в полнорационных комбикормах для цыплят-бройлеров / Л.М.

- Двинская, Л.В. Решетова, Т.Е. Рябых, В.Е. Ковальская // Сб. науч. тр. – ВНИИ физиологии, биохимии и питания с.-х. животных. – 2014. – Т. 28. – С. 123-133.
44. Дельцов А.А., Современное состояние фармацевтического рынка лекарственных средств для ветеринарного применения в странах ЕАЭС /Дельцов А.А., Косова И.В. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 1 (27). – С. 61-67.
45. Дерягина В.П. Экологические аспекты патофизиологии, связанные с нитратно-нитритным загрязнением окружающей среды / В.П. Дерягина, В.П. Реутов // 13 Российский конгресс по патофизиологии. – М: 2006. – С. 239.
46. Джавахия В.Г. Некоторые природные и синтетические соединения, блокирующие биосинтез афлатоксина В1 и меланина у *Aspergillus flavus* / В.Г. Джавахия, Т.М. Воинова, С.Б. Поплетаева и др. // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – том 51. – №4. – С. 533-542.
47. Долгов Е. П. Влияние кормовой добавки фибралин на морфологические показатели крови птицы при экспериментальном микотоксикозе / Е. П. Долгов Е. В. Кузьминова, Семененко М.П. и соавт. // Сборник научных трудов КНЦЗВ. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 37-41.
48. 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 // Материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию Горского ГАУ. – 2018. –С. 216-218.
49. Долгов Е.П. Доклинические исследования кормовой добавки на основе природного сырья при экспериментальном кормовом токсикозе / Е.П. Долгов, Е.В. Кузьминова, А.А. Абрамов и соавт. Лазаревич Л.В. // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. –2020. –Т. 9. – № 1. – С. 344-348.

50. Долгов Е.П. Значение лецитина при терапии заболеваний печени у животных / Е.П. Догов // 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
51. Долгов Е.П. Изучение эффективности антитоксического комплекса на основе вторичных растительных ресурсов при сочетанных микотоксикозах птицы / Е.П. Долгов, Е. В. Кузьмина, М. П. Семенов, А. Н. Турченко и соавт. // Труды кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – №79. –С.183-189.
52. Долгов Е.П. Оценка мембраностабилизирующего действия кормовой добавки из вторичных растительных ресурсов на культуре *paramecium caudatum* / Е.П. Догов, Е.В. Кузьмина, Н.Н. Забашта // Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Майкопского государственного технологического университета. – 2018. – С. 166-169.
53. Дорожкин В.И. Вопросы ветеринарной санитарии в решении проблем экологии / В.И. Дорожкин, А.М. Смирнов, А.В. Суворов, Н.К. Гуненко // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 3 (23). – С. 6-10.
54. Дудкин М.С. Гемицеллюлозы как пищевые добавки: // Химия пищ. добавок: тез. докл. Всесоюз. конф.. (25 – 27 апр.). – Черновцы. – 2009. – С.39.
55. Дудкин М.С. Пищевые волокна и новые продукты питания / М.С. Дудкин, Л.Ф. Щелкунов // Вопросы питания. – 2008. – № 5. – С. 35-41.
56. Дудкин, М.С. Гемицеллюлозы. / М.С. Дудкин, В.С. Громов, Н.А. Ведерников, Р.Г. Каткевич, Н.К. Черно // Рига: Зинатне. – 1991. – 488с.
57. Дурнев А.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств / А.Д. Дурнев, Н.М. Смольникова, А.М.



- Скосырева // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Изд. «ФГБУ НЦЭСМП». – 2012. – С. 80-93.
58. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986). <http://docs.cntd.ru/document/901909691>.
59. Егоров И.А. Использование жиров различного качества в рационах цыплят-бройлеров / И.А. Егоров, В.С. Пономаренко // Промышленное производство яиц и мяса птицы. – Сергиев Посад. – 2013. – С. 51–62.
60. Егорова В.В., Воздействие нитратов на крыс во время беременности на развитие пищеварительной системы в онтогенезе. / Егорова В.В., Иезутова Н.Н., Никитина А.А. // Физиологический журнал № 6. – М: 2003. – С. 93-101.
61. Егорова, М.И. Вторичные сырьевые ресурсы / М.И. Егорова, М.Б. Коновалов, Ю.А. Лопатеев // Сахар. – 2003. - № 3. – С. 44-45.
62. Женихова Н.И. Сравнительные морфологические изменения в печени цыплят-бройлеров под влиянием пробиотика в возрастном аспекте / Н.И. Женихова // Аграрный вестник Урала. – 2017; № 1. – С. 17-20.
63. Журина Е.Б. Биологические проблемы птицеводства Удмуртии / Е.Б. Журина, В.О. Ежков, Г.Н. Бурдов / Матер. ВНПК, Казань. – 2002. – Т.2. – С.266-268.
64. Забашта Н.Н. Зависимость между содержанием токсичных микроэлементов в рационе и степенью их накопления в мясе внутренних органах свиней. / Н.Н. Забашта, Е.Н. Головкин // Сборник научных трудов СКНИИЖ по материалам 7-ой международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности сельскохозяйственных животных». – Краснодар. – Ч.2. – 2014. – С. 159.
65. Иванов А.В. Микотоксикозы (биологические и ветеринарные аспекты) / А.В. Иванов, В.И. Фисинин, М.Я. Трemasов, К.Х. Папуниди // М.: Колос. – 2010. – 392 с.

66. Иванов А.В. Микотоксикозы животных (этиология, диагностика, лечение, профилактика) / А.В. Иванов, М.Я. Трemasов, К.Х. Папуниди // М.: Колос. – 2008 – 177 с.
67. Иванов, А.В., Трemasов, М.Я., Папуниди, К.Х., Чулков, А.К. Микотоксикозы животных (этиология, диагностика, лечение, профилактика). – М.: Колос. – 2008. – 140 с.
68. Иванченко И.М. Влияние кормовой микробной биомассы на интенсивность окислительного фосфорилирования и протеосинтеза в печени мясных цыплят / И.М Иванченко // Рацион. кормление с.-х. птицы. Волгоград. – 2006. – С. 42-48.
69. Ильин П.А. Структурно-функциональное развитие органов и их систем у кур в онтогенезе и в эксперименте / П.А. Ильин, Н.П. Жабин, С.И. Шведов и соавт. // III съезд АГЭ Российской Федерации: Материалы съезда. – Тюмень. – 2014. – С. 87.
70. Ипатова Л. Г. Пищевые волокна в продуктах питания / Л.Г. Ипатова, А.А. Кочеткова, А.П. Нечаев // Пищевая промышленность. – 2007. – № 5. – С. 8-10.
71. Ипатова Л.Г. Научное обоснование и практические аспекты применения пищевых волокон при разработке функциональных пищевых продуктов: автореф. Дис. д-ра техн. наук.: М. – 2011. – 49 с.
72. Камалиев А.Р. Фармако-токсикологическая характеристика и эффективность полисахаридного препарата «Гемив» для повышения неспецифической резистентности кроликов: дис. канд. ветеринар. наук: 06.02.03/ Камалиев Айдар Рафаилович. – Казань. – 2015. – 193 с.
73. Кармолиев Р.Х. Состояние антиоксидантных систем защиты организма цыплят при токсической дистрофии / Р.Х Кармолиев, А.В Васильев // Ветеринария. – 2001. – № 11. – С. 42-45.

74. Карузина И.И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика её окислительных систем / И.И. Карузина, А.И. Арчаков // Современные методы в биохимии. М. – 1977. – С.49-62.
75. Кирилив Я.И. Изучение обменных процессов в ткани печени кур-несушек в связи с уровнем яйцекладки / Я.И. Кирилив, И.Б. Ратыч, П.З. Лагодюк // Науч.-техн. бюл. – Украинский НИИ физиологии и биохимии с.-х. животных. – 2005; Т. 7. №3. – С. 43-45.
76. Клтик А.Н. Подострый Т-2 токсикоз у птиц / А.Н. Котик, В.А. Труфанова // Ветеринария. – 2013. – №.4. – С.58-59.
77. Коваль Ю.И. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на аккумуляцию свинца и кадмия в органах и тканях цыплят-бройлеров / Ю.И. Коваль, Т.И. Бокова // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – N 11. – С. 54-55.
78. Коваль Ю.И. О возможности использования фенольного антиоксиданта для детоксикации свинца и кадмия в организме цыплят-бройлеров [Фантокс 11-2] / Ю.И. Коваль, Т.И. Бокова, Н.В. Кандалинцева // Аграрная наука – сельскому хозяйству / Алт. гос. аграр. ун-т. – Барнаул. – 2011; Кн. 3. – С.115-118.
79. Кожанов К. Н., Мусатаева Б. Т. Патент №19150 (Республика Казахстан) Способ лечения гепатоза птиц – 14.03.2008.
80. Кокуричев П.М. / П.М. Кокуричев //Атлас патологической анатомии сельскохозяйственных животных. Л.: Колос. – 2012 – С. 15-21.
81. Колкунова Л.Е. Клинико-фармакотоксикологическое обоснование применения препарата «ОВСАР» при токсических гепатозах птицы / Л.Е. Колкунова // автореф. Дисс. кандидата ветеринарных наук, Воронеж. – 2013. – 22 с.
82. Кондрахин И. П. Диагностика и терапия внутренних болезней животных. / И. П. Кондрахин, В. И. Левченко. – М.: Аквариум-Принт. – 2005. – 830 с.
83. Кононенко Г.П. Микотоксикологическое исследование кормового зерна кукурузы (1998-2019 гг.) / Г.П. Кононенко, А.А. Буркин, Е.В. Зотова и др. // Российская сельскохозяйственная наука. – 2019. – №3. – С. 28 – 31.

84. Кононенко С.И. Влияние комплексной кормовой добавки на организм лабораторных животных при экспериментальном воспроизведении нитратной интоксикации / Кузьминова Е.В. Кононенко С.И., Долгов Е.П.// Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – Т. 8. № 1. – 2019. – С. 250-255.
85. Кононенко, С.И. Снижение микотоксинов в кормах способствует повышению качества мяса птицы. / С.И. Кононенко, А.Г. Ваниев, Л.А. Ви-тюк, Ф.Т. Салбиева, А.Х. Пилов // Мясная индустрия. – 2013. – № 3. – С. 44-46.
86. Корнен Н.Н. Исследование антиоксидантных свойств пищевых добавок, полученных из вторичных растительных ресурсов, в опытах на лабораторных животных / Н.Н. Корнен, А.Н. Трошин, М.П. Семеновко, Е.В. Кузьминова и др. // Новые технологии. – 2017. – № 1. – С. 24-31.
87. Корнен Н.Н. Исследование антиоксидантных свойств пищевых добавок, полученных из вторичных растительных ресурсов, в опытах на лабораторных животных / Корнен Н.Н., Трошин А.Н., Семеновко М.П., Кузьминова Е.В., Шахрай Т.А.// Новые технологии. – 2017. – № 1. – С. 24-31.
88. Корнен Н.Н. Калманович С.А., Семеновко М.П., Кузьминова Е.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантного действия рапсовых и подсолнечных лецитинов в опытах на лабораторных животных// Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2017. – № 5(46). – С. 9-14.
89. Корнен Н.Н. Методологические подходы к созданию продуктов здорового питания /Н.Н. Корнен, Е.П. Викторова, О.В. Евдокимова //Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 1. – С. 95-99.
90. Корнен Н.Н. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантного действия рапсовых и подсолнечных лецитинов в опытах на лабораторных животных / Н.Н. Корнен, С. А. Калманович и др. // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2017. – № 5. – С. 3-8.

91. Корнен Н.Н., Исследование гипохолестеринемических свойств рапсовых и подсолнечных лецитинов / Корнен Н.Н., Калманович С.А., Шахрай Т.А., Кузьминова Е.В., Семенов М.П. // Новые технологии. – 2017. – № 3. – С. 38-43.
92. Кошелев В.Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию. / В.Б. Кошелев Рос.физиол. ж. им. И. М. Сеченова. // СПб. – 2004. –Т. 90. – № 8. – С. 483.
93. Коцаев А. Г. Естественная контаминация зернофуража и комбикормов для птицеводства микотоксинами / А. Г. Коцаев, И. Н. Хмара, И. В. Хмара // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – Т. 3. – № 42. – С. 82–88.
94. Коцаев А. Г. Эффективность применения биотехнологических функциональных добавок при выращивании перепелов / А. Г. Коцаев, Г. А. Плутухин, Н. Л. Мачнева, Г. В. Фисенко // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 4. – С. 23–25.
95. Коцаев А.Г., Пробиотическая добавка в рационе цыплят-бройлеров / Коцаев А.Г., Бойко А.А., Лунева А.В.В книге: Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения. Сборник тезисов по материалам V Национальной конференции. Краснодар. – 2020. – С. 43.
96. Кравченко Л.В. Микотоксины как природные контаминанты пищевых продуктов и кормов / Л.В. Кравченко // В кн.: Оценка загрязнения пищевых продуктов микотоксинами. Сборник учебно-методических материалов под редакцией Тутельяна В.А. М. – 2012. – Т.2. – С.7-28.
97. Кравченко Д.В. Защитное действие Б АД «Рекицен-РД» при алиментарном Т-2-микотоксикозе у крыс / Л.В. Кравченко Л.И. Авреньева // Вопросы питания, научно-практический журнал. – 2002. – Т.71. – С. 1-7.

98. Красников Г.А. Гистологические и биохимические изменения при микотоксикозах птицы/ Г.А. Красников, Н.В. Кленина, В.С. Антонов и соавт. // Ветеринария. – 1992. – №4. – С.32-34.
99. Красников Г.А. Препараты для лечения и профилактики субклинических микотоксикозов / Г.А. Красников, Н.Г. Колоусов, Антонов В.С. и соавт. // Ветеринария, – 2007. – №8. – С.14-17.
100. Крюков В.С. Афлатоксины и профилактика микотоксикозов у птицы / Крюков В.С., Львова Л. С. И соавт. // Птицеводство. – 2002. – №6. – С. 19-20.
101. Крюков В.С. Применение клиноптилолита для профилактики микотоксикозов / В.С. Крюков, В.В. Крупин, А.Н. Котик // Ветеринария. – 2007. – №3. – С.9-12.
102. Кузнецов А.Ф. Ветеринарная микология / А.Ф. Кузнецов // Учебное пособие. Сер. 11 Университеты России (2-е изд., испр. и доп). – Москва. – 2017. – 417 с.
103. Кузьминова Е.В. Применение антиоксидантов в птицеводстве /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Т.И. Ермакова // В сборнике международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. – 2006. – С. 299-302.
104. Кузьминова Е.В., Влияние комплексной кормовой добавки на интенсивность процессов перекисного окисления липидов у лабораторных животных с экспериментальной моделью микотоксикоза / Е.В. Кузьминова, Н.Н. Забашта, Е.П. Долгов // Материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию Горского ГАУ. – 2018. – С. 216.
105. Кузьминова 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 и соавт. // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 1. – С. 29-37.

106. Кунц Э. «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) /Э. Кунц, К. Гундерманн, Э. Шнайдер //Терапевтический архив. – 2014. – № 2. – С. 660-672.
107. Лукашенко В.С. Содержание тяжелых металлов в органах и тканях сельскохозяйственной птицы и способы их снижения / В.С. Лукашенко, М.А. Лысенко, О.А. Чванова // Сборник научных трудов ВНИ-ТИП. Всерос. науч.-исслед. и технол. ин-т птицеводства. – Сергиев Посад. – 2010. – Т. 85. – С. 128-134.
108. Лукьяненко М.В. Использование свекловичных волокон в продуктах питания функционального назначения /М.В. Лукьяненко, Ю.И. Молотилин, М.Ю. Тамова //Пищевая технология. – 2005. – № 4. – С. 66.
109. Лысенко, М. Снижение тяжелых металлов в органах и тканях птицы. / М. Лысенко // Птицеводство. –2011. – № 2. – С. 27-28.
110. Малявина В.В. Лекарственные препараты на основе фосфолипидов и их применение в медицинской практике (обзор) / В.В. Малявина, С.А. Томилина, А.М. Сампиев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Вып. 62. Пятигорск. – 2007. – С. 554-559.
111. Мерзленко Р.А. Физиологическое состояние и продуктивность поросят-отъемышей при применении энтеросорбента "алвисорб-гель энтеральный" / Р.А. Мерзленко, В.Н. Позднякова, М.М. Наумов // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2014. – № 8. – С. 51-52.
112. Мирошниченко П.В. Диагностика и профилактика микотоксикозов животных и птиц в Краснодарском крае. Методические рекомендации / П.В. Мирошниченко, А.Х. Шантыз и др. //Краснодар. – 2016. – 27 с.
113. Мирошниченко П.В. Эффективность нового препарата при экспериментальном микотоксикозе на лабораторных животных / П.В. Мирошниченко, А.Н. Трошин, Е.Ф. Панфилина // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2016, – №3(19). – С. 105-109.

114. Никонович Ю.Н., Пищевые волокна из растительного сырья и особенности их применения /Ю.Н. Никонович, Н.А. Тарасенко //Известия вузов. Пищевая технология. – 2014. – №5/6 – С. 6-9.
115. Осепчук Д.В., Использование жировых добавок в кормлении молодняка гусей и их влияние на зоотехнические показатели птицы / Д.В. Осепчук, А.А. Свистунов, Н.В. Агаркова // Новости науки в АПК. – 2019. – № 3 (12). – С. 242-245.
116. ОФС.1.1.0009.15 «Определение сроков годности лекарственных средств».<http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0009-15-sroki-godnostilekarstvennyh-sredstv/>.
117. Павлов В.П. Профилактика микотоксикозов. // В.П. Павлов // Ветеринарный врач. – 2009. – №4(16). – С.73-77.
118. Папуниди К.Х. Кормовые отравления и токсикоинфекции животных: монография / К.Х. Папуниди, А.И. Никитин, Э.И. Семёнов и соавт. // Казань. – ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ». –2018. – 212 с.
119. Петенко А.И. Биотехнология кормов и кормовых добавок / А.И. Петенко, А.Г. Коцаев, И.С. Жолобова, Н.В. Сазанова // Изд-во Кубанский ГАУ: Краснодар. – 2012. – 454 с.
120. Петров В. В. Профилактическая и терапевтическая эффективность биоквинола при желудочно-кишечных заболеваниях у поросят-отъемышей / В. В. Петров, Е. В. Романова // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2018. – № 1(8). – С. 40-43
121. Полунина С.В. Микотоксикозы птиц и их профилактика / С.В. Полунина // Животноводство России. – 2004. – №2. – С. 14-15.
122. Прибытько С.П. Влияние иммуностимулятора натрия тиосульфата на иммуноморфогенез у цыплят, вакцинированных против болезни Марека / С.П. Прибытько // Ветеринарные и зооинженерные проблемы в животноводстве и научно-методическое обеспечение учебного процесса. Материалы 2-й



- Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 25-26 сентября 1997г. —Минск, 1997. — С.206-108.
123. Ралка И.П. Эффективность полифепана по снижению микотоксикозов у цыплят / И.П. Ралка, С.П. Фисенко // Вестник ветеринарии. —2007. — №3. — С. 94-96.
124. Роева Н.Н. Специфические особенности поведения тяжелых металлов в различных природных средах / Н.Н. Роева, Ф.Я. Ровинский, Э.Я. Кононов / Аналитическая химия. —2011. —Т. 54. — № 4. — С. 384-397.
125. Рухляда В. В. Эффективность детоксикации Т-2 токсина в корме физико-химическими методами / В. В. Рухляда // Ветеринария. — 2003. — №5. — С.56-58.
126. Садыкова В.Н. Мониторинг афлатоксинов в кормах и сельскохозяйственной продукции / В.Н. Садыкова, В.П. Павлов, В.Ю. Титова // Ветеринарный консультант. — 2004. — № 15. — С.3.
127. 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. Т. 7. № 2. — 2018. — С. 171-176.
128. Сергеев А.А. Тяжелые металлы в охотничьих птицах Кировской области. / А.А. Сергеев // Автор. дис. канд биол. наук. — Киров. — 2003. —22 с.
129. Сеницын В. А. Антитоксические свойства цеотона при нитратно-нитритном отравлении крупного рогатого скота / В. А. Сеницын, В. И. Шайкин // Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана и Башкортостана: матер. V междунар. науч.-прак. конф. РАСХН. Сиб. отд-ние. Новосибирск. —2002. — С. 488-491.
130. Соколов А.В. Применение химических консервантов и биопрепаратов при заготовке кормов. // Химизация в отраслях АПК. Справочник, 4.2. Животноводство / А.В. Соколов, Н.В. Батазова, В.В. Гундоров и соавт. // М.: Росагропромиздат. — 2010. — С. 134-181.

131. Стоев С. Патоморфологические исследования цыплят бройлеров при экспериментальном отравлении охратоксином А и пеницилловой кислотой. / С. Стоев // Вет. Медицина. – 1998. – Т.4 – №3/4. – С.226-230.
132. Сурай П. Как микотоксины работают на молекулярном уровне / Сурай П. // Птицеводство. – 2012. – №8. – С.25-26.
133. Сухомлин К.Г. Адаптивные особенности птиц к нитратным нагрузкам. / К.Г. Сухомлин и соавт. // Материалы международной научной конференции: «Современные проблемы повышения протеиновой, витаминной и минеральной питательности кормов и кормление сельскохозяйственных животных и птицы». – Краснодар. – 2008. – С. 129.
134. Тамова М.Ю. Детоксикационные свойства комбинированных пищевых волокон, полученных из вторичного сырья свеклосахарного производства Известия высших учебных заведений / М.Ю. Тамова, Е.В. Барашкина, Р.А. Журавлев и соавт. // Пищевая технология. – 2019. – № 5-6 (371-372). – С. 107-110.
135. Татарчук О.П. Использование биологических препаратов для подавления роста *Aspergillus spp.* / О.П. Татарчук А.А., Редько И.В. Хмара // Профилактика и лечение болезней животных. / КубГАУ, Труды. Выпуск 387(415). – Краснодар. – 2001. – С.26.
136. Темираев В.Х. Повышение эколого-биологической ценности молока коров и мяса бройлеров при нитратных нагрузках на организм / В.Х. Темираев, Т.З. Мильдзихов, М.Г. Кокаева, Л.Б. Бузоева, З.К. Плиева // Известия Горского государственного аграрного университета. – 2013. – Т. 50. – Ч. 3. – С. 110-114.
137. Технология пектина и пектинопродуктов / Л.В. Донченко // Уч. пособие. – М.: ДеЛи. – 2000. – 255 с.
138. Трemasов М.Я. Афлатоксикоз животных / М.Я. Трemasов // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии. Краснодар. –2001. –Т.2. – С.122-124.

139. Трemasов М.Я. Микотоксикозы животных / М.Я. Трemasов, В.П. Павлов // Труды второго съезда ветеринарных врачей Республики Татарстан. Казань, – 2001. – С.228-234.
140. Трemasов М.Я. Проблемы ветеринарной экотоксикологии / Трemasов М.Я // Материалы международной конференции ветеринарных фармакологов и токсикологов, посвященной 125-летию Н.А. Сошественского. Казань. – 2001. – С.10-14.
141. Трemasов М.Я. Сравнительная характеристика определения Т-2 токсина в кормах // М.Я. Трemasов, А.И. Сергейчев, П.К. Сметов и соавт. // Ветеринария. – 2007. – №10. – С.45-48.
142. Туманов А.С. Методы оценки токсичности комбикормов / А.С.Туманов, В.И. Великанов, А.А.Туманов // Ветеринарный консультант. – 2003. – №1.1. С.17.
143. Тутельян В.А. Микотоксины / В.А. Тутельян, Л.В. Кравченко // Медицинские и биологические аспекты. М.: Медицина. – 1985. – С.316.
144. Тяпкина Е.В. Определение острой токсичности кормовой добавки из вторичных растительных ресурсов / Е.В. Кузьминова, Е.В. Тяпкина, Е.П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. Т. 7. № 1. – 2018. – С. 249-253.
145. Тяпкина Е.В. Основные принципы терапии животных при отравлениях / Е.В. Тяпкина, Л.А. Хахов, М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, и др. // Краснодар. – 2014. – 29 с.
146. Фисинин В.И. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба. Охратоксин А / В.И. Фисинин, П.Ф. Сурай // Комбикорма. – 2012. – № 3. – С. 55-60.
147. Хайруллин Д.Д. нической токсичности натрия нитрата для белых крыс / Д.Д. Хайруллин // Всероссийская научно-практическая конференция «Научный потенциал аграрному производству», посвященная 450-летию вхождение Удмуртии в состав России. – Ижевск. – 2008. – Т. 3. – С. 116-121.

148. Хамидуллин Т. Нейтрализация токсинов в кормах / Т. Хамидуллин, М. Лысенко, В. Лукашенко // Птицеводство. – 2004. – №1. – С. 15-16.
149. Хемелевский М.З. Биохимия в свеклосахарном производстве / М.З. Хемелевский // М.: Пищевая промышленность. – 2011. – 224 с.
150. Хмара И.В. Микотоксикозы птиц: проблема профилактики и подходы к ее решению / И.В. Хмара // Наука Кубани. – 2001. – №2. – С.3 7-3 9.
151. Цицишвили Г.В. Природные цеолиты/ Г.В. Цицишвили, Г.Н. Киров // М.: Урожай. – 1985. – С.162-166.
152. Цыганенко О.И. Метаболизм нитратов в организме человека и животных при их поступлении с питьевой водой и пищей / О.И. Цыганенко, М.В. Набока, В.С. Ланченко // Гигиена и санитария. – Харьков. – 2012. – № 4. С. 55-59.
153. Чохатариди Г.Н. Пищевая ценность мяса бройлеров при риске афлатоксикоза. / Г.Н. Чохатариди, Л.А. Витюк, Ф.Т. Салбиева, В.Г. Паючек // Мясная индустрия. – 2012. – № 4. – С. 59-61.
154. Шадрин А.М. Профилактика микотоксикозов у животных природными цеолитами / Шадрин А.М. // Методология мероприятий по профилактике и ликвидации болезней с/х животных. Новосибирск. – 2015. – С.251-254.
155. Шантыз А.Х. Микологический и микотоксикологический анализ состояния кормов для крупного рогатого скота в условиях Краснодарского края / А.Х. Шантыз, П.В. Мирошниченко, Е.В. Панфилкина, О.Б. Данильченко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2018. – Т. 235. – № 3. – С. 188-193.
156. Шахов А.Т. Проблемы ветеринарной санитарии и экологии в Центрально-черноземной зоне Российской Федерации и пути их решения / А.Т. Шахов // Проблемы ветеринарной санитарии и экологии. / Сб. науч. трудов ВНИИВСГЭ. – М. – 2000. – Т. 109. – С.26-33.

157. Шейн С.Н. Микотоксины представляют собой преграду на пути эффективного птицеводства / С.Н. Шейн // *Feeding times*. – 2014. – Vol.4. – № 3. – С.6-8.
158. Шейн С.Н. Экономика микотоксинов: оценка эффективности адсорбентов / Шейн С.Н. // *Feeding times*. – 2009. – Vol.4. – № 3. – С.15-18.
159. Экологические проблемы микотоксикозов в вет. Санитарии / А.В. Кушнарев // Сб. науч. тр. ВНИИВСГиЭ. – 2011. – Т.100. – С.73-76.
160. Юрина, Н.А. Использование кормовых добавок «Споротермин» и «Ковелос» в рационах молодняка сельскохозяйственных животных // Н.А. Юрина, З.В. Псхадиева, С.И. Кононенко, Н.Н. Есауленко и соавт. // В сборнике: Современные технологии сельскохозяйственного производства и приоритетные направления развития аграрной науки: Материалы международной научно-практической конференции. – 2014. – Т. 4. - С. 263-264.
161. Юрченко А.Е. Вторичные материальные ресурсы пищевой промышленности / А.Е. Юрченко // Справочник. – М.: Экономика. – 2001. – 397 с.
162. Aspinall G.O. Carbohydrate Polymers of Plant Cell Walls. In: Biogenesis of Plant Cell Wall Polysaccharides, F. Loewas (ed.) G.O. Aspinall // Academic Press. – New York. – 2013. – P. 95-115.
163. Bennett L.E. Analysis of transgenic Indian mustard plants for phytoremediation of metal contaminated mine tailings / L.E. Bennett, J.L. Burkhead, K.L. Hale et al. // *J Environ Qual* 32. – 2003. – P. 432-440.
164. Bestervelt L.L. Inactivation of ethanol-inducible cytochrome P-450 and other microsomal P-450 isozymes by trans-4-hydroxy-2-nonenal, a major product of membrane lipid peroxidation / Bestervelt L.L., Vaz A.D.V, Coon M.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – 92(9). – P. 3764-3768.
165. Bohm J. Gesundheitliche Auswirkungen der Mykotoxine auf Mensch und Tier. *Ubers* / J. Bohm // *Tierernahr.* – 2014. – Jg.22. – № 1. – P.14-117.

166. Brake I. Effects of the tricothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on fertility and hatchability of broiler breeders / I. Brake, P.B. Hamilton, R.S. Kittrell // *Poultry Sc.* – 2005. – Nob.78. – №12. – P. 1690-1694.
167. Brown C.M. Nitrate intoxication / C.M. Brown, G.E. Burrows, W.C. Edwards // *Vet. Hum. Toxicol.* – 2008. – № 32. – P. 481–482.
168. Burkitt D.P. Effect of Dietary Fibre on Stools and Transit Times and Its Role in The Causation of Disease / D.P. Burkitt, A. R. P. Walker, N. S. Painter // *Lancet.* – 2002. – № 2. – P. 1407-1410.
169. Cook W.O. Clinical and pathological changes in acute bovine aflatoxicosis: rumen motility and tissue and fluid concentrations of aflatoxins B1 and M1 / W.O. Cook // *Am. J. Vet.Res.* – 2011. – №47. – P.1817-1825.
170. Corrock R.W. Apparent zearalenone intoxication in dairy herd from feeding spoiled acid-treated corn / R.W. Corrock // *Vet. Hum. Toxicol.* – 2011. – №32(3). – P.246-248.
171. Cortas N.K. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium method / N.K. Cortas, N.W. Wakid // *Clin. Chem.* – 2010. – №36. – P.1440-1443.
172. Crawford R. Factors influencing the toxicity of forages that contain nitrate when fed to cattle / R. Crawford, W. Kennedy, K. Davison // *Cornell Veterinarian* 56. – 2015. – P. 3-17.
173. Dolgov E. P. Features of free radical oxidation of lipids in cows with fat liver dystrophy / E. P. Dolgov, A. A. Abramov, L. I. Yakusheva, E. V. Kuzminova et. al. // *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 421. – 2020. – P. 52037.
174. Dolgov E. P. Pharmacological regulation of the detoxication function of poultry liver in mycotoxicosis / E. P. Dolgov, E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, D. V. Osepchuk et.al. // *The IIOAB Journal.* – Vol. 11. 3. – 2020. – P. 33-37.
175. 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.
176. Dwivedi P. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chick / P. Dwivedi, R.B. Burns // *Pathol.* – 2015. – №14. – P.213-225.
177. Edwards W. Nitrate poisoning in Oklahoma cattle / W. Edwards, McCoy C. // *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician* 3. – 2016. – P.457–8.
178. Elling F. Spontaneous toxic nephropathy in poultry associated with ochratoxin A / F. Elling, d B. Hol, C. Jacobsen, P. Krogh // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect A.* –2016. – Vol.83. – P.739-741.
179. Espada Y. Fumonisin mycotoxicosis in broilers: Plasma proteins and coadulation modifications / Y. Espada, R. Ruiz Gopegui De, C. Cuadradas, F. I. Cabanes // *Avian dis.* – 2017. –Vol.41. – №1. – P.73-79.
180. Espada Y. Pathological lesions following an experimental intoxication with aflatoxin B1 in broilers chickens / Y. Espada, O. M. Doming, J. Gomez, M.A. Calvo // *Res. Vet. Sci.* – 2017. – №53. – P.275-279.
181. Evelyn K. Micro-determination of oxyhemoglobin, methemoglobin, and sulfhemoglobin in a single sample of blood / K. Evelyn, H. Malloy. // *Journal of Biological Chemistry* 126. – 2017. – P. 655–62.
182. Follett R., and J. Hatfield. Nitrogen in the environment: sources, problems, and management. *Scientific World Journal* 30, no. 1, Suppl 2: 2014, 920–6.
183. Garies M. Biootrans- formation of T-2-toxin and diacetoxyscirpenol in the isolated perfused rat liver / M. Garies, B. Ertl, J. Bauer, B. Gedek // *Mycotoxin Res.* – 2011. – №1. – P. 77-82.
184. Gibson G.R. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics / G.R. Gibson, d M.R. Roberfroi // *Journal of Nutrition.* – 2015. – 125(6). – P.1401-1412.

185. Guevara I. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara, J. Iwanejko, A. Dembinska-Kiec, J. Pankiewicz // *Clinica Chimica Acta* 274. – №. 2. – 2010. – P. 77–88.
186. Gulushkin S.Yu. State of antiradical protection system in broilers during use of selenium containing preparations on the background of toxic feeds: review / S.Yu. Gulushkin, V.O. Kovalev // *Agricultural Biology*. – 2009. – №4. – P. 14-25.
187. Gundermann K.J. Activity of essential phospholipids from soybean in liver diseases / K.J. Gundermann, A. Kuenker, E. Kuntz, M. Drozdziak // *Pharmacol Rep.* – 2011. – 63(3). – P.643–659.
188. Gundermann Karl-Josef Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in diseases / Karl-Josef Gundermann, A. Kuenker. // *Pharmacological Reports*. – 2011. – № 59. – P. 659-679.
189. Gupta S. Methemoglobinemia in areas with high nitrate concentration in drinking water / S. Gupta, R. Gupta, A. Seth, A. Gupta et.al. // *National Medical Journal of India* 13, № 2. – 2012. – P. 58–61.
190. Hamilton P. B. Mycotoxine und Geflugel. Osterr / P. B. Hamilton // *Geflugeewirt.* – 2016. – V.24. – N.1. – P.21-23.
191. Hertrampf J.W. The mycotoxin hazard can be easily siloed / J.W. Hertrampf // *Misset World Poultry*. – 2016. – Vol.10. – N8. – P.55-57.
192. Hipsley E. H. Dietary “Fibre” and Pregnancy Toxaemia / E. H. Hipsley // *British Medical Journal*. – 1953. № 2. – P. 420-422.
193. Hocum B.T. Cytochrome P450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing / B.T. Hocum, J.R. White, J.W. Heck, R.K. Thirumaran // *Am J Health Syst Pharm*. – 2016. – 73(2). – P. 61-67.
194. Hrinezko B.W. Effect of nitric oxide and nitric oxide donors on red blood cell oxygen transport / B.W. Hrinezko, A.I. Alayash, D.A. Wink, M.T. Gladwin et.al. // *Br. J. Haematol.* – 2003. – V. 110. – № 2. – P. 412-419.



195. Huff W.E. Toxic synergism between aflatoxin and T-2 toxin in broiler chickens / W.E. Huff, R.B. Harvey, L.F. Kubena, G.E. Rottinghaus // *Poultry Sci.* – 2008. – Vol.67. – P. 1418-1423.
196. Ikhuoria E.U. Scavenging cadmium, copper, lead, nickel and zinc ions from aqueous solution by modified cellulosic sorbent / E.U. Ikhuoria, F.E. Okieimen // *Int J Environ* – 2000. – Stud 57. – P.401-409.
197. Ivanov A.V. Mycotoxicosis (biological and veterinary aspects) / A.V. Ivanov, V.I. Fisinin, M.Ya. Tremasov, K.Kh. Papunidi // *Moscow. Kolos.* – 2010. – 392 p.
198. Jackson L.W. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey / L.W. Jackson, M.D. Zullo, J.M. Goldberg // *Human Reproduction.* – 2008. – 23(3). – P. 679–687.
199. Ji Y. Microsomal formation of S-nitrosoglutathione from organic nitrites: possible role of membrane-bound glutathione transferase / Y. Ji, T.P. Akerboom, H. Sies // *Biochem. J.* – 1996. – №313 (Pt2). – P. 377-380.
200. Jones F.T. Association of low levels of aflatoxin in feed with productivity losses in commercial broiler operations / F.T. Jones, W.T. Hagler, P.B. Hamilton // *Poultry Sci.* – 2012. – V.61. – P.861-868.
201. Kaluzhsky L.A. Search for human cytochrome P450 (51) inhibitors (CYP51A1): structural analogues of lanosterol of plant and animal origin / L.A. Kaluzhsky, O.V. Gnedenko, A.A. Gilep // *Biomedical Chemistry.* – 2014. – 60(5). – P.528-537.
202. Karmoliev R.Kh. Biochemical processes at free radical oxidation and antioxidant protection. Prevention of oxidative stress in animals: review / R.Kh. Karmoliev // *Agricultural Biology* 2002. – № 2. – P.19-28.
203. Karuzina I.I. Excretion of the microsomal fraction of liver and characteristics of its oxidative systems / I.I. Karuzina, A.I. Archakov // *Modern methods in biochemistry: edited by V.N. Orekhovich.* – Moscow. 2014. – P. 49-62.

204. Kay R.M. Differential Adsorption of Bile Acids by Lignins. In: Dietary Fibers: Chemistry and Nutrition / R.M. Kay, S.M. Strasberg, C.N. Petrunka, M. Wayman // Academic Press. – New York. – 2009. – P. 57-66.
205. Kennedy G.A. Nitrate intoxication in cattle / G.A. Kennedy, F.W. Oehme, J.A. Pickerell // Kansas veterinary quarterly for the practicing veterinarian. – 2000. – 3:1– P. 2.
206. Kubena L.F., Harvey R.B., Huff W.E., Corrier D.E. Influence of ochratoxin A and T-2 toxin singly and in combination on broiler chickens // Poultry Sci. – 2009. – Vol.68. – N7. – P.867-872.
207. Kuzminova E.V. A Complex Approach to Liver Protection from Mycotoxins in Experimental Conditions / E.V. Kuzminova, E.P. Dolgov, M.P. Semenenko, S.I. Kononenko et. al. // Asian Journal of Pharmaceutics Oct-Dec. – 2018. – (Suppl) 12 (4). – P.1236-1241.
208. Loguercio C. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial / C. Loguercio, P. Andreone, C. Brisc et. al. // Free Radical Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 52, № 9. – P. 1658-1665.
209. Lusky K. Ochratoxin A residues in pigs and food prepared from pig meat / K. Lusky, D. Tesch, R. Gobel, K. Doberschutz // Fleischwirtschaft., – 1994. – V.74. – N.5. –P.558-560.
210. Luster M. I. Selektive immunosuppression in mice of natural Killer cell activity by ochratoxin A / M. I. Luster, D.R. Germobek, G.R. Burlison, C.W. Jameson et.al. // Cancer Res., –1987. – V.47. – N1 1. – P.2259-2263.
211. Miller B.L. Effect of dietary aflatoxin on the uptake and elimination of chlortetracycline in broiler / B.L. Miller, R.D. Wyatt // Poultry Sci., – 2015. – V.64. – P.1637-1643.
212. Morales E. Heavy metals exposure influences double strand break DNA repair outcomes / E. Morales, M. Cathrine, C. Jonathan, S. Jereny et. al. // Plos One. – 2016– P.1-21.

213. Niemiec J. Pathological changes in chick embryos from layers given feed contaminated with ochratoxin A / J. Niemiec, W. Borzemska, J. Roszkowski, E. Karpinska // *Medycyna Weterynaryjna*. – 1995. – V.5 1. – №9. – P.538-540.
214. Oette K. The absorption of dilinoleoyl-phosphatidylcholine after oral administration [Resorption von Dilinoleoyl-Phosphatidylcholin nach oraler Gabe] / K. Oette, G. Kühn, A. Römer, R. Niemann, K. Gundermann // *German. Drug Res.* – 2006; 45(11): – P. 875–879.
215. Ozmen O. Nitrate poisoning in cattle fed chenopodium album hay / O. Ozmen, F. Mor, U. Ayhan // *Vet. Human Toxicol.* – 2003. – P.83-89.
216. Ramell C. G. Mycotoxins in feed / C. G. Ramell // *Surveillance*. – 2011. – Vol.18. – №1. – P.713. – P.15-20.
217. Riobo N.A. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation / N.A. Riobo, E. Clementi, M. Melani, A. Boveriss et.al. // *Biochem.* – 2001. – V. 359. – P. 139-145.
218. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method / K. Satoh // *Clin. Chim. Acta.* – 1978. – P.37-43.
219. Schneider N. R. Nitrate and nitrite poisoning In / Schneider N. R. Aiello S.E., Mays A. / *The Merck Veterinary Manual 8th Edn.* – Philadelphia, PA: National Publishing. – 1998. – P. 2091-2094.
220. Smith J.E. Effect of feeding blends of Fusarium mycotoxin-contaminated grains containing deoxynivalenol and fusaric acid on growth and feed consumption of immature swine / J.E. Smith, E.G. McMilan, J.B. Castillo // *J. Anim. Sci.* – 2017. – 75(8). – P.2184-2191.
221. Sova Z. Aflatoxin B1 (AFB1) transfer from reproductive organs of farm birds into their eggs and hatched young / Z. Sova, L. Fukal, D. Trefnu, J. Prosek et.al. // *Conf Europeenne d'Aviculture*. – 2016. – №7. – P.602-603.
222. Stoev S.D. Ultrastructural and antidote investigations into the experimental intoxication of chickens with ochratoxin A and penicillic acid / S.D. Stoev // *Folia veter., Kosice*. – 2000. – T.44. – №2. – P.85-90.

223. Surai P. F. Poultry AI Technology in the countries of the former USSR / P. F. Surai et.al // *World's Poultry Science Journal*. – 2017. – t. 52. – P. 27-43.
224. Szyzewski P. Research on heavy metals in Poland / P. Szyzewski, P. Siepak, P. Niedzielski, i T. Sobczyński // *Pol J Environ Stud*. – 2009. – № 18(5). – P. 755-768.
225. Tasleem J.A. Heavy metals and human health, mechanistic insight into toxicity and counter defence system of antioxidant / J.A. Tasleem, A. Mudsser, S. Kehkasha et al. // *Int J Mol Sci* 16. – 2015. – P. – 29592-29630.
226. Tremasov M.Ya. Actual problems of veterinary mycotoxicology / M.Ya. Tremasov, Semenov E.I., A.V. Ivanov // *Immunopathology, allergology, infectology*. – 2009. – № 2. – P. 28-30.
227. Tyapkina E.V. The basic principles of animal therapy at poisoning: guidelines / E.V. Tyapkina, L.A. Khakhov, M.P. Semenenko, E.V. Kuzminova // *Krasnodar*. – 2014. – P. 29.
228. Vasilevich F.I. Veterinary and sanitary assessment of broiler chickens meat under application of the abiopeptides protein hydrolyzate / F.I. Vasilevich, V.M. Bachinskaya, A.A. Deltsov, A.I. Babanova // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. – 2017. –№ 5 (65). – P. 278-282.
229. Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis / H. Yatzidis // *Clin Nephrol* 2005. – № 23. – P.63-67.

## **10. ПРИЛОЖЕНИЯ**

Рассмотрено и одобрено Ученым советом  
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по  
зоотехнии и ветеринарии»

Протокол № 4 от 30 июля 2020 года

Председатель совета, доктор с.-х. наук

Д.В. Осепчук

"30" 07 2020 г.



### **ИНСТРУКЦИЯ**

по применению препарата **ФИБРАЛИН** в ветеринарии  
(в порядке производственных испытаний)

#### **ИЗГОТОВЛЕНО:**

Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

### **1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

1.1 Фибралин (FIBRALINUM) препарат, обладающий антитоксическим и гепатопротекторным действием, состоящий из растительных волокон свекловичного жома – 70 %, лецитина – 19 % и тиосульфата натрия – 11 %.

1.2 По внешнему виду представляет собой гранулы светло-жёлтого цвета, слабокислого вкуса, со специфическим маслянистым запахом.

1.3 Фармакотерапевтическая группа – антитоксический препарат с гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами.

### **2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА**

2.1 Фибралин выпускают в герметичных полипропиленовых вакуумных пакетах, фасовкой по 5, 10, 20 и 25 кг.

2.2 Хранят препарат в закрытой упаковке в сухом месте, без доступа прямых солнечных лучей, при температуре от 0 до 25°C, при влажности воздуха 50-85 %. Следует избегать длительного хранения корма во вскрытой упаковке.

2.3 Каждая упаковка сопровождается инструкцией по применению на русском языке с указанием наименования организации-производителя, ее адреса, названия и назначения продукта, его состава, гарантированных показателей, массы нетто, способа применения, срока и условий хранения, номера партии, мер предосторожности, даты изготовления, надписью «Для животных».

2.4 Срок годности хранения фибралина составляет 12 месяцев. После истечения срока годности, препарат не подлежит использованию.

### **3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

3.1 Фибралин – комплексный препарат, обладающий антитоксическим, гепатопротекторным, антиоксидантным и противовоспалительным действием.

Лечебный эффект при отравлениях, вызванных микотоксинами и нитратами, проявляется благодаря высокому содержанию пектинов и других низкомолекулярных соединений, входящих в его состав. Растительные волокна, обладают выра-

женными сорбционными свойствами, кроме того влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, ускоряя процессы эвакуации и связывания токсических веществ.

Гепатопротекторный эффект обусловлен влиянием на метаболизм гепатоцитов. Фосфолипиды, входящие в состав лецитина являются структурным компонентом клеточных мембран. Основными фармакологическими свойствами фосфолипидов являются: гепатопротекторные, мембранопротекторные, антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномоделирующие. Они оказывают стабилизирующее воздействие на мембрану гепатоцитов, тормозят проникновение токсинов в клетки печени, ингибируют дистрофические и потенцируют регенеративные процессы в печени.

Тиосульфат натрия оказывает противовоспалительное, детоксикационное, десенсибилизирующее действие. Обладает свойствами антидота по отношению к анилину, бензолу, йоду, меди, ртути, синильной кислоте, сулеме, фенолам. Натрия тиосульфат способен эффективно связывать яды, нейтрализуя их пагубное действие или преобразуя в менее токсичные вещества.

3.2 Фибралин по степени воздействия относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в терапевтических дозах не оказывает местно-раздражающего, алергизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действия.

#### **4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ**

4.1 Фибралин назначают сельскохозяйственной птице при спорадических или массовых токсикозах в хозяйствах или частных подворьях при отравлениях микотоксинами, нитратами, нитритами, солями тяжелых металлов и другими отравлениями.

4.2 Противопоказанием к применению препарата является повышенная индивидуальная чувствительность животного к компонентам препарата.

4.3 Дозы и способ применения: фибралин рекомендуется для лечения токсикозов у сельскохозяйственной птицы в дозе 3 кг на тонну корма.

4.4 Симптомы передозировки у животных не выявлены. Особенности действия препарата при его первом применении и отмене не установлено.

4.5 Убой птицы на мясо после последнего применения фибралина допускается без ограничений.

4.6 Применение препарата в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений, как правило, не вызывает.

#### **5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

5.1 При применении препарата фибралин следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными средствами.

5.2 Пустые упаковки из-под препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана: *Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.*

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2734030

**КОРМОВАЯ ДОБАВКА, ОБЛАДАЮЩАЯ  
АНТИТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*  
Авторы: *Кузьмина Елена Васильевна (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Кононенко Сергей Иванович (RU), Забашта Николай Николаевич (RU), Гринь Владимир Анатольевич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU), Тяпкина Евгения Викторовна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Лукьяненко Мария Викторовна (RU), Семенихин Семен Олегович (RU)*

Заявка № 2019117192

Приоритет изобретения 03 июня 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 12 октября 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 03 июня 2039 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Иличев



Утверждаю:  
Генеральный директор  
«ИП Ремесник И.В.»  
« 5 » *декабрь* 2019 г.



### АКТ

по изучению эффективности препарата фибралин при микотоксикозах цыплят-бройлеров

Нами, главным ветеринарным врачом Ремесник А.Н., сотрудниками ФГБНУ КНЦЗВ – заведующей отделом фармакологии, д.в.н. Семененко М.П., заведующим отделом эпизоотологии, микологии и ВСЭ, к.в.н. Мирошниченко П.В. и аспирантом отдела фармакологии Долговым Е.П. в период с ноября по декабрь 2019 проводились исследования по изучению эффективности препарата фибралин при микотоксикозах сельскохозяйственной птицы.

Научно-хозяйственный опыт по изучению терапевтической эффективности фибралина проводили на цыплятах-бройлерах 18-дневного возраста в количестве 440 голов со средней массой тела  $665,1 \pm 4,5$  г., в условиях частного хозяйства ИП Ремесник И.В. Динского района Краснодарского края. Лабораторными исследованиями комбикорма (рост) было установлено, что в нем присутствуют микотоксины, концентрация которых не превышала МДУ.

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 АтоксБио Плюс в дозе 1,5 кг на тонну корма; 3 контрольная – состояла из 40 оставшихся бройлеров и лечение не получала. Период применения препаратов составлял 10 дней. За всей птицей в течение опыта вели клиническое наблюдение. На 1 и на 10 дни опыта, из групп отбирались по 10 цыплят, у которых брали кровь для общего и биохимического анализов. Критериями эффективности лечения являлись сохранность, клинический статус, аппетит, двигательная активность, результаты биохимического и общего анализа крови, а также прирост массы тела птицы.

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 %.

Анализируя результаты общего анализа крови установлено, что в начале опыта у птиц всех групп содержание лейкоцитов регистрировалось близко к верхней границе нормы. При лабораторных исследованиях крови установлено, что терапия микотоксикоза антитоксическими препаратами сопровожда-

лось положительными изменениями в биохимическом профиле птицы с приоритетом по ряду показателей у цыплят 1 опытной группы.

Антиоксическая терапия в опытных группах оказала положительное действие на структурное и функциональное состояние печени, что подтвердилось снижением уровня трансфераз 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 % ( $p \leq 0,05$ ).

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 гипопроотеинемия стала более выраженной со снижением уровня общего белка на 5,9 % к концу опыта.

При фоновых исследованиях в крови цыплят уровень общего кальция регистрировался на нижней границе нормы – в среднем  $2,1 \pm 0,09$  ммоль/л. При применении фибралина к концу опыта у птицы 1 опытной группы содержание кальция увеличилось до  $2,3 \pm 0,06$  ммоль/л, что соответствует параметрам нормы. В других группах значимых изменений в показателях минерального обмена не установлено.

Таким образом, применение в фибралина, позволяет улучшить метаболизм, сохранность и продуктивность птицы, выращенной на кормах, пораженных микотоксинами.

Гл. вет. врач «ИП Ремесник»

Ремесник А.Н.

Зав. отделом фармакологии  
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н., доцент

Семенов М.П.

Зав. отделом эпизоотологии,  
микологии и ВСЭ  
ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н.

Мирошниченко П.В.

Аспирант отдела фармакологии

Долгов Е.П.

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Краснодарского НИВИ –  
обособленного структурного  
подразделения ФГБНУ КНЦЗВ

д-р с.-х. наук, доцент

Н. Н. Забашта

«12» января 2021 г.



### АКТ

#### о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме диссертации в учебный процесс

Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертации «Разработка и фармако-токсикологическая оценка препарата фибралин» Долгова Евгения Петровича, выполненной в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ КНЦЗВ, внедрены в учебный процесс центра повышения квалификации Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ КНЦЗВ.

Полученные результаты используются в программе повышения квалификации «Основы интерпретации результатов биохимических исследований крови в практике животноводства».

Заведующая отделом  
фармакологии, доктор  
ветеринарных наук, доцент

М. П. Семененко

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ООО «Ветеринарный  
клинико-диагностический  
центр»



А. Ф. Горидько

«16» декабря 2020 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ КНИЦЗВ.

Настоящим удостоверяется, что рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании Долгова Евгения Петровича на тему: «Разработка и фармако-токсикологическая оценка препарата фибралин», используются в ООО «Ветеринарный клинико-диагностический центр» г. Краснодар при проведении лечебно-профилактических мероприятий при микотоксикозах у сельскохозяйственной птицы.

Научный руководитель,  
доктор ветеринарных наук,  
доцент

Е. В. Кузьмина