

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

На правах рукописи



АКОПЯН РИММА АРТЕМОВНА

**РАЗРАБОТКА, ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕПАРАТА СТИЛУРАН ПРИ МОЧЕКИСЛОМ ДИАТЕЗЕ
У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПТИЦЫ**

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

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор
Семененко Марина Петровна

Краснодар 2026

СОДЕРЖАНИЕ

1	ВВЕДЕНИЕ	4
2	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
	2.1 Причины мочекишечного диатеза (подагры) у сельскохозяйственной птицы.....	11
	2.2 Патогенез, клинические проявления подагры у сельскохозяйственной птицы.....	25
	2.3 Методы профилактики и терапии подагры у птиц.....	32
3	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
4	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
	4.1 Фармацевтическая разработка препарата стилуран.....	50
	4.1.1 Обоснование компонентного состава.....	50
	4.1.2 Технологическая регламентация и состав лекарственной формы препарата стилуран.....	55
	4.1.3 Определение стабильности и сроков хранения препарата стилуран.....	59
	4.2 Токсикологическая оценка препарата стилуран.....	63
	4.2.1 Острая токсичность.....	63
	4.2.2 Хроническая токсичность.....	70
	4.2.3 Влияние на пищеварение и кристаллообразующую функцию мочи.....	88
	4.2.4 Оценка аллергизирующих свойств препарата стилуран...	92
	4.2.5 Эмбриотоксическое и тератогенное действие.....	97
	4.2.6 Ветеринарно-санитарная экспертиза качества продуктов убоя после применения препарата.....	100
	4.3 Фармакологические свойства препарата стилуран.....	103
	4.3.1 Влияние на клиническое состояние, динамику массы тела и яйценоскость кур-несушек.....	104
	4.3.2 Влияние на биохимические показатели крови кур-несушек.....	107
	4.3.3 Влияние на рентгенологические параметры костных структур кур-несушек	113

4.3.4	Влияние на гистоморфологические изменения внутренних органов и костной ткани кур-несушек	116
4.4	Лечебно-профилактическая эффективность препарата стилуран.....	121
4.4.1	Профилактическая эффективность препарата.....	121
4.4.2	Оценка терапевтической эффективности препарата при суставной форме подагры у индюков.....	132
5	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИЛУРАНА	145
5.1	Экономическая эффективность стилурана при терапии подагры у индюков.....	145
6	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
	ПРИЛОЖЕНИЯ	186

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современное промышленное птицеводство в России по темпам роста является доминирующей отраслью животноводства, не только обеспечивая качественной продукцией население, но и внося весомый вклад в продовольственную безопасность страны. Высокая рентабельность отрасли обусловлена, прежде всего, генетическим потенциалом высокопродуктивных кроссов птицы, обладающих отличными мясными или яичными качествами благодаря целенаправленной селекции, а также за счет внедрения интенсивных технологий выращивания и кормления птицы, способствующих оптимизации и совершенствованию производственных мощностей в птицеводстве (Ройтер Л. М., Зазыкина Л. А., Веденкина И. В. [и др.], 2020; Буяров В. С. с соавт., 2024). Однако селекционные программы, направленные на достижение ранней скороспелости, максимальной яйценоскости и высокого набора мышечной массы мясной птицы, зачастую не учитывают пределов физиологических возможностей их организма, что может привести к негативным последствиям для здоровья (Гальперн И. Л., Пахомова Л. И., Слепухин В. В., 2010; Буяров В. С., 2020).

Интенсивный обмен веществ, высокая плотность посадки и применение высокобелковых рационов создает значительную метаболическую нагрузку на органы выделения, в частности на почки, что приводит к развитию тяжелых метаболических патологий, среди которых одно из лидирующих мест по частоте регистрации и экономическому ущербу занимает мочекислый диатез (подагра) (Зубарева В. Д., Дроздова Л. И., Никитин А. П., 2020; Uma S. A. [et al.], 1999). Заболевание проявляется гиперурикемией и отложением кристаллов мочевой кислоты (уратов) в суставах и внутренних органах, что приводит к нарушению роста, снижению яйценоскости, вынужденной выбраковке и высокой смертности среди поголовья (Якименко Н. Н., Алексеева С. А., 2011; Нуралиев Е. П., 2012; Репко Е. В., 2015).

В отечественной научной литературе вопросы этиологии и патогенеза мочекишечного диатеза освещены фрагментарно, что свидетельствует о недостаточной степени их изученности. Методы фармакологической коррекции данного состояния, обеспечивающие высокую эффективность и безопасность, требуют дальнейшего совершенствования. Существующие терапевтические подходы, преимущественно направленные на симптоматическое облегчение состояния (коррекция рациона, применение содовых растворов), не обладают выраженным патогенетическим воздействием.

В свете этого, разработка новых комплексных препаратов, сочетающих сорбционные, урикозурические и противовоспалительные свойства, представляет собой актуальную научную задачу, имеющую значительное практическое значение для поддержания здоровья птиц и оптимизации экономических показателей птицеводческих хозяйств.

Степень разработанности темы. Изучением вопросов метаболических патологий у сельскохозяйственной птицы, включающим анализ этиологии, патогенеза и клинических проявлений мочекишечного диатеза, занимались такие ученые, как Б. Ф. Бессарабов (2000, 2007, 2011), Ш. А. Имангулов с соавт. (2001–2002), В. О. Ежков (2006–2008), Д. О. Журов (2014–2016; 2021), Т. М. Околелова, С. В. Енгашев, С. М. Салгереев (2016, 2017), Т. Н. Заводова с соавт. (2016), И. И. Кочиш, Е. Р. Нуралиев, А. Л. Киселев (2013, 2019), А. С. Дудникова, А. П. Забашта (2017), В. М. Жуков (2022), Ю. Д. Данилова (2024), а также ряд зарубежных исследователей (О. Genin, А. Hasdai, D. Shinder, M. Pines (2012), Р. J. Groves (2017), R. F. Wideman R. F. Wideman [et al.] (2012–2015).

Комплексная разработка методологических подходов к диагностике и профилактике нарушений метаболических процессов представлена в научных трудах А. В. Косова и Н. В. Картамышева (2004), Л. В. Клетиковой (2014), Е. В. Репко (2016), Б. И. Скрипец (2017, 2023), И. В. Насонова, О. В. Милосты, Н. В. Кныша (2017, 2018), Н. Н. Лаушкиной, С. М. Рябченко (2022) и других авторов.

Значительный вклад в изучение влияния кормовых факторов, микотоксинов и минерального дисбаланса на функцию почек птицы внесли труды В. И. Фисинина, И. А. Егорова, Л. И. Подобед (2009–2010, 2013).

Исследованиями в области оценки терапевтических свойств комплексных препаратов на основе природных неорганических соединений и растительных компонентов занимались такие ученые, как А. М., Сампиев с соавт., (2006), Л. И. Подобед с соавт. (2010), С. В. Еремин (2016), М. П. Семененко с соавт. (2006, 2007, 2017); Э. Р. Сайфульмулюков (2023), С. Т. Price et al., (2012), A. Manchón, M. Alkraisat, C. Rueda-Rodriguez [et al.], 2015).

При этом, несмотря на многолетние исследования в области ветеринарной фармакологии следует отметить, что текущий арсенал доступных препаратов для целенаправленного воздействия на процессы экскреции мочевой кислоты и ингибирования воспалительных реакций при подагре у сельскохозяйственных птиц остается крайне ограниченным, что и послужило основополагающим фактором для формулировки цели и задач настоящего исследования.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационной работы явилась разработка, изучение фармако-токсикологических свойств и оценка лечебно-профилактической эффективности препарата стилуран при мочекишечной диатезе (подагре) у сельскохозяйственной птицы.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

- осуществить фармацевтическую разработку препарата стилуран;
- провести комплексную оценку параметров общетоксического воздействия препарата на организм лабораторных животных и птицы;
- изучить фармакологические свойства стилурана по его влиянию на физиологические, биохимические и гистоморфологические показатели организма птицы;
- в производственных условиях установить лечебно-профилактическую эффективность препарата стилуран при суставной форме подагры у сельскохозяйственной птицы;

- рассчитать экономическую эффективность использования стилурана в птицеводстве.

Научная новизна диссертационной работы. Впервые на основании комплексных экспериментальных исследований разработан новый фармакологический препарат стилуран, обладающий урикозурическим и противовоспалительным действием, установлены его физико-химические параметры, токсикологический профиль и фармакологическая активность. Доказано положительное влияние стилурана на показатели эритро- и гемопоеза, а также оптимизацию метаболических процессов в организме сельскохозяйственной птицы за счет стабилизации белкового и минерального обмена и предотвращения развития гиперпротеинемии и гиперурикемии. В условиях промышленного птицеводства подтверждена высокая лечебно-профилактическая эффективность препарата при мочекишечной диатезе у индюков, проявляемая достоверным снижением уровня мочевой кислоты в крови, купированием воспалительных процессов в суставах и повышением сохранности поголовья, а также высоким экономическим эффектом от его применения в рационах сельскохозяйственной птицы.

Теоретическая и практическая значимость. На основе результатов экспериментальных исследований для внедрения в ветеринарную практику и животноводство рекомендован комплексный препарат стилуран, обладающий широким спектром фармакологической активности, проявляемой суммой положительных эффектов, обусловленных гипоурекимическим, противовоспалительным и детоксикационным действием, а также выраженным влиянием на продуктивные показатели птицы.

Проведенные исследования по оценке безопасности и специфического действия препарата на лабораторных животных и сельскохозяйственной птице позволили экспериментально подтвердить его клиническую эффективность в лечении подагры, и дальнейшую перспективность использования в рамках

комплексной стратегии профилактики метаболических нарушений в промышленном птицеводстве.

По результатам экспериментальных данных разработана временная инструкция на препарат стилуран, определяющая условия его применения в ветеринарии и животноводстве, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 12 от 19.11. 2025 г). Материалы исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий у студентов и аспирантов по дисциплинам «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Клиническая фармакология» в ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ и ФГБОУ ВО Самарский ГАУ.

Методология диссертационной работы. Методологическая основа настоящего диссертационного исследования базируется на фундаментальных положениях ветеринарной фармакологии, токсикологии и клинической диагностики, построена на принципах доказательной медицины, системного анализа фармакодинамических эффектов и комплексной оценки безопасности нового фармакологического средства при мочекишечной диатезе (подагре) у сельскохозяйственной птицы. Для реализации поставленных задач был использован комплекс современных лабораторных, инструментальных и клинических методов – токсикологических, гематологических, биохимических, патоморфологических, гистологических, статистических и других, подтверждающих актуальность и значимость выбранной темы, а также достоверность полученных результатов и выводов исследования.

Степень достоверности работы. Информативность результатов достигается за счет системного планирования и единой структуры постановки экспериментов, достаточным объемом экспериментального материала (лабораторные животные и сельскохозяйственная птица), использованием современного высокотехнологичного лабораторного оборудования, сертифицированных фармакологических, гематологических и биохимических методов ана-

лиза. Научные положения и выводы диссертации логически вытекают из полученных данных, которые подвергнуты корректной статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 6.0, t-критерий Стьюдента при уровне значимости не ниже $p < 0.05$.

Апробация и реализация результатов научных исследований. Основные результаты исследований, представляющие собой основу диссертационной работы, доложены, обсуждены и одобрены на: заседаниях Ученого совета Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института и Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2022–2026 гг.); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка» (Витебск, Республика Беларусь, 2023); XVII Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности» (Краснодар, 2023); IX Международной научно-практической конференции «Новейшие направления развития аграрной науки в работах молодых ученых» (Новосибирск, 2023); Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию открытия специальности «Ветеринария» «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биотехнологии» (Кинель, 2024); VI Международном конгрессе «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2024); Международной научно-практической конференции «120 лет казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности», посвященной 120-летию со дня основания Казахского научно-исследовательского ветеринарного института (Алматы, Республика Казахстан, 2025); XXVI Международном конкурсе научно-исследовательских работ (Уфа, 2026); XX Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности», посвященной 55-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (Краснодар, 2026).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- фармацевтическая разработка препарата стилуран;
- экспериментальные данные по изучению токсикометрических свойств препарата стилуран;
- фармакологические свойства стилурана и его влияние на метаболический статус и продуктивность птицы;
- лечебно-профилактическая эффективность препарата при мочекишечной диатезе (подагре) у сельскохозяйственной птицы и экономическая целесообразность его применения.

Личный вклад соискателя. Экспериментальная часть диссертационного исследования выполнена соискателем лично с применением современных методов и средств научного познания. В работах, выполненных в соавторстве, вклад автора является преобладающим: 89 % – в получении практических результатов и 93 % – в статистической обработке и аналитическом осмыслении данных. В реализации части экспериментальных работ участвовали М. П. Семененко, А. М. Сампиев, К. А. Железнякова и другие, которым автор выражает благодарность за профессиональную поддержку и сотрудничество. Все авторы не имеют возражений на использование в диссертации совместных данных, на что дано их письменное согласие.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 – в изданиях, рецензируемых ВАК; подана заявка на получение патента РФ на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы. Работа выполнена на 197 страницах стандартного компьютерного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, собственные исследования, заключение, выводы и практические предложения, а также список использованной литературы и приложения. Библиографический список состоит из 218 источников, в том числе 45 иностранных. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 69 рисунками.

2 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1 Причины мочекишечного диатеза (подагры) у сельскохозяйственной птицы

Крупные птицеводческие предприятия, размещающие свыше миллиона голов птицы, не всегда способны обеспечить соблюдение принципа «все пусто – все занято», что негативно сказывается на санитарном состоянии производственных площадок.

Следует подчеркнуть, что формирование стад часто осуществляется за счет импорта птицы из-за рубежа, при этом данные о ее происхождении могут быть неполными или недостоверными. В условиях несоблюдения регламентов кормления и содержания, а также пренебрежения ветеринарно-санитарными нормами и неизбежных технологических стрессов у сельскохозяйственной птицы наблюдается угнетение иммунной системы, что существенно снижает резистентность организма и создает предпосылки для возникновения различных патологических состояний (Фисинин В. И., 2009).

Таким образом, необходимо уделять первостепенное внимание как качеству кормовой базы и условиям содержания птицы, так и тщательному контролю за происхождением импортируемой птицы. Это позволит минимизировать риски для здоровья животных, а также обеспечить стабильное и устойчивое производство мясной продукции.

Почки являются центральным органом экскреции у птиц, и нарушение их функции закономерно сопровождается гиперурикемией. Избыток мочевой кислоты кристаллизуется в виде уратов натрия и кальция, оседающих на серозных покровах, в суставных тканях и паренхиме внутренних органов (висцеральная подагра). Обструкция мочеточников кристаллами приводит к задержке мочевого выделения, накоплению азотистых шлаков в крови и развитию уремической интоксикации, нередко завершающейся гибелью птицы (Шиленко И. С., 2020).

Почки являются жизненно важным органом для птиц. В течение нескольких минут весь объем циркулирующей крови проходит через почки, что подчеркивает их ключевую роль в поддержании гомеостаза и общего состояния здоровья птицы. Процесс мочеобразования представляет собой сложную систему, состоящую из двух основных этапов: фильтрации и обратного всасывания (реабсорбции). Этот механизм, подробно описанный Ш. А. Имангуловым, Т. Т. Папазяном и А. Ш. Кавтарашвили (2002), является фундаментальным для понимания физиологии выделительной системы птиц.

По мнению А. П. Костина (1986), почки выполняют ключевую функцию в поддержании гомеостаза внутренней среды организма, обеспечивая стабильность основных физико-химических параметров. Деятельность почек является фундаментальным механизмом, регулирующим водный обмен, осмотическое давление, ионный состав и кислотно-щелочное равновесие плазмы. Эти процессы имеют первостепенное значение для нормального функционирования организма, так как они способствуют поддержанию гомеостаза и создают оптимальные условия для жизнедеятельности клеток (Костин А. П., 1983; Кувшинова М. В., 2006).

Почки у птиц располагаются в тазовой области, симметрично по обе стороны от позвоночного столба. Их морфологическая организация характеризуется дольчатым строением: каждая почка состоит из трех морфологически обособленных долей, среди которых задняя доля является наиболее крупной (Евстигнеев Т. А., 2012; Щетина Н. Н., 1978; Кувшинова М. В., 2006).

Отмечено, что масса почек у птиц в расчете на массу тела значительно превышает аналогичный показатель у млекопитающих. Данный факт свидетельствует о высокой функциональной активности почек в организме птиц. Мочеточники у них открываются непосредственно в клоаку, что обеспечивает эффективное удаление отходов и облегчает транспортировку выделений. Такая анатомическая особенность птиц, позволяет им поддерживать высокую производительность в процессе мочеобразования и способствует более экономному

использованию воды, что особенно важно для выживания в различных условиях окружающей среды (Виноходов В. О., 1985).

Почка птицы представляет собой сложную морфологическую структуру, состоящую из двух основных слоев: коркового и мозгового. Функциональной единицей почки является нефрон, который локализуется в корковом слое и включает в себя капсулу Шумлянско-Боумана, служащую для первичной фильтрации крови, которая постепенно трансформируется в систему мочевых канальцев, обладающих высокой степенью извилистости в корковом слое. Первый участок этого канальцевого пути представлен проксимальным извитым канальцем (первого порядка), который, выпрямляясь, проникает в мозговой слой почки, где формирует петлю Генле. После достижения изгиба петля Генле возвращается в корковое вещество почки, где вновь приобретает извитую форму, образуя дистальный извитой каналец. Этот каналец выполняет функцию коллектора для множества канальцев, способствуя окончательной реабсорбции и секреции веществ (Костин А. П., 1983; Кувшинова М. В., 2006).

Фильтрационная функция почечных клубочков обеспечивает селективное прохождение через капиллярную мембрану воды и низкомолекулярных неорганических компонентов плазмы с образованием первичного фильтрата (первичной мочи). Далее в проксимальных и дистальных канальцах реализуется механизм обратного всасывания (реабсорбции), направленный на возвращение в кровеносное русло жизненно важных субстанций, включая воду, глюкозу и некоторые соли, поддерживая водно-электролитный баланс и обеспечивая организм необходимыми веществами (Имангулов Ш. А., Папазян Т. Т., Кавтарашвили А. Ш., 2002). В результате комплекса биологических процессов, включающих фильтрацию, реабсорбцию и секрецию, формируется вторичная моча, которая характеризуется существенными отличиями от первичной. Во вторичной моче происходит значительное снижение концентрации аминокислот и некоторых солей, тогда как уровень мочевой кислоты, напротив, увеличивается (Кувшинова М. В., 2006). Такое изменение в составе мочи

отражает эффективную работу почек по сохранению полезных веществ и выведению излишков, что является важным для поддержания гомеостаза в организме (Имангулов Ш.А. с соавт., 2002).

Дисбаланс аминокислот негативно влияет на обмен веществ. При избытке неполноценных белков их расщепление в организме затруднено. Это может привести к токсичности и повреждению эпителия почечных канальцев.

Избыточное поступление заменимых аминокислот в организм может привести к ряду физиологических и биохимических изменений, таких как ускорение белкового обмена, что, в свою очередь, вызывает повышенную потребность в других незаменимых аминокислотах для поддержания гомеостаза белкового пула; увеличение потребности в кофакторах и витаминах, таких как пиридоксин (витамин В6), для метаболизма избыточных аминокислот, что может привести к дефициту этих веществ при недостаточном их поступлении с пищей; подавление активности ферментов, вызванное высокой внутриклеточной концентрацией одной из аминокислот, что может нарушить нормальное функционирование метаболических путей (Нуралиев Е.Р., 2019).

Исследованиями подтверждена важность белка и аминокислот. Для каждого кросса установлен конкретный уровень сырого протеина и соответствующее количество аминокислот (Кувшинова М. В., 2006).

Отмечено, что почечная доля анатомически структурирована одной кортикальной единицей и сегментарной частью общего мозгового конуса. Кортикальный компонент, представляющий собой значительную морфологическую единицу, локализуется на периферии небольшого конусообразного островка мозгового вещества, характерного для птичьего типа почек. Такое строение почечной доли играет важную роль в функционировании почек. Кортикальная единица, находясь на периферии, обеспечивает, тем самым, эффективную фильтрацию крови, в то время как мозговое вещество, расположенное внутри, участвует в процессах реабсорбции и секреции. Таким образом, взаимодействие

между корковым и мозговым веществом способствует поддержанию гомеостаза в организме и эффективному удалению отходов у птицы (Плюшкина А. С., Гумерова А. А., Андреева Д. И., Бурганова Г. Р., Киясов А.П., 2018; Vacha W. J., 2012; King A. S., 1975).

В классической анатомической литературе почки птиц традиционно подразделяют на три доли: крупную краниальную, среднюю и относительно небольшую каудальную (Batah A. L., 2012). Вместе с тем, результаты исследований G. Casotti (2001) демонстрируют иную морфологическую картину: на примере перепелов и воробьев автором описано преобладание каудальной доли при одновременном уменьшении размеров средней и краниальной долей.

В фундаментальной работе A. S. King (1975) подробно описана топография и морфология почек птиц. Краниальная доля локализуется непосредственно каудальнее легких, занимая пространство между шестым и седьмым грудными позвонками. Автор отмечает, что, несмотря на примерное морфометрическое равенство трех отделов по длине, они обнаруживают выраженную структурную дифференциацию по форме: краниальный отдел имеет округлую конфигурацию, средний отличается пролонгированной структурой, а каудальный характеризуется сложными неправильными очертаниями. Такие анатомические особенности почек важны для их функционального назначения, так как каждая доля выполняет специфические задачи в процессе фильтрации и выведения отходов из организма. Различия в строении между видами также подчеркивают адаптацию почек к специфическим условиям жизни и потребностям каждого вида птицы (King A.S., 1975).

Морфометрический анализ нефронов птиц выявил значительную вариативность объемов их структурных компонентов. В корковом слое мозгового вещества почек доминирующими по объему элементами являются проксимальные каналы, средний объем которых составляет $1320 \pm 112 \text{ мм}^3$. Наименьшие морфометрические показатели в данной зоне зафиксированы для собирательных трубочек у домашних воробьев, чей объем равен $3,8 \pm 1,2 \text{ мм}^3$.

В мозговом веществе наибольшими структурными единицами выступают толстые сегменты петли Генле, объем которых достигает $189,4 \pm 8,5 \text{ мм}^3$. Минимальные значения объема в этой локации отмечены для тонких сегментов петли Генле у воробьев, составляющие всего $0,8 \pm 0,3 \text{ мм}^3$ (Rahmat A., 2015).

Представленные данные подчеркивают разнообразие анатомических особенностей почек у различных видов птиц, что, в свою очередь, может отражать их адаптацию к различным условиям окружающей среды и потребностям в метаболизме.

Функция почек у птиц представляет собой сложный биохимический процесс, тесно интегрированный с метаболической активностью печени. Печень, обладая высокоразвитыми детоксикационными механизмами, выполняет ключевую роль в метаболизме токсичных метаболитов и конечных продуктов обмена веществ. Эти метаболиты, прошедшие через процессы детоксикации, подготавливаются к последующему выведению из организма посредством почечной экскреции. Таким образом, синергетическое взаимодействие между печенью и почками обеспечивает эффективную гомеостатическую регуляцию и поддержание метаболического баланса в организме птиц (Скрипец Б. И., 2017; Кувшинова М. В., 2006).

Резюмируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что почки выступают ключевым органом поддержания гомеостаза у птиц, реализующим многообразие жизненно важных функций. Дисфункция почечной ткани, возникающая при различных заболеваниях, лежит в основе развития ряда тяжелых патологий, наиболее клинически значимой из которых является мочекислый диатез.

В сельском хозяйстве случаи падежа и преждевременной выбраковки птицы в основном связаны не с инфекционными заболеваниями, а с незаразными. Анализ структуры незаразной патологии в промышленном птицеводстве свидетельствует о том, что мочекислый диатез входит в число наиболее распространенных и экономически значимых заболеваний, уступая по частоте

регистрации и ущербу только алиментарной дистрофии и гиповитаминозам (Бессарабов Б. Ф., 2007).

Данный факт подчеркивает важность внимания к незаразным заболеваниям, которые могут существенно повлиять на здоровье птицы и, как следствие, на экономические показатели птицеводческих предприятий. Необходимо разрабатывать эффективные стратегии профилактики и управления данными заболеваниями для обеспечения устойчивого развития птицеводства.

Мочекислый диатез (подагра) – это заболевание, возникающее из-за нарушений обмена веществ. Заболевание проявляется образованием и накоплением мочевой кислоты и её солей в крови (гиперурикемия), что приводит к их отложению в различных тканях и органах (Журов Д. О., 2021).

При этом, Б. Ф. Бессарабов (2007), отмечает, что мочекислый диатез (подагра) – это заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, характеризующееся образованием и накоплением мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) с последующим отложением ее солей в различных тканях и органах (Бессарабов Б. Ф., 2007). Согласно его данным, примерно 5 % поголовья птиц в стаде страдает от мочекислого диатеза, а в некоторых случаях этот показатель может достигать от 15 до 40 %.

Основными факторами, которые способствуют развитию мочекислого диатеза, являются избыток кальция в рационе, его избыточное содержание по сравнению с фосфором, а также недостаток фосфора относительно нормы. Наравне с этим, использование рационов с высоким уровнем белка также влияет на возникновение данного заболевания (Околелова Т. М., 2017). Экономический ущерб, обусловленный мочекислым диатезом у птиц, формируется за счет комплекса прямых и косвенных потерь. К прямым убыткам относятся падеж поголовья и вынужденный забой больной птицы, а также затраты на утилизацию тушек с признаками висцеральной формы патологии. Косвенные экономические потери проявляются в снижении продуктивных показателей: за-

медлении темпов роста молодняка, ухудшении конверсии корма, потере живой массы, снижении яйценоскости и падении инкубационных качеств яиц (Бессарабов Б. Ф., 2007).

Изучение данных статистики и литературных источников по названной проблеме показывает, что мочекислый диатез довольно часто встречается в птицеводческих хозяйствах по всему миру – от 5 до 20 % (Журов Д. О., 2014).

Результаты комплексного вскрытия и лабораторной диагностики подтверждают восприимчивость как взрослого поголовья, так и молодняка к мочекиислому диатезу. Первые случаи гибели цыплят с клиническими признаками подагры регистрируются в возрасте 20–30 дней. Наибольшее количество случаев гибели птиц наблюдается в возрасте 120–130 дней. При этом молодые птицы особенно уязвимы к заболеванию в определенные критические периоды их развития, так как их организм еще не полностью адаптирован к метаболическим нагрузкам, связанным с ростом и развитием (Зубарева В. Д., 2020).

На основании анализа обширной научной литературы можно сделать вывод о том, что этиология мочекислового диатеза тесно связана с воспалительно-дистрофическими изменениями в почечных канальцах и клубочках, что приводит к развитию нефрозонофритов. Эти патологические процессы значительно нарушают фильтрационную функцию почек, затрудняя экскрецию мочевой кислоты и других азотсодержащих метаболитов. Этиологическим фактором, способствующим возникновению данного состояния, является употребление птицей кормов, содержащих микотоксины, нитриты, нитраты, углеводороды с ненасыщенными связями и перекиси липидов. Данные вещества обладают выраженным токсическим потенциалом, что приводит к структурным и функциональным нарушениям в почечной ткани (Околелова Т. М., 2017; Юрьева Э. А., Яблонская М. И., Раба Г. П., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н., 2013; Журов Д. О., Громов И. Н. с соавт., 2014; Татарникова Н. А., 2023; Тяпинская В. А., Любченко Е. Н., 2023; Яскин В. А., 2016).

Дисбаланс витаминно-минерального питания является этиологическим фактором развития нефропатий у птиц. Гипервитаминоз D3 индуцирует токсические реакции и сопровождается патологической минерализацией органов, тканей и сосудистых стенок. При этом концентрация кальция в крови и почечной ткани возрастает в 2,0–2,5 раза, что приводит к дисфункции почек и развитию метаболического ацидоза со всеми сопутствующими системными нарушениями. Дефицит витамина А в инкубационном периоде либо в раннем постнатальном онтогенезе провоцирует кератинизацию цилиндрического эпителия почечных канальцев, что существенно снижает экскреторную способность почек в отношении солей мочевой кислоты. В то же время гипервитаминоз А оказывает выраженное эмбриотоксическое действие: отмечается повышение эмбриональной гибели на 19–20 сутки инкубации, сопровождающееся отеками затылочной области, утолщением суставов и развитием мочекишечного дилатационного атеза (Бессарабов Б. Ф., 2007; Алабдаллах З., 2023; Околелова Т. М., 2017).

Одной из причин образования кристаллов щавелевокислого кальция в почках птицы является недостаток витаминов и, в частности, пиридоксина (витамина В6) в рационе. Недостаток таких важных питательных веществ может привести к нарушениям обмена веществ и, как следствие, к образованию кристаллов в органах. Также, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови может служить косвенным индикатором обеспечения птицы витамином А. При нехватке витамина А концентрация мочевой кислоты может увеличиваться в четыре раза по сравнению с нормальными показателями. Это говорит о том, что сбалансированное питание, включающее достаточное количество витаминов, является критически важным для предотвращения метаболических заболеваний у птиц, включая подагру. Таким образом, для поддержания здоровья и продуктивности птицеводства необходимо внимательно следить за рационом, обеспечивая птицам все необходимые витамины и минералы, что сможет снизить риск образования кристаллов в почках и других связанных заболеваний (Подобед Л. И., Фисинин В. И., Егоров И. А., Околелова Т. М., 2013).

Еще одним важным фактором, способствующим развитию мочекишечного диатеза (подагры) у птиц, является дисбаланс в соотношении кальция и фосфора в рационе птиц. Избыток кальция относительно фосфора, а также недостаток фосфора по сравнению с кальцием могут негативно сказаться на здоровье птиц, что объясняется тем, что кальций в основном выводится из организма через почки. Ситуация может ухудшиться, если птицы пьют воду с высокой жесткостью. В питьевой воде для птиц уровень растворимых твердых веществ не должен превышать 500 мг/л. Из них кальция – не более 75 мг/л, магния – 200 мг/л, хлористого натрия – 250 мг/л, сульфатов натрия и магния – по 250 мг/л. Исследования показывают, что повышение фосфора в рационе более 0,8 % может привести к отложению кальция в почках в виде нерастворимых кристаллов. Это затрудняет выведение мочевой кислоты и вызывает различные метаболические нарушения (Чубукова О. В., 2018).

Для обеспечения оптимального соотношения кальция и фосфора в рационе птицы необходимо учитывать не только общее содержание кальция, но и его растворимость в биологических средах организма. В частности, рекомендуется проводить анализ кормовых источников кальция на растворимость в 0,1 N растворе соляной кислоты. Это позволяет более точно прогнозировать биодоступность микроэлемента и минимизировать риски, связанные с его недостаточной усвояемостью (Околелова Т. М., 2017; Колодяжный, А. В., 2022).

Результаты экспериментов и практических исследований доказывают, что использование ферментных препаратов с фитазами снижает содержание общего и доступного фосфора в кормах на 0,1 %. Это изменение уменьшает нагрузку на почки за счёт повышения усвояемости фитинового фосфора и сокращения использования кормовых фосфатов на 30–50 % и выше (Околелова Т. М., 2017). Важно помнить, что нормальный уровень pH крови и других жидкостей организма птицы составляет в среднем 7,4, при этом колебания могут варьироваться от 6,8 до 7,7, тогда как pH мочи обычно находится в пределах 6,2–6,5 (Имангулов Ш. А., Папазян Т. Т., Кавтарашвили А. Ш., 2001).

Метаболический ацидоз у птиц развивается вследствие снижения почечной экскреции либо избыточной продукции ионов водорода, тогда как метаболический алкалоз обусловлен их значительной потерей. Значения рН крови и мочи детерминируют тип преципитирующих солей при достижении порога перенасыщения биологических сред. Поддержание кислотно-щелочного баланса и ионного транспорта обеспечивается оптимальным соотношением натрия, калия и хлора в рационе. Установлена прямая зависимость между экскрецией калия и натрия: повышение поступления калия сопровождается усиленным выведением хлорида натрия. Дефицит калия провоцирует обменный ацидоз, усугубляемый компенсаторной гипернатриемией; дефицит натрия и хлора, напротив, ведет к метаболическому ацидозу с компенсаторной гиперкалиемией (Околелова Т. М., 2017; Дзиова Э. Р., 2023).

Микотоксикозы, сопровождающиеся выраженным нефротоксическим эффектом, являются значимым этиологическим фактором развития мочекишечного диатеза у птиц, причем их повреждающее действие на почечную паренхиму наглядно проявляется макроскопически в виде гиперемии, отека и очаговых геморрагий.

Гистологическими исследованиями выявляются гиперплазия цилиндрического эпителия, гетерофильный нефрит и локальные отложения солей мочевой кислоты (Околелова Т. М., Енгашев С. В., Салгереев С. М., 2017).

Натрий занимает центральное место среди минеральных факторов, модулирующих функциональную активность почек, и требует строгого нормирования с учетом специфики конкретного кросса. Дегидратация индуцирует снижение почечной экскреции натрия, что закономерно ведет к пропорциональному уменьшению выведения уратов. Обеспечение неограниченного доступа к воде является обязательным условием поддержания гомеостаза у птицы всех возрастных групп.

Динамика суточного водопотребления выступает чувствительным маркером состояния здоровья поголовья. При регистрации полидипсии алгоритм диагностики предусматривает последовательное исключение технических факторов (утечки, колебания давления в водопроводе, температурные отклонения, гипернатриемия рациона), а при их отсутствии – проведение клинической оценки птицы с целью выявления инфекционной патологии или поствакцинальных осложнений (Околелова Т. М., Енгашев С. В., Салгереев С. М., 2017).

Если птица потребляет мало воды, следует убедиться в исправности поилки. Давление в системе не должно превышать допустимого уровня, так как слишком высокое давление затрудняет для птицы доступ к воде через ниппели, что приводит к снижению потребления жидкости. Также необходимо проверить герметичность ниппеля, измерив объем воды, проходящей через него за минуту (Хакимов А. Н., Нуруллин Ж. С., 2023).

Оценка адекватности водопотребления начинается с клинических признаков: вялость птицы свидетельствует о дефиците воды. Диагностика предусматривает проверку системы поения во всех клетках или секциях, исключая перегрузку ниппельных поилок при высокой плотности посадки.

При нормальной работе оборудования и корректной высоте ниппелей необходимо оценить качество питьевой воды и проанализировать потребление корма. Техническим ориентиром служит пропускная способность ниппеля, определяемая по эмпирическому правилу: возраст птицы плюс 20 мл/мин (для 30-дневных цыплят – 20–50 мл/мин) (Подобед Л. И., Фисинин В. И., Егоров И. А., Околелова Т. М., 2013).

Санитарно-гигиеническое благополучие поголовья сельскохозяйственной птицы в значительной степени определяется качеством питьевой воды, что требует регулярного мониторинга химических и микробиологических загрязнителей. Параллельно с лабораторными исследованиями проводится визуальный осмотр линий поения на предмет наружного и внутреннего загрязнения. Замеры температуры и санитарных показателей воды выполняются как

на входе в птичник, так и на удаленных участках водоподачи. Подобная стратегия позволяет обнаружить вторичную контаминацию, возникающую из-за формирования биопленок и иных факторов, способных существенно ухудшить исходно качественную воду по мере ее продвижения по системе (Околелова Т. М., 2016).

Кислотно-щелочной баланс комбикорма (норма – до 5° Неймана) определяет характер преципитирующих уратов. Закисление рациона провоцирует отложение кислых солей мочевой кислоты, тогда как избыточное защелачивание, в том числе за счёт соды (свыше 3 кг/т), ведёт к алкалозу и кристаллизации основных уратов (Петенко А. И., Петенко Н. И., Анискина М. В., Юрина Н. А., Юрин Д. А., Хорин Б.В., 2020).

Алиментарными факторами развития заболевания выступают рационы с избытком небелкового азота и пуриновых оснований, содержащиеся в дрожжевых кормах, рыбной и мясной муке. Существенную роль играют также нитратно-нитритная контаминация кормов и воды, окислительная порча липидов (накопление перекисей) и нерациональное применение антибиотиков.

Использование фальсифицированных кормовых компонентов (дрожжей с низким содержанием истинного белка, рыбной муки с избытком небелкового азота и прогорклых жиров) вызывает хронические алиментарные токсикозы, что ведет к токсической дистрофии печени и системному сбою гомеостаза, а дополнительным триггером развития мочекишечного диатеза служит микотоксическая контаминация рационов (Околелова Т. М., Енгашев С. В., Салгереев С. М., 2017; Георгинова О. А. с соавт., 2022). Микотоксины вызывают кровенаполнение почек, их увеличение в размере и наличие кровоизлияний (Чубукова О. В., 2018).

Патогенез нефритов у птиц нередко связан с воздействием холодового фактора, что диктует необходимость поддержания оптимальных параметров микроклимата в птичниках. Критически важным технологическим приёмом при комплектовании поголовья является первоочередное выпаивание цыплят,

обеспечивающее адекватную элиминацию мочевой кислоты, накопившейся в период эмбрионального онтогенеза. Преципитация уратных солей в просвете мочеточников является патогномоничным признаком водного дефицита и сопутствующего снижения диуреза.

Обобщая вышесказанное, мочекислый диатез, мочекаменную болезнь и подагру в условиях промышленного птицеводства следует квалифицировать как хроническое системное нарушение гомеостаза поли этиологической природы. В генезе данных нозологий ключевую роль играют алиментарные факторы, зоогигиенические нарушения, а также общее ветеринарное благополучие хозяйства (Околелова Т. М., 2017).

Изученная литература позволила определить основные причины мочекислотного диатеза у птиц (рис. 1).

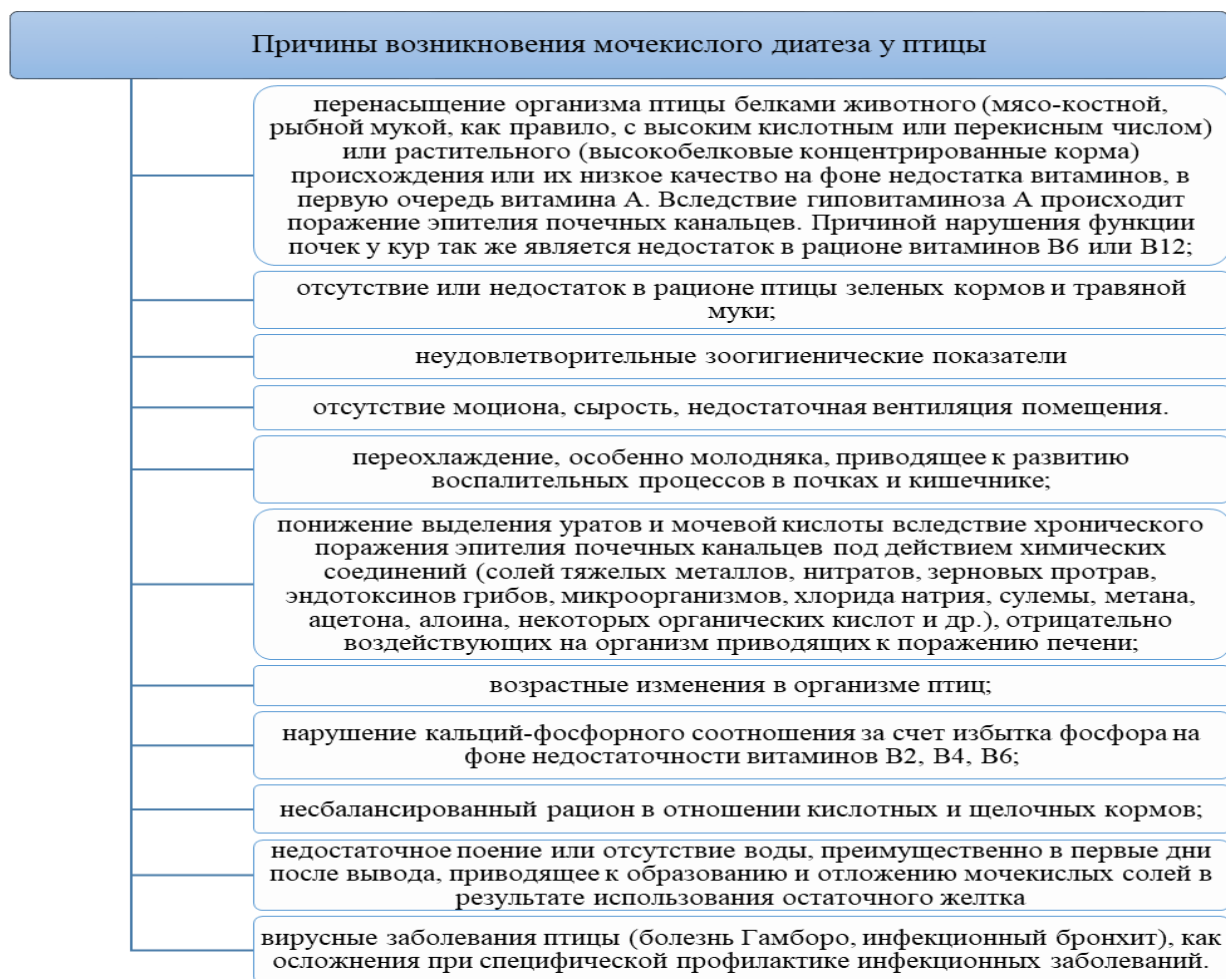


Рисунок 1 – Причины возникновения мочекислотного диатеза у птицы
(по данным Дудникова А. С., 2017)

Подагрический синдром, часто поражающий молодое поголовье птицы с двухнедельного возраста, требует незамедлительной коррекции. При диагностировании признаков патологии первоочередной мерой выступает установление и устранение первопричины развития болезни.

Комплексная профилактика заболеваний в условиях промышленного птицеводства реализуется через систему взаимосвязанных контрольных мероприятий. Она охватывает как технологические аспекты – параметры содержания ремонтного молодняка и баланс питательных веществ в рационах, так и ветеринарные – схемы иммунизации против инфекционного бронхита и болезни Гамборо, эпизоотический надзор за стадом. Обязательным элементом является также оценка санитарного качества кормов, включающая мониторинг содержания микотоксинов и пестицидных загрязнителей.

2.2 Патогенез, клинические проявления подагры у сельскохозяйственной птицы

Почки птиц поддерживают азотистый гомеостаз, их поражение индуцирует гиперурикемию и отложение уратных кристаллов в паренхиме органов. Обструкция мочевыводящих путей кристаллами провоцирует уремическую интоксикацию и гибель птицы (Кочиш И. И., Нуралиев Е. Р., Киселев А. Л., 2013).

Диагностика мочекишечного диатеза (подагры) может представлять собой сложную задачу, поскольку её симптомы часто напоминают проявления других заболеваний, таких как инфекции суставов. В таких случаях для уточнения диагноза проводится анализ крови птицы, который позволяет проверить уровень мочевой кислоты и выявить возможные отклонения от нормы. Однако результаты такого теста не всегда оказываются информативными, так как в период обострения подагры уровень мочевой кислоты может оставаться в пределах нормы. Некоторые авторы объясняют это явление тем, что избыток мочевой кислоты может покидать кровотоки и оседать в виде кристаллов в тканях

суставов, что и вызывает характерные симптомы заболевания (Елисеев М. С., 2015; Журов Д. О., 2016; Patel A., 2007).

Таким образом, несмотря на наличие анализа крови, диагностика подагры требует комплексного подхода и учета клинической картины, поскольку уровень мочевой кислоты в крови не всегда отражает истинное состояние птицы.

В основе метаболических нарушений у птиц лежит диссоциация между интенсивностью катаболизма нуклеопротеинов и скоростью элиминации их конечных метаболитов, что особенно выражено при почечной патологии. Результатом служит развитие гиперурикемии – стойкого повышения концентрации остаточного азота, мочевой кислоты и её солей в системном кровотоке. Кумуляция данных соединений в суставных тканях и паренхиме висцеральных органов инициирует каскад дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений, по морфологической картине сходных с анафилактической реакцией. Избирательная топография патологических процессов детерминирована видоспецифическими физико-химическими характеристиками тканей птиц, создающими благоприятные условия для ретенции мочевой кислоты и преципитации её солей.

Такое состояние может быть особенно опасным, так как гиперурикемия может стать причиной внезапной смерти птицы. Важно отметить, что такие изменения требуют внимательного мониторинга и диагностики (Данилова Ю. Д., 2024).

В научной литературе различают 3 формы мочекислотного диатеза у птиц: висцеральную, суставную, смешанную форму (редко) (рис. 2).

В соответствии с этим различают и три основные клинико-анатомические формы болезни: висцеральный мочекислый диатез, суставная форма, или подагра (греч. *pous* – нога, *agrios* – жесткая) и мочекислые инфаркты (Шиленко И. С., 2020).

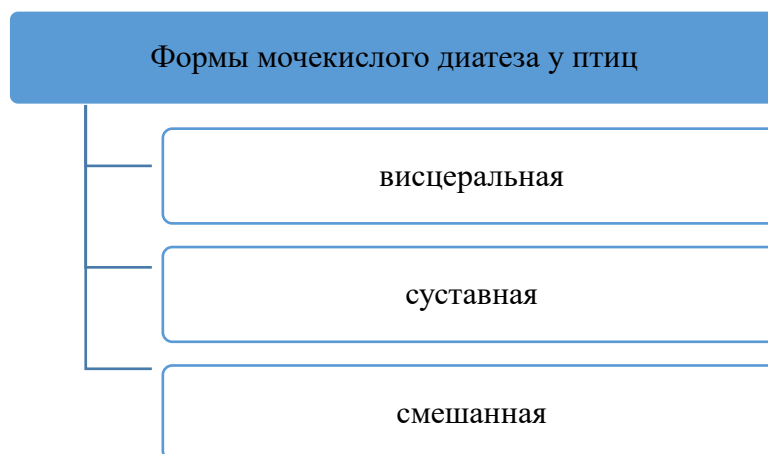


Рисунок 2 – Формы мочекислового диатеза у птиц (по данным Татарниковой Н. А., 2023)

Так, например, при проведении клинического исследования 9-летнего волнистого попугая, установлено: птица угнетена и истощена, движения затруднены, координация нарушена, не способна сидеть на жердочке и летать, жажда повышена, резкая чередующаяся смена настроений (вялость или бодрость), перьевой покров взъерошен, птица сидит нахохлившись, голова опущена. Патологоанатомическое вскрытие 9-летнего попугая выявило накопление солей мочевой кислоты вокруг позвоночника, особенно в шейных позвонках, трубчатых костях и суставах конечностей. Исследование под микроскопом подтвердило наличие кристаллов мочевой кислоты. Попугаю был поставлен диагноз: суставная форма мочекислового диатеза – нарушение обмена нуклеопротеидов с избытком мочевой кислоты в крови и отложением ее солей в тканях. Причиной его гибели стали однообразное питание и предпочтение белков животного происхождения (Якименко Н. Н., 2014).

В работе Д. О. Журова (2015), представлены результаты комплексного патоморфологического исследования птицы кросса «Ломан белый» из промышленного комплекса с выраженной почечной патологией, формирующей до 80 % структуры падежа. Комплексное гистологическое обследование включало изучение почек, печени, миокарда, легких и селезенки птиц различных возрастных категорий. У 218-дневных особей установлены выраженные циркуляторные и дистрофические сдвиги в почечной паренхиме: полнокровие венозного

русла, пропитывание интерстициальной ткани серозным экссудатом, зернистая дистрофия эпителиоцитов канальцев. Доминирующим морфологическим феноменом явилась массивная преципитация уратных кристаллов, преимущественно кальциевых солей, в просветах тубул, сопровождающаяся деструкцией эпителиального покрова, развитием интерстициального воспаления и локальным фиброзом паренхимы в зонах отложения солей. Автор интерпретировал выявленные необратимые морфологические трансформации у птицы всех возрастных групп как проявление ассоциативного течения подагры и уролитиаза, а полиморфные дистрофические изменения (зернистая, вакуольная, жировая дистрофия) в почках и печени расценил как морфологические маркеры алиментарной интоксикации.

В проведенных клинических исследованиях С. П. Ханхасыков (2025), на серозных покровах отмечал напоминающие мел, легко снимающиеся наложения (Ханхасыков С. П., 2025).

Проведенными А. В. Манасяном и В. К. Мкртчяном (2005), на Арзнинской племенной и Ереванской птицефабриках исследованиями на 6–11-месячных курах породы Хайлайн (кросс 98) и Ломан-Браун (белый и красный кроссы) у 98 голов павших кур установлены патологоанатомические изменения, характерные для мочекислотного диатеза. У кур с мочекислым диатезом из-за снижения уровня гемоглобина и эритроцитов развивалась гипохромная анемия. Это было связано с повреждением печени и почек, что приводило к уменьшению выработки эритропоэтинов. Наблюдался лейкоцитоз из-за отложения кристаллов мочекислых солей и воспалительного процесса. Внутренние органы были гиперемированы, с точечными кровоизлияниями и отеком. Диатез также сопровождался гиперурикемией, гипоальбуминемией и компенсаторной гиперпротеинемией (Манасян А. В., Мкртчян В. К., 2005).

Данные патоморфологические сдвиги детально описаны в исследованиях А. И. Морозовой и Е. В. Горшковой (2018), выполненных на производственных площадках ЗАО «Куриное царство – Брянск» (БЦ «Первомайский» и БЦ

«Роща»). Авторы подчеркивают, что постановка диагноза возможна исключительно посредством секционного вскрытия. Вскрытие выявляет классические макроскопические признаки висцеральной подагры: нефромегалию с кристаллизацией мочевой кислоты, расширение мочеточников с формированием в их просвете слизисто-уратных масс и диффузное отложение солей на серозных оболочках грудной и брюшной полостей, печени, сердца, селезенки и легких. Уратная инфильтрация затрагивает не только висцеральные структуры, но и подкожную клетчатку, а клиническим эквивалентом нарушения экскреторной функции выступает обструкция клоаки белесыми каловыми конгломератами.

Заболевание чаще проявляется у кур несушек в достаточно взрослом возрасте, но отмечается у цыплят преимущественно до 10 суток (Морозова А. И., Горшкова Е. В., 2018).

При диагностике мочекислового диатеза у птиц родительского стада кроссов РОСС-308 и ХАББАРД Ф15 по патологоанатомическим изменениям при проведении послеубойной ветеринарно-санитарной экспертизы обнаружены следующие характерные для мочекислового диатеза патологоанатомические изменения во внутренних органах: почки увеличены в размере, при разрезе пропитаны уратами, на печени, на серозных покровах кишечника отложения мочекислых солей (Лаушкина Н. Н., Рябченко С. М., 2022).

Следует отметить, что результаты определения концентрации мочевой кислоты могут быть подвержены определённым ограничениям в интерпретации. Суточные колебания уровня мочевой кислоты у птиц представляют собой значимый фактор, который необходимо учитывать при проведении исследований. В ряде случаев, несмотря на наличие клинических признаков подагры, у птиц не наблюдается повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (Ежков В. О., 2008; Лизун Р., 2014; Singh N., 2013).

Отдельные исследователи изучали корреляционные взаимосвязи между некоторыми форменными элементами крови и биохимическими показателями

сыворотки крови у перепелов. В частности, степень взаимосвязи была определена на уровне 27–44 % (Журов Д. О., 2015; Клетикова Л. В., 2014).

У цыплят, получающих корм с высоким содержанием кальция и белка, развивается подагра, а высокобелковая диета увеличивает уровень уратов в сыворотке крови кур. Кроме того, такая диета снижает показатели липидного обмена, включая общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, общий билирубин и прямой билирубин (Fan Hong, 2020).

В работе Д. О. Журова с соавторами (2015), проанализированы патоморфологические особенности почек кур с признаками уратной нефропатии. Экспериментальная база включала образцы почек павших кур кросса Ломанн белый разных возрастных групп, отобранные на птицефабрике с выраженной патологией почечной системы, которая обуславливала до 80 % всех случаев гибели поголовья. Результаты исследования позволили дифференцировать этиологию почечных поражений в зависимости от возраста птицы. У цыплят 35–60-дневного возраста длительно протекающие патоморфологические изменения почек указывали на кормовые токсикозы, включая микотоксикозы. У птиц старшего возраста аналогичные изменения расценивались как признаки моче-кислого диатеза и мочекаменной болезни.

В результате патологоанатомического вскрытия погибшей от подагры птицы на серозных оболочках внутренних органов и в воздухоносных мешках выявляются меловые отложения. Почки увеличены в размере, капсула напряжена, консистенция мягкая, цвет светло-серый, поверхность разреза матовая, суховатая, граница между корковым и мозговым веществом сглажена. Наблюдаются отложения меловидного налета в почках (Ильиных Е. А., Женихова Н. И., 2020).

Исследования, проведенные Ю. Д. Даниловой (2024), в условиях АО «Турбаслинские бройлеры», показали, что при вскрытии павшей птицы выявлялись признаки истощения, на серозных оболочках кишечника, брюшины,

печени и почек наблюдались меловидные отложения, которые легко растирались между пальцами. Почки увеличены, мочеточники – расширены. Аналогичные изменения отмечались у 10 % павших птиц породы кросса Росс-308. В ходе ветеринарно-санитарной экспертизы тушек и органов на убойном конвейере у птиц было обнаружено поражение внутренних органов, характерное для мочекишлого диатеза, у 12 % из 600 голов (Данилова Ю. Д., 2024).

Другие авторы в своих работах подтверждают данные результатов патологоанатомического исследования птицы, при которых выявлялись отложения солей мочекишлой кислоты в почках, печени, мочеточниках и сердце (Скрипец Б. И., 2023; Быстров А. Д. 2023).

Микроскопическое исследование гистопрепаратов показало наличие отложений мочевой кислоты и аморфных осадков в ткани скелетной мускулатуры и серозных оболочках грудобрюшной полости, а также очаги некроза и множественные воспалительные инфильтраты с лейкоцитами и гистиоцитами, а в ткани сердца были обнаружены некротические очаги с зоной демаркационного воспаления, содержащие лимфоидные пролифераты. Выявленные изменения указывают на нарушение обмена нуклеопротеидов, что соответствует висцеральному мочекишлом диатезу (отложение солей мочевой кислоты). (Официальный сайт ФГБУ ВНИИЗЖ, <https://www.vniizh.ru/>).

Таким образом, мочекишный диатез у кур сопровождается выраженной морфологической перестройкой почек, которая характеризуется утолщением фиброзной капсулы, пролиферацией соединительной ткани в корковом и мозговом веществах, а также гипертрофией почечных телец и клеточных элементов всех сегментов нефрона (Журов Д. О., 2021).

Поражение клеток канальцев характеризовалось их отеком, сморщенностью, атрофией или лизисом. На месте разрушенных канальцев и других почечных структур наблюдались признаки организации. Во многих случаях наблюдался интерстициальный нефрит с явлениями фибротизации. Данные

изменения являются результатом защитно-компенсаторных механизмов органа, возникающих на фоне длительного переболевания птиц мочекислым диатезом (Журов Д. О., 2021).

Таким образом, при жизни птицы обычно можно зафиксировать только суставную форму подагры по клиническим признакам. Окончательное подтверждение диагноза базируется на выявлении уратных отложений в биоматериале, отобранном из пораженных суставов или иных тканей, путем постановки мурексидной реакции либо прямой идентификации кристаллов при микроскопии. Диагностика висцеральной формы заболевания осуществляется исключительно посмертно и основывается на выявлении специфических макроскопических изменений внутренних органов. В ситуациях, требующих дифференциальной диагностики или вызывающих клинические сомнения, применяется биохимическое исследование сыворотки крови *in vivo* с целью количественного определения концентрации мочевой кислоты и оценки степени гиперурикемии.

2.3 Методы профилактики и терапии подагры у птиц

В настоящее время в арсенале ветеринарной медицины отсутствуют узкоспециализированные фармакологические средства, целенаправленно предназначенные для элиминации и предупреждения мочекислового диатеза у сельскохозяйственной птицы. Применяемая тактика лечения базируется на консервативных методах коррекции, основной целью которых является лизис уратных конкрементов и нефропротекция – поддержание функциональной активности сохранных участков почечной паренхимы. Для оптимизации пуринового обмена и растворения кристаллов мочевой кислоты практикуется включение в схемы кормления и выпаивания ряда химических соединений, таких как метионин, гидрокарбонат натрия, хлорид и сульфат аммония (Бессарабов Б. Ф., 2011; Скрипец Б. И., 2017).

Препараты для лечения подагры обычно растворяются в воде и вводятся птицам в определенных дозировках в течение нескольких часов. После завершения курса терапии проводится забор крови для оценки эффективности проведенного лечения (Цурко В. В., Морозова Т. Е., Громова М. А., Крыхивская К. М., 2019).

При появлении у птицы признаков мочекишечного диатеза первоочередной задачей является выявление и устранение причины такого состояния. Это затруднительно, поскольку необходимо тщательно проанализировать множество факторов, среди которых рацион питания, условия содержания, уровень стресса, генетические особенности и возможные метаболические нарушения. Каждое из данных направлений требует внимательного рассмотрения, чтобы точно определить источник проблемы и принять соответствующие меры.

Пероральная регидратация специфическими фармакологическими субстанциями признана одним из ведущих направлений поддерживающей терапии уратной нефропатии у птиц (Салаутин В. В., Терентьев А. А., 2017).

Терапевтический протокол базируется на трех компонентах: во-первых, 2 %-ная концентрация гидрокарбоната натрия, необходимая для блокирования кристаллизации мочевой кислоты за счет ощелачивания биологических жидкостей; во-вторых, 0,5 %-ный раствор карлсбадской соли, который за счет осмотического действия стимулирует диурез и способствует вымыванию уратных отложений; в-третьих, 0,25 %-ный раствор уротропина, применяемый для усиления выделительной функции почек и ускоренной элиминации эндогенных токсинов. Такой комплексный подход, включающий устранение причин заболевания и применение поддерживающих растворов, позволяет эффективно управлять симптомами мочекишечного диатеза у птиц и улучшать их общее состояние. Несмотря на это, для достижения наилучших результатов важно своевременно обращаться к ветеринарному специалисту и строго следовать рекомендованным методам лечения.

Исследование, проведенное Б. И. Скрипец и Л. И. Судаковой (2017), для оценки факторов, способствующих профилактике заболеваний мочекишечного диатеза у цыплят, показало, что птице, страдающей подагрой, выпаивание с 25 дня откорма и до убоя (45 дней) 2 %-ного раствора двууглекислой соды в количестве 0,8 г на 1 литр воды в сутки, способствует повышению активности и аппетита, снижению гиперемии кожи и росту новых перьев. Проведенное исследование показало, что низкий уровень смертности в опытной группе (30 % против 70 % в группе контроля) указывает на эффективность двууглекислой соды в профилактике и лечении мочекишечного диатеза (Скрипец Б. И., Судакова Л. И., 2017).

В современных промышленных птицеводческих хозяйствах широко применяется методика ошелачивания кормов с целью поддержания оптимального уровня pH в организме птиц и предотвращения различных метаболических нарушений у нее. Для этого на каждые 1 тонну птичьего корма добавляют 3 килограмма двууглекислой соды. Обогащённые таким образом корма, дают в пищу птицам на протяжении 10–15 дней. После этого делается перерыв в течении 5–7 дней, чтобы избежать возможных побочных эффектов от постоянного употребления соды. По истечении перерыва процесс ошелачивания кормов повторяется, и птицам вновь начинают добавлять в рацион корма с добавлением двууглекислой соды. Также, у цыплят, у которых после периода выращивания наблюдаются признаки подагры – состояния, характеризующегося образованием кристаллов мочевой кислоты в суставах и тканях – проводится терапевтическое вмешательство. В таких случаях цыплятам выпаивают 2% водные растворы глюкозы или сахарозы. Такие растворы помогают улучшить обмен веществ, снизить уровень мочевой кислоты и облегчить симптомы подагры, способствуя восстановлению здоровья птиц (Шаронина Н. В., 2021).

Обеспечение птицы необходимыми протеинами и аминокислотами является важным аспектом её питания для исключения подагры.

Оптимизация кормовых рационов для сельскохозяйственной птицы должна базироваться на дифференцированном подходе, учитывающем возрастную динамику, фактическую продуктивность и общее физиологическое состояние поголовья, что является залогом сбалансированного протеинового питания. Особого контроля требует соблюдение норм сырого протеина в периоды максимальной реализации генетического потенциала яйценоскости, поскольку именно в эти фазы метаболическая потребность кур в белковых компонентах и незаменимых аминокислотах достигает пиковых значений. Минимальное количество белка определяется как его величина, необходимая для поддержания азотного равновесия в организме птицы. Например, для курицы весом от 2,0–2,5 кг с яйценоскостью около 200 яиц в год, рекомендуется обеспечивать суточное потребление белка в пределах 14–16 граммов (Сулимова Л. И., Жучаев К. В., Кочнева М. Л., 2020).

В рационе следует ограничивать долю кормов животного происхождения: для взрослых птиц она не должна превышать 7–10 %, тогда как для молодняка допустимо увеличение этого показателя до 10–12 %. Важным является контроль за влажностью корма, которая не должна превышать 12 %, чтобы предотвратить развитие плесени и сохранить питательные вещества в нем. Таким образом, сбалансированное питание с правильными пропорциями белка и других компонентов играет ключевую роль в здоровье и продуктивности птицы в птицеводческом хозяйстве (Моисеенко Л. С., 2016; Сметнев С. И., 2022).

Необходим систематический мониторинг содержания микотоксинов в комбикормах для обеспечения их безопасности. Максимально допустимые концентрации этих токсичных веществ в кормах регламентируются следующими значениями: афлатоксины – не более 0,05 мг/кг, охратоксины – не более 0,2 мг/кг, Т-2 токсины – не более 0,5 мг/кг и зеараленон – не более 0,5 мг/кг.

В случае обнаружения микотоксинов в кормовых смесях применяют специальные связывающие вещества, такие как токсиноблокаторы на основе силиконовых порошков, которые эффективно нейтрализуют вредные эффекты

токсинов. Также важно внедрять регулярные программы мониторинга качества кормов, что позволяет своевременно выявлять загрязнения и предотвращать потенциальные риски для здоровья животных (Колесень В. П., 2017).

При составлении рационов с высокой энергетической насыщенностью обязательным компонентом является обогащение кормовой смеси холином хлористым, а также комплексом витаминов группы В и токоферолом (витамином Е). Согласно рекомендаций Ю. В. Конопатова (2000), оптимальная норма ввода холинхлорида составляет 1 кг на 1 тонну полнорационного комбикорма, витамина Е – 10 г на аналогичный объем корма.

Профилактика уратной нефропатии на птицеводческих предприятиях, требует соблюдения двух ключевых направлений. Первое касается нутриентной поддержки: в полнорационные корма целесообразно вводить дрожжеванные компоненты, зеленые корма и корнеклубнеплоды с добавлением кормовой извести. Второе направление предписывает ранний постэмбриональный период: транспортировка молодняка должна быть осуществлена в течение 8 часов после инкубации, а для купирования транспортных стресс-реакций применяется аэрозольная аппликация растворов аскорбиновой кислоты и глюкозы (Унятович Т. Н., 2017).

По данным ряда исследователей, этиология вторичного мочекишечного диатеза и обструкции мочевыводящих путей кристаллами уратов у птиц зачастую ассоциирована с инфекционными факторами. В частности, триггерами развития тяжелой токсической нефропатии выступают нефропатогенные сероварианты вируса инфекционного бронхита кур, такие как штамм 4/91, а также возбудитель энтеровирусного нефрита. Манифестация клинической симптоматики при данных вирусных инфекциях наблюдается преимущественно у цыплят раннего возраста и проявляется транзиторными расстройствами желудочно-кишечного тракта, которые в интервале с 7 по 14 сутки жизни сменяются выраженной ретардацией темпов роста. При летальном исходе, наступающем в период с 4 по

21 сутки, патоморфологическая картина характеризуется тяжелой нефромегалией и развитием висцерального уратоза, при котором типичные меловидные налеты солей мочевой кислоты диффузно обнаруживаются на серозных оболочках внутренних органов и брюшины (Щербаков Г. Г., Коробов А. В., Анохин Б. М., 2009; Журов Д. О., Громов И. Н., Алиев А. С., 2014).

Согласно современным рекомендациям по ведению птицеводства в зонах с высоким эпизоотическим риском ИБК, первоочередной мерой профилактики уратной нефропатии является оптимизация кальциевого обмена: начало дачи предкладкового корма с супрафизиологическими дозами кальция ремонтным молодкам следует переносить на более поздние сроки. Наряду с этим, в первые 3–4 суток после вывода цыплят проводится превентивная вакцинация против инфекционного бронхита с использованием штаммов, обладающих тропизмом к почечной ткани (Мандро Н. М., Литвинова З. А., Копейкин Ю. А., Медяник К. Д., 2023).

Строгое соблюдение технологических регламентов инкубации и последующих этапов выращивания является фундаментальным условием для обеспечения высокой сохранности молодняка, реализации генетического потенциала продуктивности взрослой птицы и минимизации рисков незаразной патологии. Ключевым инструментом достижения данных зоотехнических показателей выступает непрерывный мониторинг организации кормления, направленный на обеспечение поголовья полноценными кормовыми ресурсами. При нутриентной оптимизации рационов приоритетное значение придается поддержанию баланса сырого протеина, витаминно-минерального комплекса и макро- микроэлементов. Азотистое питание должно в полной мере удовлетворять физиологические потребности птицы, гарантируя поступление критически важного пула незаменимых аминокислот.

В связи с этим, для повышения биологической ценности комбикормов и компенсации дефицита лимитирующих аминокислот, в структуру рационов

целесообразно включать высококачественные корма животного происхождения (рыбную, мясокостную муку, продукты переработки молока), обладающие оптимальным профилем усвояемого протеина (Ибатуллин И. И., Кривенков Н. Я., Ильчук И. И., 2013).

Кроме того, важно следить за тем, чтобы витамины и минералы были представлены в достаточных количествах и в правильных пропорциях для рациона птиц, что способствует укреплению иммунной системы птицы, улучшению общего состояния здоровья и повышению устойчивости к заболеваниям. Таким образом, тщательный контроль за режимом инкубации и рационом питания птиц способствует не только сохранению молодняка, но и общему улучшению продуктивности и здоровья стада (Чубукова О. В., Иванов Н. Г., 2018).

Использование кормов ненадлежащего санитарного и зоотехнического качества, обусловленное экономическими факторами, создает предпосылки для массового возникновения подагры у птицы, что требует обязательного применения химиотерапевтических средств. В качестве профилактических мер в рационах используют сульфаниламидные препараты и ионофорные антибиотики. Для предотвращения развития висцеральной и суставной форм заболевания успешно применяют аллопуринол из расчета 25 мг на кг живой массы (Сулимова Л. И., Жучаев К. В., Кочнева М. Л., 2020).

В последние годы на сельскохозяйственных предприятиях для стимулирования повышения продуктивности птицы широко применяются высокопитательные корма. В их состав в больших объемах включают мясокостную, рыбную и кровяную муку, а также другие виды кормов, что приводит к нарушению обмена веществ и развитию мочекишечного диатеза (подагры) (Лисунова Л. И., Токарев В. С., 2022).

В медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при подагре используют уродан. Это эффективный и недорогой препарат.

Однако поскольку у птиц обмен веществ значительно выше чем у людей, то дозировка уродана должна быть тоже больше. По мнению Н. И. Ливинцова с соавт. (2014), эксперименты, проведенные по оценке профилактической эффективности уродана на курах Хейсекс-Браун, разделённых на четыре группы по 50 голов (трем группам давали уродан по 100, 200 и 300 мг/кг массы тела дважды в день в течение 30 дней, четвёртая группа – контроль), показали, что доза 200 мг/кг была самой эффективной, увеличив выживаемость птиц на 13 % и обеспечив дополнительно около 40 яиц на курицу (Ливинцов Н. И., Винохов В. В., Сочинский П. Д., Герасименко К. А., 2014).

Исследование, проведенное Э. Р. Сайфульмулюковым (2023), в условиях крупного племенного птицеводческого репродуктора с использованием птиц кросса Arbor Acres, возрастом 305 дней, показало, что дополнительное введение в рацион птицы СПАО-комплекса в дозировке 185 мг на килограмм живой массы тела, способствовало изменению в пределах референсных значений показателей крови: увеличился уровень общего белка, альбуминов, глюкозы, холестерина, кальция, фосфора, креатинина и АсАТ, в то время как уровень щелочной фосфатазы показал снижение до физиологической нормы. Содержание АлАТ осталось на прежнем уровне. Применение СПАО-комплекса в дозе 185 мг/кг живой массы снизило уровень мочевой кислоты в крови кур на 16,4 %. Экономическая эффективность профилактики мочекишечного диатеза у кур с использованием комплекса составила 5,1 рубля на каждый потраченный рубль. Таким образом, введение СПАО-комплекса положительно сказалось на биохимическом статусе крови и обеспечило значительный экономический эффект для предприятия (Сайфульмулюков Э. Р., 2023).

Оптимальная биодоступность и конверсия питательных веществ корма сельскохозяйственной птицей неразрывно связаны с адекватной витаминной обеспеченностью рационов (Витюк Л. А., Баева А. А., Кцоева И. И., Попова И. И., 2017). Поэтому включение в рацион природного источника биологически

активных веществ – травяной муки – способствует значимому снижению падежа и выбраковки продуктивной птицы, ассоциированного с мочекислым диатезом (Зубарева В. Д., Дроздова Л. И., Никитин А. П., 2020).

Дефицит витаминов в кормовой базе неизбежно влечет за собой глубокие метаболические нарушения. Наряду с этим регистрируется ухудшение инкубационных и пищевых качеств яиц и мяса, падение общей неспецифической резистентности организма и замедление темпов формирования специфического поствакцинального иммунитета.

У сельскохозяйственной птицы, относящейся к урикотельным организмам, фундаментальное значение имеет процесс детоксикации аммиака, который реализуется преимущественно в печени. В гепатоцитах происходит ключевая биохимическая конверсия токсичного аммиака в мочевую кислоту. Кроме того, печеночная ткань выступает главным метаболическим барьером, обеспечивающим биохимическую нейтрализацию токсичных метаболитов, поступающих из желудочно-кишечного тракта, в частности, продуктов бактериального гниения (индола, скатола, фенольных соединений и их производных) (Климов А. Ф., Акаевский А. И., 2022).

В статье И. В. Насонова и О. В. Милосты (2018) «Терапия и профилактика мочекислового диатеза у птиц инновационным препаратом «Урамин», освещены вопросы лечения и предупреждения мочекислового диатеза у сельскохозяйственной птицы с использованием нового фармакологического средства. Авторы анализируют причины развития мочекислового диатеза, которые связаны с нарушением белкового обмена, погрешностями кормления и условиями содержания птицы. В исследовании приводятся результаты экспериментального применения препарата «Урамин», оценивается его влияние на обмен мочевой кислоты, функциональное состояние почек и общую продуктивность птицы. Использование «Урамина» способствует снижению концентрации мочевой кислоты, уменьшению клинических проявлений заболевания и повыше-

нию сохранности поголовья. Сделан вывод о высокой эффективности препарата «Урамин» как в лечебных, так и в профилактических целях, а также о целесообразности его применения в промышленном птицеводстве (Насонова И. В., Милосты О. В., 2018).

В условиях масштабного промышленного производства выявление и полная ликвидация первопричины уратной нефропатии представляет собой крайне сложную задачу из-за необходимости комплексного анализа множества взаимосвязанных факторов. Тем не менее, данный этиологический подход остается приоритетным, поскольку подагра относится к числу наиболее часто регистрируемых патологий у цыплят, начиная с двухнедельного возраста, что требует незамедлительного вмешательства для предотвращения массового поражения поголовья.

Несмотря на предпринимаемые меры, эффективность существующих лечебно-профилактических мероприятий при мочекишечной диатезе (подагре) у птиц остается достаточно низкой. В связи с этим возникает острая необходимость разработки инновационных препаратов, способных значительно повысить результативность терапии данного заболевания и обеспечить более надежное профилактическое действие.

3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в период с 2022 по 2026 год на базе отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Работа выполнялась в рамках плана фундаментальных и прикладных научных исследований по направлению 160 «Молекулярно-биологические и нанобиотехнологические методы создания биопрепаратов нового поколения...» и являлась составной частью государственной темы «Разработка теоретических и экспериментальных подходов для повышения метаболического статуса и продуктивности сельскохозяйственной птицы с использованием системы фармакокоррекции и ресурсосберегающих технологий производства» (0688-2019-0008, Рег. № НИОКТР АААА-А19-119111590044-2).

Объект исследования – новый комплексный препарат стилуран в форме порошка для перорального применения, составляющими компонентами которого являются: кукурузы столбики с рыльцами измельченные (*Zea mays stylis cum stigmati*) – 30,0 %, рисовая мучка (*Oryza sativa bran*) – 17,0 %, натрия салицилат (*Natrii salicylas*) – 3,0 % и бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области (*Bentonite*) – остальное.

Все эксперименты проведены с учётом этических норм гуманного обращения с животными и биоэтическими стандартами и требованиями, предъявляемыми к врачебно-биологическому эксперименту. Особое внимание уделялось подбору аналогов с учетом цели и характера каждого конкретного испытания, позволяющему обеспечить высокую степень научной обоснованности и достоверности полученных результатов.

Модельной базой для подтверждения токсикологической безопасности и специфического действия препарата стилуран служили лабораторные животные и птица сельскохозяйственного назначения, подобранные с учетом

различных возрастных и физиологических параметров. Общая выборка, обеспечивающая точность данных, была сформирована из следующих групп: белые нелинейные (беспородные) крысы самцы и самки ($n=72$), кролики породы Калифорнийская ($n=7$), морские свинки ($n=4$), молодняк цыплят-бройлеров кросса Arbor Acres ($n=50$), несушки кросса Хайсекс Браун в возрасте 74 недель ($n=120$), а также индейки мясного направления кросса Биг-6 ($n=60$).

Органолептические и физико-химические свойства препарата стилуран оценивались в соответствии с нормативными требованиями, предъявляемыми к ветеринарным порошковым препаратам, включающим определение внешнего вида, цвета, запаха, степени дисперсности частиц, сыпучести, гигроскопической влажности и показателей микробиологической чистоты. Стабильность и обоснование срока годности препарата проводились методом ускоренного старения: образцы выдерживались при температуре 45 ± 2 °C с последующим математическим пересчетом полученных данных на реальные сроки хранения согласно термодинамическому правилу Вант-Гоффа.

Доклиническое изучение безопасности и специфической активности препарата стилуран проводилось на базе вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института, клиническая эффективность – в условиях птицеводческих ферм Краснодарского края.

Для оценки состояния подопытных животных применялся комплекс лабораторных и инструментальных исследований: гематологических ($n=418$), биохимических ($n=1086$), микробиологических ($n=32$), клинических ($n=328$), гравиметрических ($n=265$), гистологических ($n=68$) и рентгенографических ($n=84$).

Оценка безопасности препарата стилуран проводилась в соответствии с действующими методическими указаниями и нормативно-правовыми актами, регламентирующими доклиническое исследование ветеринарных лекарственных средств: «Методические рекомендации по токсико-экологической оценке

лекарственных средств, применяемых в ветеринарии» (1998), «Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных» (Смирнов А. М., Дорожкин В. И., 2008); «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под редакцией Хабриева Р. У. (2005); «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (часть 1), под редакцией Миронова А. Н. (2012); а также «Европейскую конвенцию по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986) и Директиву 2010/63 ЕУ Европейского Парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010).

Изучение острой токсичности стилурана проводилось в двух сериях опытов. В *первой серии* дизайн эксперимента был построен на выявлении токсических эффектов препарата на организм белых лабораторных крыс ($n=12$) в возрасте 10–12 недель с массой тела 218–232 г, отобранных случайной выборкой по принципу парных аналогов с учетом клинического состояния и гендерной принадлежности, сформированных в 2 группы – опытную и контрольную. Отобранные в опыт грызуны подверглись двухнедельному карантинированию для адаптации и оценки клинического состояния под контролем основных физиологических параметров (температура, пульс, дыхание). Условия содержания животных соответствовали санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

Образец препарата стилуран вводился опытной группе грызунов энтерально однократно через атравматический зонд в виде 20 %-ной водной взвеси в максимальном объеме – 5 мл (лимитируемый разовый объем вводимого вещества для крыс, масса тела которых не превышает 200–240 г). При этом количество содержащегося во взвеси препарата составило 1,5 г на животное или 6,8 г/кг массы тела. Группе контрольных крыс аналогичным способом вводилось эквивалентное количество дистиллированной воды.

Во второй серии эксперимента острая токсичность препарата изучалась на двух группах ($n=10$) 28-ти дневных цыплят-бройлеров кросса Arbor Acres с массой тела 1365–1378 г. Опытной группе птицы стилуран вводился в зоб при помощи медицинского катетера с обрезанным и закругленным концом на глубину 4 см в виде 20 %-ной водной взвеси в дозе, составляющей 6000 мг/кг массы тела или 8250 мг/гол. Контрольным цыплятам через шприц, подсоединенный к катетеру, вводилось эквивалентное количество дистиллированной воды.

Хроническая токсичность препарата изучалась на тридцати нелинейных белых крысах (*первая серия*) со средней массой тела $110,6 \pm 12,3$ г, разделенных на три группы – две опытных и одну контрольную ($n=10$, самки и самцы в равной пропорции) с учетом критериев приемлемости внешних признаков (отсутствие заболеваний, гомогенность по возрасту, полу, массе), размещенных в групповых клетках-контейнерах с возможностью контроля кормления и поения. Опытные группы грызунов в индивидуальном порядке получали образцы препарата стилуран в форме болюсов один раз в день курсом 90 дней с последующим 14-дневным периодом отмены в следующих дозах: 1 опытная группа – $1/5$ от максимальной дозы – 1360 мг/кг; 2 опытная группа – $1/10$ от максимальной дозы – 680 мг/кг. Точное дозирование препарата, в зависимости от массы тела используемых в эксперименте животных, осуществлялось за счет объема болюсов. Животным контрольной группы задавались болюсы только с кукурузным маслом в том же режиме дозирования. На протяжении периода исследования расчет препарата корректировался с учетом набора массы лабораторных крыс в пределах каждой группы, при этом динамика массы тела отслеживалась каждые 14 дней до момента окончания опыта.

Вторая серия хронического эксперимента проведена на 30 цыплятах-бройлерах кросса Arbor-Acres суточного возраста, разделенных после уравнительного периода на 3 группы (две опытных и одну контрольную, $n=10$). В течение 7 дней в группах осуществлялся адаптационный надзор, за время которого учитывались основные витальные показатели бройлеров (дыхание,

температура, активность, аппетит и др.), позволяющий выявить возможные критерии исключения из эксперимента.

Далее, цыплятам опытных групп, начиная с 8 дня жизни и до 60 дней откормочного периода, ежедневно, групповым способом в составе полнорационного комбикорма (ПК) задавался препарат стилуран в дозах, составляющих $1/5$ и $1/10$ от максимальной, вводимой птице в период острого эксперимента. Также, как и в хроническом опыте, проводимом на крысах, расчет дозы производился с еженедельной корректировкой на основании учета массы тела. Контрольная группа цыплят-бройлеров содержалась только на ПК.

Программа экспериментальных исследований включала комплексный мониторинг физиологического состояния подопытных животных: клинический статус, этологические реакции, показатели сохранности поголовья и динамику массы тела белых крыс и сельскохозяйственной птицы. Дополнительно проводились лабораторные гематологические и биохимические анализы крови, а по окончании опытов выполнялось патологоанатомическое вскрытие с макроскопической оценкой состояния висцеральных органов.

Экспертиза функционального состояния пищеварительного тракта птицы на фоне применения препарата стилуран осуществлялась путем комплексного макро- и микроскопического анализа фекалий, а также на основании гравиметрических показателей органов желудочно-кишечного тракта, полученных после планового убоя птицы.

Оценка алергизирующих и раздражающих свойств препарата стилуран проведена в четырех экспериментальных сериях, включающих конъюнктивальную пробу (оценка раздражающего действия на слизистые оболочки), кожные тесты (определение местно-раздражающих свойств), а также методы диагностики гиперчувствительности замедленного типа – эпикутанные аппликации и назальную пробу (оценка сенсibilизирующей активности). Модельными объектами служили кролики породы Калифорнийский с массой тела 1,8–2,1 кг и беспородные морские свинки с массой тела 200–220 г.

Изучение эмбриотоксических и тератогенных характеристик препарата проведено на интактных самках белых беспородных крыс, которым стилуран вводился перорально с 1 по 19 день гестации в дозе 680 мг/кг массы тела (1/10 от максимально переносимой дозы для данного вида животных, полученной в ходе острой токсичности). Анализ результатов включал оценку таких параметров, как частота имплантации эмбрионов, выживаемость плодов, а также изучение морфологических характеристик новорожденных крысят в постнатальном периоде.

Ветеринарно-санитарная экспертиза качества продуктов убоя птицы после применения препарата стилуран проводилась в соответствии с общепринятыми государственными стандартами: ГОСТ 9959-2015 «Мясо и мясные продукты. Общие условия проведения органолептической оценки»; ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований»; ГОСТ 31962-2013 «Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части)».

Фармакологические свойства препарата изучались по его влиянию на физиологические, клинические и гравиметрические параметры, гомеостаз крови, гистоморфологическую структуру органов и тканей, а также на структурную плотность и внутреннюю архитектуру костной ткани кур-несушек кросса Хайсекс Браун. Опытные группы птицы с 1 по 35 день эксперимента получали препарат в дозах 0,5, 1,0 и 1,5 % к массе полнорационного комбикорма. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

Морфологические исследования крови были выполнены с использованием гематологического анализатора Mythic 18 (производитель Orphee S.A., Швейцария). Биохимический анализ сыворотки крови осуществлялся на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Selectra Junior (производитель Vital Scientific B.V., Нидерланды). Для измерения показателей были использованы реактивы фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия).

Для оценки степени эндогенной интоксикации использовался метод определения концентрации молекул средней массы (Н. И. Габриэлян и В. И. Липатова, 1984).

Анализ рентгенографической картины костных структур нижних конечностей кур-несушек проводился на аппарате Orange 1040HF Collimator в дорсо-вентральной проекции для выявления возможных отложений уратов и оценки структурной плотности костной ткани.

Отбор биоматериала для гистологического исследования внутренних органов и костной ткани осуществлялся в соответствии с общепринятыми протоколами гистотехники. Образцы тканей помещались в 10 %-ный водный раствор формальдегида для фиксации. Приготовление серийных парафиновых срезов проводилось на микротоме МЗП-01. Визуализация и морфологический анализ препаратов выполнялись с использованием светового микроскопа МС 300 (Австрия) при увеличениях $\times 5$ и $\times 10$. Окраска препаратов проводилась гематоксилин-эозином.

Профилактическая эффективность стилурана изучалась на двухмесячных индюшатах кросса мясного направления Биг-6 без клинических признаков поражения суставов нижних конечностей и отсутствия (при вскрытии) мочекислых отложений на внутренних органах. Для исследований было отобрано 40 особей обоего пола, сформированных в две группы – опытную и контрольную ($n=20$). Опытная группа индюков получала препарат из расчета 1 % к массе полнорационного комбикорма на протяжении 56 дней. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

В течение всего периода наблюдения отслеживалась динамика массы тела птицы с двухнедельным интервалом до полного завершения опыта. Биохимические показатели крови анализировались в динамике на 1, 28 и 56 дни эксперимента от 5 птиц из группы.

Терапевтическая эффективность препарата стилуран оценивалась в производственных условиях на индюках кросса Биг-6 с клиническими признаками суставной формы подагры по следующим критериям: сохранность поголовья, восстановление клинико-физиологического статуса, динамика приростов массы тела, нормализация биохимических параметров крови и положительная гистоморфологическая картина в суставных тканях. Схема лечения предусматривала применение препарата в дозе 1,5 % к массе комбикорма в течение 28 дней.

Оценка экономической эффективности стилурана проведена на основании «Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», а также согласно научно-методических рекомендаций И. Н. Никитина (2012). Расчет производился с учетом ключевых производственных факторов – минимизации финансовых потерь, связанных с падежом поголовья и интенсификации показателей среднесуточного прироста массы тела птицы.

Полученные в ходе эксперимента количественные показатели представлялись в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность межгрупповых различий выполнялась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента на платформе Statistica 6.0. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

4 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Фармацевтическая разработка препарата стилуран

4.1.1 Обоснование компонентного состава

Фармацевтическая разработка представляет собой масштабный комплекс лабораторных и технологических испытаний, направленных на создание доказательной базы для состава лекарственного средства в рамках выбранной лекарственной формы. И фундаментом создания нового лекарственного средства выступает целенаправленный подбор действующих веществ, обеспечивающих заданный спектр фармакологических эффектов.

С учетом выбранной патологии (мочекислый диатез), изученным патогенезом данного заболевания и анализом обзора литературы, нами был разработан «фармацевтический дизайн», представляющий совокупность элементов лекарственного средства, включающий компонентный состав, лекарственную форму, путь введения, упаковку и т.д.

При выборе активной фармацевтической субстанции мы, в первую очередь, обращали внимание на компоненты, способные снижать уровень мочевой кислоты в крови, обеспечивать ее элиминацию с мочой и купировать воспалительный процесс. В связи с чем, компонентный состав разрабатываемого препарата включал в себя элементы с наиболее высоким содержанием кремния (органического и неорганического), так как кремний способен восстанавливать коллоидно-кристаллоидное состояние мочи, оказывать мембранопротекторное действие и усиливать диуретический эффект. По мнению Е. В. Тяпкиной (2015), недостаток кремния в диете приводит к нарушению костной ткани и снижению функции почек, а введение метасиликата натрия повышает уровень общего белка в крови и снижает уровень азота в печени и мышцах.

В качестве активных ингредиентов разрабатываемого фармакологического средства были отобраны следующие соединения:

– Кукурузы столбики с рыльцами (*Zea mays styli cum stigmati*);

- Рисовая мучка (отруби) (*Oryza sativa bran*);
- Салицилат натрия (*Natrii salicylas*);
- Бентонит (*Bentonite*).

Кукурузы столбики с рыльцами – длинные волокнистые нити желтого или коричневого цвета, которые находятся под листьями початка кукурузы. Химический состав характеризуется разнообразным спектром фармакологически активных веществ. Он представлен фенольными соединениями (флавоноидами, антоцианами и фенолкарбоновыми кислотами), тритерпеновыми сапонинами, органическими кислотами, водо- и жирорастворимыми витаминами, жирным и эфирными маслами, полисахаридами, фитостеринами и некоторыми другими фармакологически активными веществами.

Основными группами биологически активных веществ, ответственными за фармакотерапевтическую ценность данного сырья, являются флавоноиды и гидроксикоричные кислоты. Биологически активные вещества лекарственного средства оказывают мочегонное, противовоспалительное, желчегонное, кровоостанавливающее действие. Современные клинические исследования кукурузных рылец показали, что они увеличивают секрецию желчи, уменьшают её вязкость и плотность, понижают количество билирубина крови, повышают количество тромбоцитов (Елисеева Т., Ямпольский А., 2019).

Данный компонент был выбран нами как одна из распространенных составляющих, применяемых при разработке уросептических фитопрепаратов для профилактики и лечения заболеваний мочевыводящих органов (Мухитдинова К. Ш. с соавт., 2019.).

Рисовая мучка (отруби) – субпродукт, который получается во время шлифовки риса. Мучка состоит из 80 % наружного слоя коричневого зерна риса. Содержит большое количество витаминов, минералов, белка, жира и клетчатки. Из биологически активных соединений в рисовой мучке содержатся: редуцирующие сахара – 5 %, протеин – 15,7 %, витамин В1 – 11,2 мг%, витамин В2 – 0,4 мкг/кг, витамин Е – 83,4 мг%. Рисовая мучка богата жирами

(до 26 %) и поэтому считается отличным источником энергии, содержит значительное количество белка (до 15 %). Аминокислотный профиль рисовой мучки хорошо сбалансирован и выгодно отличается от других зерновых культур (Хусид С. Б., Донскова Я. П., 2014).

Отходы производства риса являются потенциальными источниками таких веществ, как диоксид кремния, некоторых аминокислот, полисахаридов, липидов и др. веществ. Так же доказана адсорбционная активность отходов производства риса, благодаря наличию в составе диоксида кремния. Наиболее эффективным сорбентом является осажденный аморфный диоксид кремния из рисовой шелухи.

Натрия салицилат – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы производных салициловой кислоты. Основной профиль применения – в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. Показан при острых ревматизмах, экссудативном плеврите, неревматическом артрите, подагре, невралгии и др.

Данный НПВС был выбран благодаря своим свойствам – быстрой всасываемости при применении внутрь, в основном, в тонком кишечнике, высокой степени адсорбции, хорошему проникновению через тканевые барьеры. Его биотрансформация происходит, в основном, в печени, а образующиеся конъюгаты и неизмененные соединения выделяются почками.

Рядом авторов были проведены исследования, в которых описаны урикозурические свойства салицилата натрия при применении его у кур. В классической работе Б. Р. Нечай и Л. Нечай (1959), было изучено влияние пробенецида, салицилата натрия, 2,4-динитрофенола и пиразинамида на секрецию мочевой кислоты почками у кур, что подтверждает целесообразность включения данного компонента в препарат для лечения подагры сельскохозяйственной птицы (Nechay B. R., Nechay L., 1959).

Кроме того, выявлено благоприятное влияние взаимодействия салицилата натрия с витамином Е, которым богата рисовая мучка, на устойчивость

птицы. Исследования G. R. Huff et al. (2004), показали эффективность добавления в воду витамина Е и салицилата натрия (Uni-Sol) на устойчивость индеек к респираторной инфекции, что свидетельствует о потенцировании иммуномодулирующих и метаболических эффектов при совместном применении данных веществ (Huff G. R., Huff W. E., Balog J. M., Rath N. C., Izard R. S., 2004).

Бентонит представляет собой природное минеральное соединение с уникальной химической структурой, характеризующейся высоким содержанием эссенциальных элементов и исключительной биодоступностью. Это свойство обусловлено отрицательным зарядом кристаллической решетки, что способствует эффективному связыванию и усвоению положительно заряженных частиц, проявляя каталитический эффект на молекулярном уровне.

Основным компонентом бентонитовых глин является монтмориллонит ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), обладающий слоистой кристаллической структурой, высокой дисперсностью и выраженной способностью к адсорбции, катионному обмену и гидрофильности. Согласно исследованиям, проведенным С. Б. Хусид и Я. П. Донсковой (2014), бентонит содержит более 25 макро- и микроэлементов и характеризуется высоким содержанием оксида кремния – 59,6 %, оксида кальция – 3,0 %, оксида железа – 7,9 %. Эти элементы играют огромную роль в поддержании нормального физиологического состояния организма сельскохозяйственных животных и птицы. Кремний входит в состав кератина, соединяя макромолекулы этого белка поперечными мостиками, содержится в эластине и коллагене кровеносных сосудов, придавая их волокнам гибкость и эластичность.

Бентонит обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим, рассасывающим, трофическим и регенерирующим действием. Коллоидные частицы глины способны всасывать и адсорбировать кислоты, аммиак и углекислый газ, образующиеся в желудке животных, а также образовывать ком-

плексное соединение с токсичными веществами (например, госсиполом), адсорбируя и выводя их наружу. Bentonитовые глины широко применяются в фармацевтической практике для стабилизации суспензий и изготовления порошков, обладая способностью адсорбировать некоторые микроорганизмы и токсические вещества (Капселямова Э. Н. с соавт., 2014).

Бентонит был выбран нами в связи с высокой адсорбционной способностью, а также из-за большого содержания высокоусвояемого Si в химическом составе и его способностью замещаться и удерживать катионы Ca, Mg, Na, Al, Fe и др.

Обоснование выбора комбинации компонентов в сравнении с аналогами:

На современном рынке фармацевтических товаров среди лекарств для лечения подагры существует препарат «Урамин» (состав: смесь калиевых и натриевых солей лимонной кислоты, L-аргинин, лактоза). Согласно данным И. В. Насоновой и О. В. Милосты (2018), применение «Урамина» способствует снижению концентрации мочевой кислоты (на 38,7 % в эксперименте), однако механизм действия основан преимущественно на ощелачивании мочи. В отличие от «Урамина», наш препарат предлагает комплексный подход, включающий адсорбцию токсинов и мочевой кислоты (бентонит, рисовая мука), стимуляцию диуреза (кукурузные рыльца), противовоспалительное действие (салицилат натрия, флавоноиды кукурузы) и восполнение дефицита кремния (бентонит, рисовая мука, крапива).

Таким образом, компонентный состав разрабатываемого препарата при подагре у сельскохозяйственной птицы сформирован с учетом принципа синергизма, где бентонит и рисовая мука обеспечивают сорбцию и поставку кремния и витамина E, кукурузные рыльца стимулируют диурез, а натрия салицилат купирует воспаление и способствует выведению уратов, что в совокупности обеспечивает комплексное терапевтическое действие при мочекишечной диатезе у сельскохозяйственной птицы.

В наших исследованиях данный препарат получил название **стилуран**.

4.1.2 Технологическая регламентация и состав лекарственной формы препарата стилуран

Разработка технологии получения препарата стилуран базировалась на необходимости обеспечения стабильности действующих веществ, удобства введения в рацион сельскохозяйственной птицы и максимальной биодоступности компонентов. Учитывая физико-химические характеристики исходного сырья (гигроскопичность рисовой муки, волокнистая структура кукурузных рылец, высокая дисперсность бентонита), наиболее целесообразной лекарственной формой была признана твердая дисперсная система – порошок для перорального применения.

Данная форма позволяет легко интегрировать препарат в комбикорма методом прямого смешивания, что критически важно для группового способа лечения в условиях промышленного птицеводства.

Рецептура препарата сформирована с учетом принципа технологической совместимости ингредиентов и их фармакологической синергии. Соотношение компонентов было оптимизировано экспериментальным путем для достижения баланса между адсорбционной емкостью носителя (бентонит), содержанием биологически активных веществ (кукурузные рыльца, рисовая мука) и терапевтической концентрацией противовоспалительного агента (натрия салицилат).

Состав препарата стилуран (в масс%):

Кукурузы столбики с рыльцами (измельченные)	30,0
Рисовая мука	17,0
Натрия салицилат	3,0
Бентонит Кантемировского месторождения	50,0

Выбор доминирования бентонита в композиции (50 %) обусловлен не только его ролью как активного сорбента мочевой кислоты, но и функцией

технологического носителя, обеспечивающего сыпучесть смеси. Сочетание бентонита с рисовой мукой в пропорции, близкой к 3:1, позволяет нивелировать риски слеживаемости за счет регулирования влажности смеси. Кукурузные рыльца, составляющие треть массы, требуют тщательного измельчения для высвобождения флавоноидов и гидроксикоричных кислот, ответственных за диуретический эффект (Сампиев А. М. с соавт., 2006). Натрия салицилат введен в минимально эффективной концентрации (3 %), достаточной для проявления урикозурического действия без риска токсического влияния, что подтверждается данными о безопасности салицилатов у птиц (Nechay B. R., Nechay L., 1959).

Физико-химические характеристики препарата стилуран

Качество готовой лекарственной формы контролировалось по ряду органолептических и физико-химических показателей, соответствующих требованиям к ветеринарным порошкам. Основные характеристики препарата представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Органолептические и физико-химические свойства препарата стилуран

Контролируемый параметр	Нормативное значение / Характеристика
Внешний вид	Однородная порошкообразная масса без посторонних включений
Цвет	От светло-бежевого до коричневатого-серого (обусловлен цветом растительного сырья)
Запах	Специфический, глинисто-растительный, без признаков затхлости
Размер частиц	Не более 160 мкм (для обеспечения гомогенности смеси)
Сыпучесть	Сохраняется при влажности до 10 % (время истечения через воронку ≥ 11 с/100 г)
Влажность	Не более 10 % (критический параметр для предотвращения комкования)
Микробиологическая чистота	$\text{КМАФАнМ} \leq 10^2$ КОЕ/г, отсутствие патогенной флоры

Технологический процесс производства препарата слилуран

Производство препарата слилуран осуществлялось в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) для ветеринарных препаратов и включало несколько ключевых стадий, направленных на стандартизацию качества конечного продукта.

Подготовка и кондиционирование сырья. На начальном этапе проводится входной контроль качества субстанций. Особое внимание уделялось влажности рисовой муки и кукурузных рылец. Согласно данным А. А. Болдина с соавт. (2014), рисовая мука склонна к окислению липидов и развитию микрофлоры при повышенной влажности, поэтому рекомендуется предварительное кондиционирование растительных компонентов при температуре 45–50°C до достижения влажности не более 8–10 %. Бентонит и натрия салицилат, как правило, не требуют дополнительной сушки при соблюдении условий хранения.

Измельчение и фракционирование. Для обеспечения равномерного распределения действующих веществ и повышения площади адсорбционной поверхности проводилось измельчение компонентов (рис. 3–6).

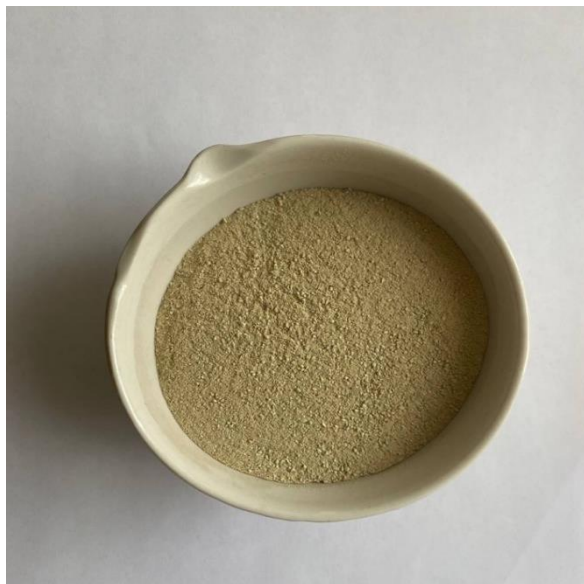


Рисунок 3 – Бентонит



Рисунок 4 – Рыльца кукурузы

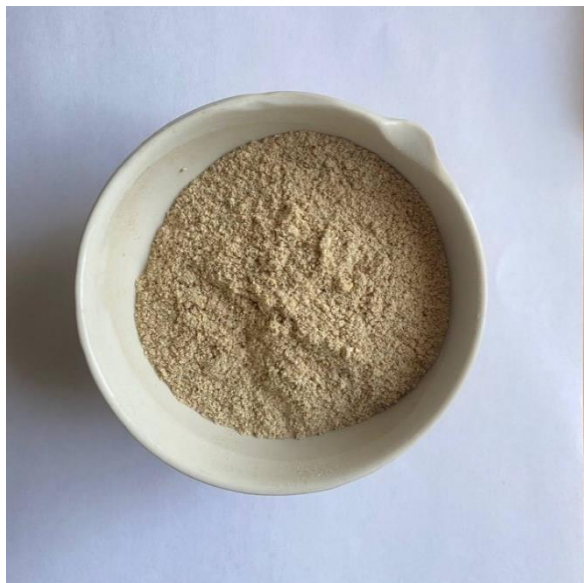


Рисунок 5 – Рисовая мука

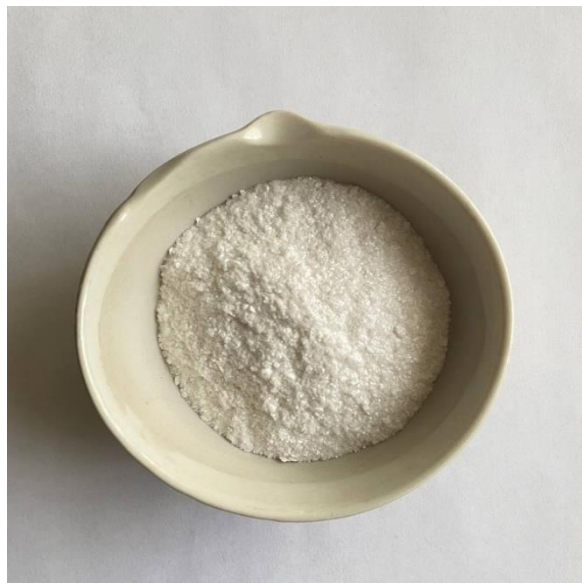


Рисунок 6 – Натрия салицилат

Гомогенизация (смешивание). Критически важным этапом является достижение высокой степени однородности смеси, особенно учитывая низкую долю натрия салицилата (3 %). Смешивание компонентов осуществляется в горизонтальных ленточных смесителях (например, типа СПШ или аналогах) по принципу «от большего к меньшему». Первоначально загружается основная масса бентонита, затем вводятся растительные компоненты, и на финальной стадии – предварительно смешанный с частью носителя натрия салицилат (метод геометрического разведения). Время смешивания подбирается экспериментально для каждой серии и составляет в среднем 15–20 минут до достижения коэффициента вариации содержания действующего вещества не более $\pm 5\%$.

Фасовка и упаковка. Готовый препарат дозируется в первичную упаковку, обеспечивающую защиту от влаги и света, так как флавоноиды кукурузных рылец и витамины рисовой муки чувствительны к фотоокислению. Используется фасовка по 0,5 кг в многослойные бумажные пакеты с полиэтиленовым вкладышем или металлизированные пакеты с термосвариваемым слоем. Маркировка осуществляется согласно ветеринарным требованиям, с указанием срока годности и условий хранения (сухое, защищенное от света место).

4.1.3 Определение стабильности и сроков хранения препарата стилуран

Установление временных рамок сохранения препаратом своих исходных физико-химических, биофармацевтических и терапевтических качеств при соблюдении рекомендуемых параметров хранения осуществляется посредством обязательного цикла испытаний на стабильность, интегрированного в процесс фармацевтической разработки.

В отличие от жидких и мягких лекарственных форм, порошкообразные препараты характеризуются большей физической стабильностью, однако требуют контроля за слеживаемостью частиц, изменением дисперсности и микробиологической чистотой. Согласно требованиям ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность лекарственных средств», определение сроков годности должно проводиться с использованием метода ускоренного старения, который позволяет моделировать процессы деградации препарата в сжатые временные рамки.

Для проведения исследований было изготовлено три серии препарата стилуран, каждая из которых была расфасована в светонепроницаемые пакеты из пергаментной бумаги массой по 200 г. Испытательные образцы помещались в термостат ТС-1/20 СПУ, где выдерживались при температуре $45 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 120 суток. Контроль качества осуществлялся с периодичностью 30 суток по следующим показателям: органолептические свойства (цвет, запах, консистенция); физико-химические параметры (сыпучесть, дисперсность, влажность); содержание действующих веществ (общий кремний, салицилат натрия); микробиологическая чистота (КМАФАнМ, дрожжевые и плесневые грибы).

Динамика показателей качества препарата стилуран в ходе исследования стабильности представлена в таблице 2.

Результаты испытаний показали, что стилуран сохраняет свои физико-химические и органолептические свойства на протяжении 90 суток при температурной нагрузке 45°C . Однако к 120-м суткам эксперимента была зафиксирована дестабилизация препарата, проявившаяся в виде легкого потемнения

субстанции (от коричнево-бежевого до темно-коричневого оттенка), ухудшения технологической сыпучести вследствие агрегации (слипания) частиц, а также пролонгации времени истечения порошка с 11 до 16 с/100 г.

Таблица 2 – Показатели качества препарата стилуран при определении стабильности ($M \pm m$; $n=3$)

Показатель	Исходные значения	30 сутки	60 сутки	90 сутки	120 сутки
<i>Органолептические свойства</i>					
Цвет	Коричневато-бежевый	+	+	+	—*
Запах	Глинисто-травяной	+	+	+	+
Консистенция	Мелкодисперсный порошок	+	+	+	$\pm^{**}$
Цвет	Коричневато-бежевый	+	+	+	—*
<i>Физико-химические параметры</i>					
Сыпучесть, с/100 г	$11,0 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,7$	$12,1 \pm 0,8$	$16,0 \pm 1,2^*$
Влажность, %	$8,5 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,5$	$9,4 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,8^*$
Размер частиц, мкм	≤ 160	≤ 160	≤ 160	≤ 160	$\leq 180^*$
<i>Содержание действующих веществ</i>					
Общий кремний, %	$35,0 \pm 1,2$	$34,8 \pm 1,3$	$34,5 \pm 1,4$	$34,2 \pm 1,5$	$33,8 \pm 1,6$
Салицилат натрия, %	$3,0 \pm 0,1$	$2,98 \pm 0,12$	$2,95 \pm 0,13$	$2,92 \pm 0,14$	$2,85 \pm 0,15^*$
<i>Микробиологическая чистота</i>					
КМАФАнМ, КОЕ/г	10^2	10^2	10^2	10^2	10^2
Дрожжи и плесени, КОЕ/г	10^2	10^2	10^2	10^2	10^3^*

Примечание: * – показатели выходят за пределы нормы; ** – частичное изменение

Кроме того, отмечено превышение нормативных показателей микробиологической чистоты: контаминация плесневыми и дрожжеподобными грибами возросла до 10^3 КОЕ/г при допустимом регламентированном пределе $\leq 10^2$ КОЕ/г.

На основании обработки полученных данных установлено, что пороговым интервалом, характеризующимся снижением стабильности препарата, выступают 90–120-е сутки его экспозиции при температурном режиме 45 °С.

Основные причины снижения качества связаны с гигроскопичностью растительных компонентов (кукурузные рыльца, рисовая мука), которые при повышенной влажности способствуют росту микробиологической обсеменённости и слеживаемости порошка.

Для определения срока годности препарата при стандартных условиях хранения (25°C) использовано правило Вант-Гоффа, которое основывается на оценке влияния температуры на скорость химических реакций деградации лекарственного средства (Государственная фармакопея РФ XV издания, ОФС.1.1.0009.15).

Расчет проводился по формуле:

$C = C_e \times K$, где:

- C – срок годности при температуре хранения ($t_{\text{хр}}$) – 25°C;
- C_e – срок экспериментального хранения – 90 суток (период стабильности) при температуре (t_e) – 45°C;
- K – температурный коэффициент скорости химической реакции.

Коэффициент соответствия (K) рассчитывался по формуле:

- $K = A^{\frac{t_e - t_{\text{хр}}}{10}}$, где:
- A – температурный коэффициент скорости химической реакции, принятый значением 2,5; а $t_e - t_{\text{хр}}$ – разность температур экспериментального (45° C) и обычного хранения (25° C).

Подставляя значения в формулу: $K = 2,5^{(45-25)/10} = 2,5^2 = 6,25$

$$C = 90 \times 6,25 = 562,5 \text{ суток} \approx 18 \text{ месяцев}$$

С учетом коэффициента запаса (0,9) для обеспечения гарантии качества на протяжении всего срока хранения:

$$C_{\text{оконч}} = 562,5 \times 0,9 = 506,25 \text{ суток} \approx 17 \text{ месяцев}$$

Для удобства практического применения и в соответствии с общепринятыми стандартами регистрации ветеринарных препаратов, срок годности пре-

парата стилуран установлен 18 месяцев (1,5 года) при хранении в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C и относительной влажности воздуха не более 70 %.

Обоснование условий хранения. Выбор упаковки и условий хранения препарата стилуран обоснован физико-химическими свойствами его компонентов. Bentonит характеризуется высокой адсорбционной способностью и требует защиты от влаги для предотвращения снижения сорбционных свойств. Рисовая мука содержит до 26 % жиров, что при неправильном хранении может привести к окислительной порче. Кукурузные рыльца содержат флавоноиды и фенольные соединения, чувствительные к фотоокислению.

В связи с этим, для упаковки препарата стилуран рекомендованы свето-непроницаемые пакеты из пергаментной бумаги с полиэтиленовым вкладышем или металлизированные пакеты с термосвариваемым слоем, обеспечивающие защиту от:

1. Проникновения влаги (предотвращение слеживаемости)
2. Воздействия ультрафиолетового излучения (сохранение флавоноидов)
3. Микробиологической контаминации (поддержание чистоты)
4. Окисления липидной фракции (сохранение витамина Е из рисовой муки).

Внешний вид препарата стилуран представлен на рисунках 7–8.



Рисунок 7 – Навеска препарата стилуран



Рисунок 8 – Упаковка препарата стилуран

4.2 Токсикологическая оценка препарата стилуран

Основным требованием к любому инновационному фармакологическому средству является гарантия его безопасности, исключая риск нанесения вреда здоровью людей и животных как при кратковременном, так и при пролонгированном применении. В связи с этим, нормативно-правовая база строго регламентирует параметры безопасности, не допуская ситуаций, когда потенциальный риск клинического использования превышает ожидаемую терапевтическую пользу. Именно по этой причине токсикологические исследования выступают обязательным этапом доклинической оценки новых препаратов, в ходе которых определяются системные концентрации активных компонентов, устанавливаются границы терапевтических и токсических доз, а также рассчитываются фармакокинетические параметры и оптимальные схемы дозирования (Дурнев А. Д., 2023; Пожарицкая О. Н., Шиков А. Н., Макаров В. Г., 2019).

Таким образом, успешная разработка лекарственного средства возможна только при соблюдении единых принципов и подходов к его безопасности применения на всех стадиях изучения.

4.2.1 Острая токсичность

Основные направления современной токсикологии напрямую связаны с исследованием патологических изменений организма при острых токсических воздействиях вещества и изучением механизмов развивающихся при этом морфофункциональных осложнений на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях, проявляющихся после его однократного введения.

Эксперимент по определению острой токсичности препарата стилуран проводился в условиях вивария отдела фармакологии Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. При этом, моделирование острого опыта предусматривало использование двух видов лабораторных животных –

грызунов и птицу с учетом различий в их анатомо-физиологических особенностях строения и интенсивности метаболических процессов.

Дизайн *первой серии* базировался на моделировании токсических эффектов препарата стилуран у белых нелинейных крыс обоего пола. Выборка включала 12 животных в возрасте 10–12 недель с диапазоном массы тела 218–232 г. Распределение грызунов по группам (опытная и контрольная) выполнялось с использованием метода случайной выборки и принципа парных аналогов, обеспечивающего сопоставимость групп по гендерному признаку и клиническому статусу. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, помечаемый перманентным маркером и фиксируемый на карточке клетки.

Адаптационный этап исследования включал двухнедельную карантинную изоляцию подопытных крыс с регулярной оценкой их здоровья посредством регистрации температуры, пульса и частоты дыхания. Условия содержания животных соответствовали санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Кормление включало полнорационную зерносмесь собственного приготовления (ячмень, овес, пшеница, пшено, кукуруза, семена подсолнечника), морковь и яблоки. За 6 часов до введения образцов препарата кормление и поение было прекращено (Акопян Р. А., Власенко А. А., 2023).

Пероральное введение препарата стилуран опытной группе грызунов осуществлялось однократно через атравматический зонд в виде суспензии с концентрацией 20 % в максимальном объеме – 5 мл (лимитируемый разовый объем вводимого вещества для крыс, масса тела которых не превышает 200–240 г), что обеспечивало внутрижелудочное поступление 1,5 г препарата на животное или 6,8 г/кг массы тела. В группе плацебо-контроля животным вводился эквивалентный объем дистиллированной воды (5 мл) тем же способом (таблица 3).

Таблица 3 – Дизайн исследования острой токсичности
на лабораторных крысах

Группа	Доза, мг/кг	Объем введения, мл/жив.	Кратность введения	Количество животных в группе	
				самцов	самок
Контрольная	<i>Aqua destillata</i>	5,0	1	3	3
1 Опытная	6800	5,0	1	3	3

С целью верификации безопасности препарата и определения возможных патофизиологических сдвигов у экспериментальных животных применялся комплексный подход, основанный на регистрации интегральных показателей общего состояния – внешнего вида, поведенческих реакций, суточного рациона потребления пищи и жидкости, показателей ритмической активности дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также термометрические данные. Дополнительно осуществлялся скрининг любых нетипичных симптомов, которые могли бы указывать на развитие токсикоза.

Клинический контроль с последующим наблюдением за животными для выявления признаков интоксикации осуществлялся на протяжении 14 суток от момента введения образца препарата стилиран в следующем режиме: в первые сутки – каждый час, далее – через 12 часов на протяжении трех суток и затем каждые 24 часа (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2023).

По результатам эксперимента ни одного случая гибели или развития токсических реакций у опытных грызунов не зафиксировано. В первый час от момента введения препарата у всех животных наблюдалась некоторая заторможенность, характеризуемая медленными и небольшими передвижениями по клетке, а также редкими глотательными движениями. Реакция на болевые и тактильные раздражители – голосовая и «избегательно-оборонительная». Видимые слизистые оболочки были слегка цианотичны, дыхание – незначительно учащено (рис. 9). У животных контрольной группы через 45–60 минут после манипуляции регистрировалась временная полиурия, связанная с поступлением

в организм большого объема дистиллированной воды, что не являлось признаком патологической реакции.

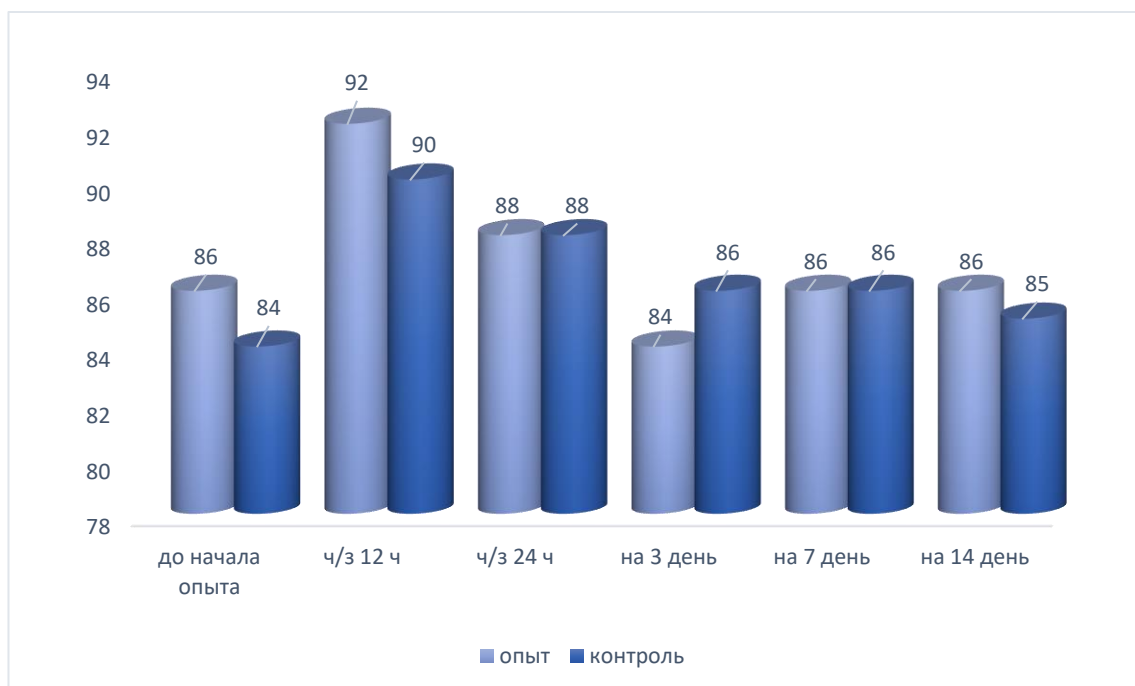


Рисунок 9 – Динамика частоты дыхательных движений крыс за период опыта, n=10

Но уже через 3–4 часа описанные симптомы проходили, подвижность животных восстановилась, крысы стали проявлять активность, перемещаясь по клетке в поисках лучшего места. При прикосновениях к телу грызунов с сочетанием тактильных раздражителей отмечались признаки голосовой и оборонительной реакции, «настороженно-ожидательная» поза, царапающие и кусательные движения. Аппетит при кормлении был выраженным, после еды отмечались частые «моющие» движения лапками.

В течение первых 12 часов после затравки температура тела крыс опытной группы сохранялась в пределах верхних границ референсных значений (рис. 10), превышая показатели контрольных аналогов в среднем на $0,7^{\circ}\text{C}$, однако со вторых суток наблюдения межгрупповые различия нивелировались и в последующий период температура тела опытных крыс соответствовала видовой норме, существенно не отличаясь от показателей контрольной группы ($38,0\text{--}38,4^{\circ}\text{C}$).

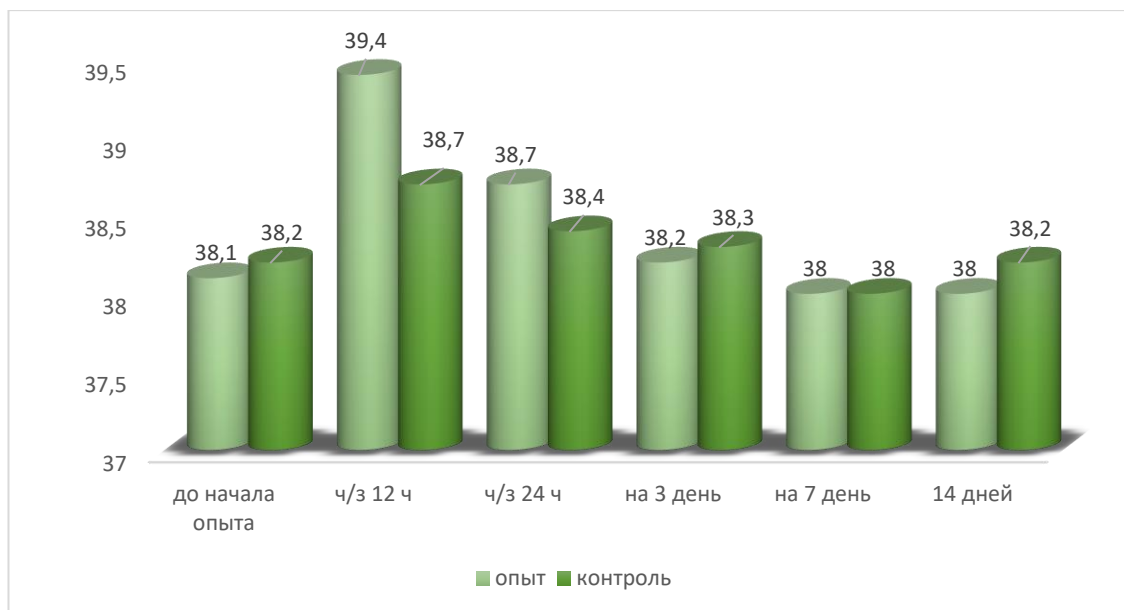


Рисунок 10 – Динамика температуры тела крыс за период опыта

Анализ динамики состояния экспериментальных животных показал, что любые преходящие отклонения сглаживались в течение 6 часов, после чего клинико-физиологические показатели полностью возвращались к норме и оставались таковыми до конца двухнедельного срока наблюдения. Отсутствие достоверных сдвигов в массе тела на фоне стабильного общего габитуса служит доказательством отсутствия у препарата выраженных токсических свойств (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика массы тела крыс при внутрижелудочном введении препарата стилуран ($M \pm m$; $n=12$)

Группа	День наблюдения	Значения массы тела и пол животных	
		М	Ф
Опытная	1	342,0 $\pm$ 6,12	353,1 $\pm$ 4,23
	7	344,3 $\pm$ 5,18	356,9 $\pm$ 3,46
	14	346,8 $\pm$ 5,60	359,2 $\pm$ 5,34
	Прирост массы (%)	1,40	1,72
Контрольная	1	344,2 $\pm$ 3,66	352,6 $\pm$ 4,27
	7	347,1 $\pm$ 4,82	355,0 $\pm$ 6,13
	14	349,5 $\pm$ 5,16	358,5 $\pm$ 5,34
	Прирост массы (%)	1,53	1,67

Примечание: М – самцы; Ф – самки

Комплексная оценка поведенческих реакций подопытных животных не выявила достоверных отклонений как в показателях спонтанной локомоторной активности, так и в уровне агрессии. Все регистрируемые параметры оставались в пределах физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии нейротоксического действия исследуемого средства.

Для оценки возможного токсического влияния на внутренние органы по окончании срока экспозиции трем животным опытной группы была проведена эвтаназия посредством ингаляционного эфирного наркоза. Последующее патологоанатомическое вскрытие не обнаружило макроскопических признаков интоксикации. Органы не имели внешних деформаций, изменение их удельной массы и цвета не зафиксировано, признаки гиперемии или альтеративных повреждений отсутствовали. Подобная картина указывает на то, что стилуран не имеет выраженного органного тропизма и способности к накоплению в тканях.

Анализ экспериментальных данных установил, что интрагастральное введение стилурана не приводит к летальному исходу, вследствие чего расчет его среднелетальной дозы (LD_{50}) не представлялся возможным. Его применение в дозе 6800 мг/кг массы тела не сопровождается признаками токсического воздействия на организм лабораторных крыс ни в фазу острой интоксикации, ни в течение 14-суточного периода последующего клинического наблюдения, на основании чего препарат стилуран в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», может быть отнесен к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Вторая серия эксперимента по оценке острой токсичности препарата проведена на 28-дневных цыплятах-бройлерах кросса Arbor Acres, разделенных на две группы ($n=10$) с массой тела 1365–1378 г.

Птица находилась в условиях напольного содержания в соответствии с зоотехническими нормами (воздухообмен, освещенность, обогрев и уровень влажности). Поение осуществлялось посредством поилок ниппельного типа. Кормление – ручной россыпью комбикорма непосредственно в кормушки.

Цыплятам опытной группы препарат стилуран вводился интраэзофагально (в зоб) с использованием медицинского катетера с атравматичным закругленным концом на глубину 4 см в виде 20 %-ной водной суспензии в дозе 6000 мг/кг живой массы (8250 мг/гол). Контрольной группе птиц аналогичным способом через шприц, соединенный с катетером, вводился эквивалентный объем дистиллированной воды. Далее, содержимое зоба разминалось, голова цыпленка опускалась с одновременным надавливанием на туловище сзади по направлению к зобу для его освобождения и продвижения препарата в желудок.

На протяжении 14 дней за всей птицей осуществлялся ежедневный контроль, включающий оценку общего состояния и физиологического статуса (клинический осмотр). В период наблюдения учитывались сохранность, ростовые показатели и физиологическое развитие цыплят-бройлеров. Для оценки интенсивности роста на 7 и 14 сутки после затравки проводилось индивидуальное взвешивание птицы.

Анализ поведенческих реакций птицы в ранний постинтоксикционный период установил, что у цыплят, независимо от их принадлежности к группе, после введения стилурана наблюдалось снижение двигательной активности, которое в дальнейшем полностью нивелировалось. Данное состояние носило транзиторный характер и было обусловлено исключительно стресс-реакцией на принудительную фиксацию птицы и механическое воздействие при проведении манипуляции, не имея признаков токсической этиологии. Наблюдение за бройлерами в последующие 14 дней после затравки не выявило межгрупповых различий по поведенческим и клиническим признакам. Птица была подвижной с проявлениями «поведения комфорта», такими как хлопанье крыльями, взъерошивание перьев, вытягивание конечностей, способствующее сохранению крепости костей и др. Аппетит выражен, функции пищеварения и мочеотделения не нарушены, дыхание равномерное, грудобрюшного типа.

При оценке гравиметрических показателей цыплят-бройлеров статистически значимых различий выявить не удалось (таблица 5).

Таблица 5– Динамика массы тела бройлеров при внутрижелудочном введении препарата стилуран ($M \pm m$; $n=20$)

Группа	Возраст, дней	Значения массы тела	Прирост за период опыта, г	Среднесуточный прирост, г
Опытная	28	1370,1 $\pm$ 6,4	1062,3	75,9
	35	1902,4 $\pm$ 8,2		
	42	2432,6 $\pm$ 12,5		
Контрольная	28	1372,0 $\pm$ 5,8	1066,1	76,2
	35	1898,6 $\pm$ 9,3		
	42	2438,1 $\pm$ 10,3		

Таким образом, результаты острого эксперимента, проведенного на птице, подтвердили отсутствие у препарата стилуран токсических свойств при однократном максимальном внутрижелудочном введении.

4.2.2 Хроническая токсичность

Для комплексной характеристики профиля безопасности препарата стилуран было проведено изучение его хронической токсичности. Алгоритм создания экспериментальной модели хронической интоксикации предусматривал его длительное пероральное скармливание грызунам (лабораторные крысы обоего пола) и птице мясного направления кросса Arbor Acres (петушки и курочки) в составе кормовых рационов, адаптированных под каждый конкретный эксперимент.

Поскольку при определении острой токсичности препарата стилуран среднесмертельная летальная доза не была установлена, в экспериментальном дизайне в обеих случаях отправной дозой служила максимально введенная внутрижелудочная доза – 6800 мг/кг массы тела (крысы) и 6000 мг/кг массы тела (птица), от которой рассчитывались две промежуточные дозы – 1/5 и 1/10.

В *первой серии* хроническая токсичность стилурана выполнялась на 30 белых нелинейных крысах (самцы и самки в равном соотношении) со средней

массой тела $110,6 \pm 12,3$ г, разделенных на три группы (две опытные и одна контрольная, $n=10$).

Используемые в каждой группе грызуны прошли предварительную адаптацию в течение 5 дней, после чего крысы опытных групп в индивидуальном порядке получали образцы препарата стилуран в форме болюсов один раз в день курсом 90 дней с последующим 14-дневным периодом отмены в следующих дозах:

1 опытная группа – $1/5$ от максимальной дозы – 1360 мг/кг;

2 опытная группа – $1/10$ от максимальной дозы – 680 мг/кг.

Точное дозирование препарата, в зависимости от массы тела используемых в эксперименте животных, осуществлялось за счет объема болюсов (рис. 11).



Рисунок 11 – Болюсы с навеской препарата стилуран

Животным контрольной группы задавались болюсы только с кукурузным маслом в том же режиме дозирования.

На протяжении периода исследования расчет препарата корректировался с учетом набора массы лабораторных крыс в пределах каждой группы, при этом динамика массы тела отслеживалась каждые 14 дней до момента окончания опыта.

Клиническая оценка общего состояния животных проводилась регулярно на протяжении всего эксперимента и включала мониторинг поведенческих реакций, эмоциональной и двигательной активности, когнитивных функций, потребления корма и воды, а также иных показателей, характеризующих возможное токсическое действие препарата (Семененко М. П., Акопян Р. А., Железнякова К. А., 2024).

Забор крови для последующего гематологического и биохимического анализа осуществлялся на заключительной стадии эксперимента. Кровь отбиралась методом кардиопункции у пяти животных из каждой экспериментальной группы, предварительно переведенных в состояние хирургической стадии ингаляционного наркоза.

Результатами проведенных исследований установлено, что 90-дневное пероральное применение лабораторным крысам препарата стилуран в изучаемых дозах не вызывает гибели и клинической картины токсикоза – показатель сохранности по группам составил 100 %.

Мониторинг общего состояния животных в ходе опыта свидетельствовал о сохранности у них условных и безусловных рефлексов, а также стабильном потреблении корма и воды. Ритм дыхания, частота сердечных сокращений и температура тела, не претерпевали патологических сдвигов; функции пищеварения и экскреции протекали физиологично. Дерматологический статус подопытных особей был без особенностей: шерстный покров сохранял целостность, без признаков алопеции, мацерации или себореи. Видимые слизистые оболочки оставались интактными, равномерно окрашенными, без признаков альтеративных изменений или экссудации.

Развитие возможного токсического эффекта препарата при длительном применении изучалось по динамике массы тела подопытных крыс (таблица 6).

Так, в сравнении с контрольными аналогами изменение приростов массы тела животных первой и второй опытных групп характеризовались бо-

лее выраженным увеличением гравиметрических показателей: в первой опытной группе к середине исследований – на 16,5 % (♀) и 15,4 % (♂), к окончанию исследований – на 10,0 % (♀) и 15,6 % (♂); во второй опытной группе – к середине – на 6,8 % (♀), к концу – на 13,3 % (♀) и 14,4 % (♂).

Таблица 6 – Динамика массы тела лабораторных крыс при оценке хронической токсичности препарата стилуран ($M \pm m$; $n=10$)

Дни исследования	Группы					
	1 опытная		2 опытная		Контрольная	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
1	108,3 $\pm$ 4,1	111,4 $\pm$ 6,2	109,7 $\pm$ 4,3	114,5 $\pm$ 1,9	112,7 $\pm$ 4,0	115,8 $\pm$ 3,8
15	135,1 $\pm$ 2,5	143,2 $\pm$ 4,4	129,7 $\pm$ 2,3	138,1 $\pm$ 5,3	133,6 $\pm$ 3,9	141,2 $\pm$ 6,1
30	149,0 $\pm$ 4,6	157,2 $\pm$ 3,8	144,6 $\pm$ 2,9	148,7 $\pm$ 4,6	142,5 $\pm$ 5,0	151,1 $\pm$ 2,8
45	162,4 $\pm$ 3,4	168,6 $\pm$ 3,9	159,4 $\pm$ 3,4	163,7 $\pm$ 1,9	158,9 $\pm$ 3,1	165,5 $\pm$ 6,7
Среднесуточный прирост, г	1,2	1,27	1,1	1,09	1,03	1,1
60	183,7 $\pm$ 2,8	189,3 $\pm$ 6,1	180,5 $\pm$ 5,3	184,4 $\pm$ 4,7	179,9 $\pm$ 2,8	183,5 $\pm$ 5,0
75	197,6 $\pm$ 6,7	201,1 $\pm$ 5,1	196,4 $\pm$ 3,7	198,5 $\pm$ 3,9	195,2 $\pm$ 5,7	199,3 $\pm$ 8,2
90	208,9 $\pm$ 7,3	212,2 $\pm$ 6,8	207,5 $\pm$ 4,6	210,2 $\pm$ 7,1	208,6 $\pm$ 4,5	210,0 $\pm$ 5,3
105	228,3 $\pm$ 5,1	236,1 $\pm$ 8,3	226,5 $\pm$ 4,6	230,9 $\pm$ 6,1	219,5 $\pm$ 7,3	224,1 $\pm$ 6,2
Среднесуточный прирост, г	0,99	1,04	1,02	1,03	0,9	0,9
Прирост за период опыта, %	111,8	115,5	108,8	106,8	100	100

Межгрупповые различия по приросту массы тела грызунов этих групп за время эксперимента по отношению к группе контроля составили 11,8 и 15,5 % (первая группа) и 8,8 и 6,8 % (вторая группа) соответственно.

То есть, можно говорить об отрицательном «дозозависимом эффекте» препарата стилуран, при котором более высокая дозировка препарата не только не угнетает синтезобразующие процессы в организме животных, но, напротив, способствует их интенсификации. Однако достоверности в показателях на всем протяжении экспериментального периода выявить не удалось.

В ходе проведения гематологического анализа крови крыс, участвующих в эксперименте, значимых различий в количественном составе и основных характеристиках клеток красной и белой крови установлено не было, что позволяет судить о нормальной деятельности органов кроветворения и отсутствии токсического влияния со стороны препарата (таблица 7).

Таблица 7 – Влияние препарата стилуран на гематологические показатели белых крыс в хроническом опыте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная (1/5)	2 опытная (1/10)	Контрольная
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$12,87 \pm 0,61$	$12,17 \pm 0,79$	$14,40 \pm 0,92$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$6,23 \pm 0,13$	$6,16 \pm 0,27$	$6,22 \pm 0,56$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$687,34 \pm 12,71$	$654,47 \pm 14,22$	$795,21 \pm 17,53$
Тромбокрит, %	$0,44 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,05$
Гемоглобин, г/л	$153,34 \pm 6,24$	$153,23 \pm 7,08$	$149,48 \pm 4,52$
Гематокрит, %	$34,14 \pm 2,16$	$33,30 \pm 1,28$	$32,46 \pm 3,04$
Цветной показатель, ед.	$1,02 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,14$	$0,99 \pm 0,09$
Гранулоциты, %	$11,71 \pm 1,23$	$13,78 \pm 0,97$	$12,53 \pm 1,05$
Лимфоциты, %	$83,72 \pm 6,12$	$80,72 \pm 5,47$	$81,16 \pm 7,21$
Моноциты, %	$4,57 \pm 0,26$	$5,50 \pm 0,34$	$6,31 \pm 0,41$
Эритроцитарные индексы			
Средний объём эритроцита, фл	$50,80 \pm 3,22$	$50,17 \pm 4,12$	$39,44 \pm 1,56$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	$16,30 \pm 0,95$	$17,84 \pm 1,02$	$15,57 \pm 0,74$
Средняя концентрация корпускулярного гемоглобина г/л	$49,34 \pm 5,06$	$59,34 \pm 3,24$	$47,67 \pm 3,71$
Анизоцитоз эритроцитов, %	$9,61 \pm 0,88$	$9,17 \pm 0,53$	$8,27 \pm 0,71$
Относительная ширина распределения эритроцитов по объёму	$45,60 \pm 4,20$	$45,72 \pm 2,81$	$41,67 \pm 3,11$
Средний объём тромбоцитов, фл	$6,44 \pm 0,52$	$6,27 \pm 0,38$	$6,14 \pm 0,79$
Анизоцитоз тромбоцитов, %	$12,34 \pm 1,24$	$12,84 \pm 0,83$	$12,14 \pm 1,17$

Следует отметить, что концентрация лейкоцитов в опытных группах была на 11,9 и 18,3 % ниже, чем показатели контрольных аналогов. Однако подобные изменения регистрировались в рамках референсной нормы и статистической достоверности не имели. Кроме того, во всех группах выявлено увеличение тромбоцитов от верхненормальных значений – на 14,5; 9,1 и 32,5 %

соответственно. Поскольку данная тенденция установлена у всех крыс, участвующих в эксперименте, возможным объяснением может служить то, что опыт проводился в летнее время при достаточно высоких температурах воздуха (+32–36 °C), и, несмотря на поддерживаемый в помещениях вивария комфортный для животных температурный режим, крысы могли испытывать жажду, что и спровоцировало некоторое сгущение крови. Анализ других показателей не выявил достоверных различий между исследуемыми группами, при этом все полученные абсолютные значения укладывались в пределы видовой физиологической нормы, установленной для лабораторных грызунов.

Оценкой биохимических констант сыворотки крови установлен ряд позитивных изменений в основных показателях обмена веществ (таблица 8, рис. 12–13).

Таблица 8 – Влияние препарата стилуран на биохимические показатели крови лабораторных крыс ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы		
	1 опытная (1/5)	2 опытная (1/10)	Контрольная
Белковый обмен			
Общий белок, г/л	76,48±5,31*	71,08±3,12*	57,35±4,75
Мочевина, ммоль/л	6,06±0,35	4,44±0,72	6,18±0,54
Креатинин, ммоль/л	44,05±1,27**	41,36±2,16	37,27±2,73
Углеводный обмен			
Глюкоза, ммоль/л	5,80±0,14	6,46±0,36**	4,34±0,28
Липидный обмен			
Холестерин, ммоль/л	3,20±0,08	3,14±0,06	3,70±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,30±0,12	1,24±0,08
Ферментный обмен			
АлАТ, Ед/л	71,04±4,03	70,35±5,16	75,23±4,81
АсАТ, Ед/л	201,18±7,45*	204,67±8,12	186,41±8,06
Щелочная фосфатаза, Ед/л	724,15±11,63*	733,02±10,54	768,25±15,32
Минеральный обмен			
Кальций общий, ммоль/л	2,20±0,24**	2,09±0,39	1,91±0,07
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,26±0,16	2,38±0,22	2,51±0,13

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

В показателях белкового обмена зарегистрирована достоверная ($p \leq 0,05$) гиперпротеинемия у животных, получавших стилуран. Превышение уровня общего белка над показателями контроля достигло 33,4 % в первой опытной группе и 23,9 % во второй, что свидетельствует о дозозависимом характере наблюдаемого эффекта. Регистрировалась прямая корреляция между уровнем общего белка и креатинина в сыворотке крови, при этом показатели креатинина в контрольной группе были ниже аналогичных значений у крыс опытных групп на 18,2 % ($p \leq 0,01$) и 11,1 % соответственно.

При оценке углеводного обмена установлено достоверное ($p \leq 0,01$) повышение уровня глюкозы на 33,3 % и в 1,49 раза, с наиболее выраженным эффектом во второй опытной группе.

В липидном обмене значимых межгрупповых различий установлено не было, однако прослеживалась тенденция снижения холестерина у крыс, длительное время получавших препарат – на 13,5–15,1 %.

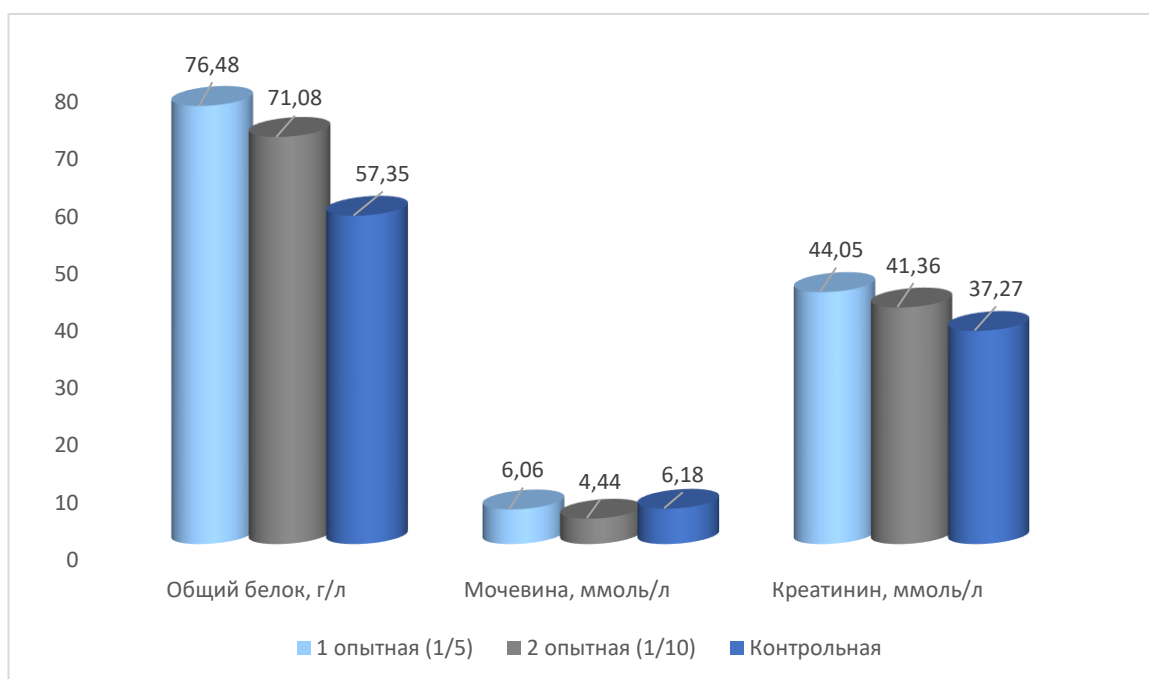


Рисунок 12 – Влияние стилурана на показатели белкового обмена крыс (n=5)

В ферментном обмене определенные изменения были зарегистрированы по уровню аспаратаминотрансферазы, концентрация которой в опытных

группах превышала значения контрольных крыс на 7,8 и 9,7 %, что вполне сопоставимо со значениями общего белка и активизацией белоксинтетической функции печени лабораторных животных.

Активность щелочной фосфатазы в контрольной группе имела несколько более высокие значения, однако межгрупповые различия с опытными крысами регистрировались на уровне тенденции с колебаниями в 4,8–6,1 %.

Препарат оказал влияние и на минеральный обмен, что проявилось более высоким уровнем общего кальция в крови грызунов – 2,09–2,2 ммоль/л ($p \leq 0,01$) против 1,91 ммоль/л, что в процентном отношении составило 15,1 и 9,4 %. Концентрация фосфора, напротив, снизилась на 11,1 и 5,4 %, что позволило стабилизировать Са : Р соотношение в опытных группах.

Все остальные отклонения в показателях гомеостаза носили случайный характер, были недостоверны и не выходили за пределы видовой нормы растущих животных.

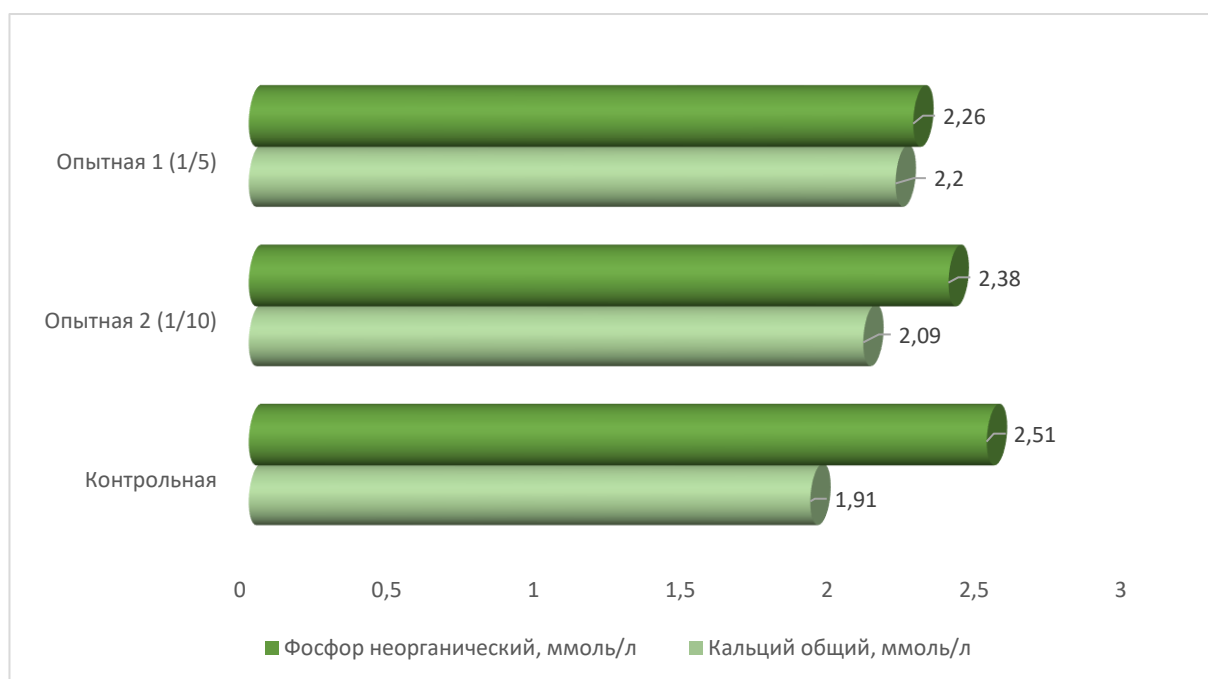


Рисунок 13 – Влияние стилурана на показатели кальций-фосфорного обмена крыс (n=5)

По окончании 105 суток опыта для проведения морфологических исследований внутренних органов из каждой группы с соблюдением правил биоэ-

тики было эвтаназировано по пять животных. Глубокая анестезия, переходящая в эвтаназию, достигалась ингаляционным введением изофлурана до наступления устойчивого апноэ и остановки сердечной деятельности.

В ходе вскрытия проводился макроскопический осмотр внутренних органов с их последующим взвешиванием и определением абсолютных и относительных масс.

При оценке состояния шерстного покрова повреждений, алопеций, локальных ран, сухости или себореи не отмечено. Шерстный покров гладкий, блестящий. Слизистые оболочки ротовой полости имели равномерный бледно-розовый цвет, повреждений, эрозий, язв, наложений визуальным осмотром не отмечено.

Комплексное патоморфологическое исследование включало первичный наружный осмотр с оценкой целостности кожи и возможными морфологическими аномалиями. Оценка состояния висцеральных органов показала полную сохранность их естественной топографии и морфологической целостности. Признаки некроза тканей, а также скопление транссудата или экссудата в полостях тела отсутствовали. Осмотр плевры и брюшины подтвердил их интактность: оболочки характеризовались типичной для здоровых животных гладкостью и характерным влажным блеском (рис. 14).



Рисунок 14 – Топография внутренних органов лабораторной крысы первой опытной группы

Легкие – бледно-розового цвета, при погружении в воду – не тонут, что подтверждает отсутствие отека. Просвет бронхов и трахеи сохранен, ткань на разрезе блестящая, без участков кровоизлияния (рис. 15).

Сердце имеет анатомически правильную форму, камеры не расширены, кровоизлияния и очаги некроза не выявлены, поверхность аорты целостная (рис. 16).

Пищевод анатомически не изменен, на разрезе слизистая розового цвета без язв, эрозий и повреждений, кровоизлияния отсутствуют. Тонкий отдел кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, кровоизлияния и повреждения на разрезе отсутствуют.

Толстый отдел кишечника без особенностей, в просвете содержатся оформленные каловые массы овальной формы коричневого цвета, без наличия видимой крови или слизи. Брыжейка прозрачная, кровоизлияния отсутствуют, брыжеечные лимфатические узлы не увеличены, округлой формы, серо-розового цвета.

Желудок имеет анатомически правильную форму и размеры, поверхность – гладкая, бледно-розового цвета, складчатость сохранена, слизистая целостная (рис. 17).

Поджелудочная железа – светло-розового цвета, с дольчатой структурой, очаги некроза и кровоизлияний отсутствуют, консистенция умерено плотная.

Печень без изменений, правильной формы, плотной консистенции, коричнево-красного цвета, визуализируется умеренная зернистость, капсула не напряжена, при разрезе виден четко сохраненный рисунок. Очаги некроза и кровоизлияний не выявлены, желчные ходы не переполнены, сосуды печени не расширены. Свободные края печени острые, консистенция органа нежная. (рис. 18).

Селезенка – темно-вишневого однородного цвета, правильной формы и консистенции, капсула не напряжена, рисунок при разрезе сохранен (рис. 19).

Почки имеют бобовидную правильную форму и гладкую поверхность, капсула плотная без патологических изменений и наложений, на разрезе видна четкая граница мозгового и коркового слоев. Почечные лоханки не расширены, в просвете лоханки и мочеточников отсутствуют конкременты и отложения солей (рис. 20).

Надпочечники не увеличены, желтоватого цвета, имеют округлую форму, плотную консистенцию, гладкую поверхность.

Мочевой пузырь умеренного наполнения, стенки упругие, моча светло-желтого цвета. Слизистая оболочка при разрезе гладкая, без кровоизлияний. В просвете мочевого пузыря и уретры камни или полипы не визуализируются.



Рисунок 15 – Легкое



Рисунок 16 – Сердце



Рисунок 17 – Желудок



Рисунок 18 – Печень



Рисунок 19 – Селезенка



Рисунок 20 – Почки

Органы репродуктивной системы макроскопически не изменены, сохраняют типичную видовую архитектуру и топографию, без признаков дистрофических процессов.

У ряда лабораторных животных зафиксированы индивидуальные анатомические вариации висцеральных органов, которые не выходили за пределы физиологической нормы и не носили патологического характера.

У животных опытных и контрольной групп были определены абсолютные и относительные массы внутренних органов (таблица 9).

Таблица 9 – Абсолютная и относительная масса внутренних органов крыс в ходе оценки хронической токсичности препарата стилуран ($M \pm m$; $n=5$)

Органы	Масса органа	Группы		
		1 опытная	2 опытная	Контрольная
Печень	Абсолютная, г	12,4 $\pm$ 0,26	12,0 $\pm$ 0,38	11,9 $\pm$ 0,25
	Относительная, %	5,25	5,19	5,31
Желудок	Абсолютная, г	1,83 $\pm$ 0,09	1,92 $\pm$ 0,14	1,84 $\pm$ 0,07
	Относительная, %	0,78	0,83	0,82
Селезенка	Абсолютная, г	0,92 $\pm$ 0,04	0,95 $\pm$ 0,06	0,83 $\pm$ 0,02
	Относительная, %	0,40	0,41	0,37
Почки	Абсолютная, г	3,12 $\pm$ 0,14	3,20 $\pm$ 0,27	2,98 $\pm$ 0,42
	Относительная, %	1,32	1,38	1,33
Легкие с трахеей	Абсолютная, г	2,53 $\pm$ 0,16	2,49 $\pm$ 0,31	2,57 $\pm$ 0,20
	Относительная, %	1,07	1,08	1,14
Сердце	Абсолютная, г	1,44 $\pm$ 0,28	1,56 $\pm$ 0,37	1,39 $\pm$ 0,42
	Относительная, %	0,61	0,67	0,62

Исследование массовых коэффициентов внутренних органов животных не выявило достоверных межгрупповых различий: относительная масса висцеральных органов в опытных группах статистически не отличалась от контрольных значений. Это свидетельствует об отсутствии дополнительной нагрузки на органы, а также токсического воздействия изучаемого препарата и о его хорошей переносимости организмом крыс (Семененко М. П., Акопян Р. А., Железнякова К. А., 2024).

Вторая серия хронического эксперимента проведена на 30 цыплятах-бройлерах кросса Arbor-Acres суточного возраста, разделенных после уравнительного периода на 3 группы (две опытных и одна контроля, $n=10$).

В течение 7 дней в группах осуществлялся адаптационный контроль, за время которого учитывались основные витальные показатели бройлеров (дыхание, температура, активность, аппетит и др.), позволяющий выявить возможные критерии исключения из эксперимента.

Далее, цыплятам опытных групп, начиная с 8 дня жизни и до 60 дней откормочного периода, ежедневно, групповым способом в составе полнорационного комбикорма (ПК) задавался препарат стилуран в дозах, составляющих $1/5$ и $1/10$ от максимальной, вводимой птице в период острого эксперимента. Также, как и в хроническом опыте, проводимом на крысах, расчет дозы производился с еженедельной корректировкой на основании учета массы тела. Контрольная группа цыплят-бройлеров содержалась только на ПК.

При проведении эксперимента учитывалась сохранность птицы, динамика массы тела, результаты морфологических и биохимических показателей крови, а также макроскопическая оценка внутренних органов птицы, участвующей в эксперименте.

Кровь для исследований отбиралась из подкрыловой вены путем прокола на 28 и 60 дни опыта. Взвешивание проводилось в начале эксперимента и по достижению бройлерами 60 дневного возраста.

Результатами эксперимента изменений в клиническом состоянии, пищевом поведении, двигательной и комфортной активности, а также социальных взаимодействиях птицы всех групп не выявлено.

Введение в рацион препарата стилуран не оказало отрицательного влияния на сохранность и ростовые характеристики бройлеров опытных групп (таблица 10).

На протяжении всего периода проведения эксперимента гибели или клинической картины интоксикации не было выявлено ни в одной из подопытных

групп. При этом среднесуточные приросты массы тела опытных цыплят по группам превышали аналогичный показатель контрольных бройлеров на 4,0 и 3,1 % соответственно.

Таблица 10 – Сохранность и динамика массы тела цыплят-бройлеров в хроническом эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	Контрольная
Проявление симптомов интоксикации, гол.	отсутствуют	отсутствуют	–
Падеж, гол.	нет	нет	–
Масса тела в начале опыта, г	103,1 $\pm$ 2,4	103,9 $\pm$ 3,1	103,6 $\pm$ 2,7
Масса тела в конце опыта, г	3408,7 $\pm$ 26,7	3381,3 $\pm$ 31,4	3281,5 $\pm$ 25,6
Среднесуточный прирост, г	62,4 $\pm$ 2,51	61,8 $\pm$ 3,11	59,9 $\pm$ 2,49
В % к контролю	104,0	103,1	100

Результатами гематологического анализа установлено, что у всех птиц, находящихся в эксперименте, основные определяемые величины находились в пределах референсных значений (таблица 11).

Таблица 11 – Влияние препарата стилуран на морфологические показатели крови цыплят-бройлеров в хроническом эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы					
	1 опытная		2 опытная		Контрольная	
	28 день	60 день	28 день	60 день	28 день	60 день
Эритроциты, $10^{12}/л$	1,99 $\pm$ 0,2	3,15 $\pm$ 0,6	2,33 $\pm$ 0,7	3,63 $\pm$ 0,5	2,22 $\pm$ 0,8	2,75 $\pm$ 0,4
Лейкоциты, $10^9/л$	26,8 $\pm$ 1,3	28,4 $\pm$ 2,7	31,1 $\pm$ 2,8	32,6 $\pm$ 3,0	32,5 $\pm$ 3,1	36,8 $\pm$ 2,9
Гемоглобин, г/л	108,0 $\pm$ 7,4	126,5 $\pm$ 6,8	94,0 $\pm$ 5,1	111,4 $\pm$ 6,5	84,7 $\pm$ 4,3	96,6 $\pm$ 7,4
Псевдоэозинофилы, %	41,3 $\pm$ 2,5	42,6 $\pm$ 3,1	32,0 $\pm$ 2,2	34,1 $\pm$ 1,9	47,3 $\pm$ 4,6	48,6 $\pm$ 3,8
Лимфоциты, %	55,0 $\pm$ 3,4	52,0 $\pm$ 4,4	67,0 $\pm$ 3,8	61,0 $\pm$ 2,2	50,3 $\pm$ 3,6	52,5 $\pm$ 3,9

При оценке показателей крови, взятой на 28 день исследований, у всех бройлеров, участвующих в эксперименте, выявлено состояние анемии, при котором уровень эритроцитов был снижен, в среднем, на 25,6–33,4 %, что может быть связано с генетической особенностью данного кросса и не являться па-

тологией. Однако к 60 дню жизни птицы в опытных группах отмечена положительная динамика в содержании клеток красной крови. Так, концентрация эритроцитов в первой опытной группе увеличилась в 1,58 раза, во второй – в 1,55 раза. В контрольной группе цыплят уровень эритроцитов возрос на 23,8 %, так и не достигнув нижних границ видовой нормы. Межгрупповые различия в опытных и контрольной группах составили 14,5 и 32,0 %. К концу исследований выявлена прямая корреляционная зависимость увеличения эритроцитов и их насыщенности гемоглобином, уровень которого за период эксперимента по группам вырос на 17,2; 18,5 и 14,0 % соответственно. Остальные факторы крови находились в пределах референсных значений нормы.

Оценка гомеостаза крови птиц проводилась по ряду показателей, характеризующих состояние обменных процессов у цыплят бройлеров. Установлено, что применение препарата оказало положительное влияние на уровень мочевой кислоты в крови подопытных цыплят (таблица 12).

Таблица 12 – Влияние препарата стилуран на биохимические показатели крови цыплят-бройлеров в хроническом эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	Контрольная
28 день исследований			
Общий белок, г/л	36,5±3,1	36,2±4,3	35,9±2,2
Мочевая кислота, ммоль/л	285,7±13,6**	369,8±17,5	543,2±21,4
Креатинин, ммоль/л	18,3±1,9	19,0±2,6	22,1±3,3
Глюкоза, ммоль/л	10,04±0,8	10,9±1,1	10,68±0,9
Кальций общий, ммоль/л	2,22±0,4*	2,17±0,1	1,72±0,3
Фосфор, ммоль/л	2,06±0,2	2,24±0,5	2,02±0,7
60 день исследований			
Общий белок, г/л	34,3±2,6	30,8±3,0	31,9±1,7
Мочевая кислота, ммоль/л	110,6±5,3*	175,7±6,1	192,9±6,5
Креатинин, ммоль/л	18,7±0,9	16,6±1,1	14,5±2,0
Глюкоза, ммоль/л	10,56±0,9	8,82±0,4	10,33±0,8
Кальций общий, ммоль/л	2,19±0,08	1,99±0,1	1,66±0,4
Фосфор, ммоль/л	1,83±0,5	1,82±0,3	2,00±0,4

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

В опытных группах ее концентрация на 28 день экспериментального периода была значимо ниже показателей контрольных аналогов. Межгрупповые различия составили 1,9 ($p \leq 0,01$, первая опытная) и 1,46 (вторая опытная) раза. И хотя значения данного метаболита ни в одной из групп не превышали референсных значений, подобная картина указывает на то, что препарат оказал выраженное влияние на активизацию белкового метаболизма в печени и высокую реабсорбционную способность почек. Данная тенденция в опытных группах сохранялась до конца исследований (различия с контрольными аналогами составили 1,75 и 1,1 раза), несмотря на то, что уровень мочевой кислоты снизился по всем группам. При этом, снижение количества мочевой кислоты коррелировало с концентрацией общего белка, характеризуя некоторое ослабление анаболических процессов в организме птицы, связанных с набором мышечной массы.

Стилуран оказал влияние на минеральный обмен бройлеров. В опытных группах уровень общего кальция в динамике превышал аналогичный показатель контроля на 29,1 и 26,2 % (в 28 дней) и 31,9 и 14,5 % (в 60 дней).

Динамика остальных биохимических показателей существенных изменений не претерпела, все колебания происходили в рамках возрастных изменений (Акопян Р.А., 2024).

Для оценки морфологического статуса тканей по окончании срока экспозиции из каждой группы были отобраны и эвтаназированы по три особи. Вскрытие сопровождалось забором специфических образцов тканей для проведения гистологического исследования.

Результаты макроскопической диагностики свидетельствовали об отсутствии токсико-патологических сдвигов: органы грудной и брюшной полостей сохраняли естественную топографию и структуру, экссудат и воспалительные инфильтраты не обнаружены. При клинико-анатомическом осмотре головы повреждения глаз не установлены, а слизистые оболочки характеризовались

отсутствием альтераций и налетов, сохраняя типичную бледно-розовую окраску.

Сердце в размерах не увеличено, некротические или воспалительные процессы отсутствуют, поверхность сосудов без повреждений, их целостность не нарушено (рис. 21).

Легкие воздушные, не повреждены, кровоизлияния отсутствуют (рис. 22). Трахея и бронхи целостны, обструкция на разрезе отсутствует.

Органы желудочно-кишечного тракта без патологических изменений. Слизистая оболочка пищевода розового цвета, целостность не нарушена, складчатость сохранена, повреждения и кровоизлияния отсутствуют. Желудок без патологических изменений, мышечная и железистая часть развиты в соответствие с возрастом и кроссом (рис. 23). Тонкий и толстый кишечник без повреждений, на разрезе слизистая розового цвета в пределах нормы, участки воспаления отсутствуют. Печень не увеличена в размерах, структура сохранена, капсула целостная, цвет темно-коричневый (рис. 24). При разрезе очагов некроза и застойных явлений не выявлено, сосуды печени не расширены. Желчный пузырь умеренно наполнен.

Селезенка нормальных размеров, целостность органа не нарушена, капсула гладкая темно-коричневого цвета, новообразований и участков некроза не обнаружено.

Почки и надпочечники не увеличены, без некротических изменений, структура органов в пределах нормы, кисты и кровоизлияния не выявлены (рис. 25). Слизистая оболочка клоаки розовато-серого цвета, целостность не нарушена, кровоизлияния отсутствуют.

Костная ткань (спилы костей нижних конечностей) представлена анатомически правильными структурами: надкостница гладкая, блестящая, плотно прилегающая, без признаков воспаления или отслоения. На распиле компактное (кортикальное) вещество характеризуется высокой плотностью и равно-

мерной толщиной, без очагов разрежения, порозности или деформаций. Губчатое вещество хорошо дифференцировано, трабекулярная сеть сохранена. Костномозговая полость заполнена костным мозгом физиологического вида и консистенции, без признаков кровоизлияний, некротических изменений или патологических включений (рис. 26).



Рисунок 21 – Сердце



Рисунок 22 – Легкие



Рисунок 23 – Мышечный
желудок



Рисунок 24 – Печень

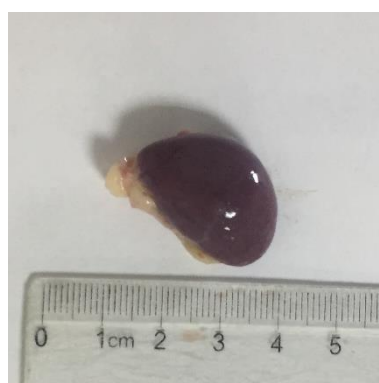


Рисунок 25 – Селезенка

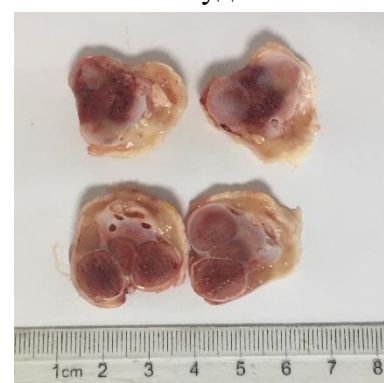


Рисунок 26 – Костная ткань
нижних конечностей

В ходе анатомической разделки были взвешены внутренние органы: сердце, легкие с трахеей, печень, селезенка, почки и желудок. Абсолютные массы органов представлены в таблице 13.

Исходя из результатов таблицы можно отметить, что масса некоторых органов птицы опытных и контрольной групп варьирует, как в сторону увеличения, так и уменьшения. Так, масса сердца цыплят первой опытной группы ниже значений группы контроля на 12,0 %, второй – на 14,6 %, легких – на 17,4 и 19,5 % соответственно.

Таблица 13 – Влияние стилурана на массу внутренних органов
цыплят-бройлеров в хроническом опыте, г ($M \pm m$; $n=3$)

Органы	Группы		
	1 опытная	2 опытная	Контрольная
Сердце	13,9 $\pm$ 0,6	13,5 $\pm$ 0,8	15,8 $\pm$ 0,4
Печень	66,8 $\pm$ 4,5	68,0 $\pm$ 6,2	67,8 $\pm$ 6,7
Легкие с трахеей	12,3 $\pm$ 1,2	12,0 $\pm$ 1,7	14,9 $\pm$ 0,9
Почки	18,0 $\pm$ 2,4	17,9 $\pm$ 2,6	16,7 $\pm$ 1,7
Селезенка	1,8 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,5
Желудок (мышечный)	35,6 $\pm$ 3,7	41,0 $\pm$ 2,9	37,0 $\pm$ 4,1
Желудок (железистый)	9,2 $\pm$ 0,8	8,1 $\pm$ 1,1	8,9 $\pm$ 0,7

Тогда как почки в опытных группах превышали массовые значения контроля на 7,8 и 7,2 %. По другим паренхиматозным органам существенных различий не установлено.

Таким образом, стилуран при длительном применении в дозах, составляющих 1/5 и 1/10 от максимальных доз, вводимых в остром эксперименте, не оказывает отрицательного действия на теплокровных животных. На основании комплексной оценки состояния белых крыс и цыплят-бройлеров установлено, что препарат при длительном применении не вызывает стойких патофизиологических нарушений. Все фиксируемые в ходе эксперимента колебания показателей гомеостаза носили преходящий характер и не имели статистической значимости, подтверждая отсутствие у него токсических свойств и способности к кумуляции при многократном пероральном поступлении в организм.

4.2.3 Влияние на пищеварение и кристаллообразующую функцию мочи

Эксперимент выполнен на двух группах 14-дневных цыплят-бройлеров ($n=10$) кросса Arbor Acres, содержащихся в клеточных батареях. Вся птица получала идентичные по составу рассыпные полнорационные корма (ПК), при этом цыплятам опытной группы в комбикорм ежедневно на протяжении 30 дней вводился препарат стилуран в дозе 1 % от ПК.

Оценка влияния препарата на состояние пищеварительной системы у птицы проводилась по макро- и микроскопическому исследованию помета, для чего в конце опыта у цыплят обеих групп осуществлялся забор испражнений. Далее, методом случайной выборки из каждой группы был произведен убой трех особей для определения возможных изменений в структуре органов желудочно-кишечного тракта, а также определения гравиметрических показателей и макроскопической оценки возможных изменений органов пищеварительной системы.

Так как у птиц органы мочевыделения представлены только почками и мочеточниками, открывающимися в просвет клоаки, где большая часть воды всасывается обратно в организм, неотъемлемой частью при оценке кала является изучение мочи и уратов. Моча представляет собой прозрачную жидкость, состоит из воды, мочевой кислоты и различных солей и выделяется в небольших количествах с пометом и уратами. Как и у млекопитающих, моча у птиц производится почками. Птичьи почки также производят ураты – сконцентрированную мочевую кислоту (продукты распада белков).

В ходе исследований установлено, что акты дефекации у птицы обеих групп происходили безболезненно, регулярно, не менее 15 раз за сутки. Фекалии были плотными, но не твердыми, кашицеобразной консистенции, форма напоминала спирали раковины улитки, цвет помета был от светлого до темно-зеленоватого оттенка, поверхность имела пленки слизи белесого цвета, образованные выделением уратов. В утренние часы количество помета было значительно больше, что может говорить о том, что в процессе пищеварения кишечник птицы полностью освобождался. Расстройства стула у бройлеров обеих групп на протяжении всего экспериментального периода зафиксировано не было.

Для микроскопической оценки испражнений были изготовлены влажные препараты – водная эмульсия, полученная четырехкратным разведением помета с дистиллированной водой. Далее порция эмульсии в объеме одной

капли наносилась на предметное стекло и рассматривалось под 10-кратным увеличением светового микроскопа.

Установлено, что во влажных препаратах помета от птицы обеих групп следов форменных элементов крови, слизи, яиц гельминтов и простейших не зафиксировано. Однако у контрольных бройлеров под микроскопом фиксировались множественные колонии дрожжевых грибов и палочковидных форм бактерий, что не является нормой, а также единичные клетки эпителия клоаки (рис. 27), которые появляются при травматизации клоаки уратами, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса. Также были обнаружены кристаллы солей мочевой кислоты (рис. 28).

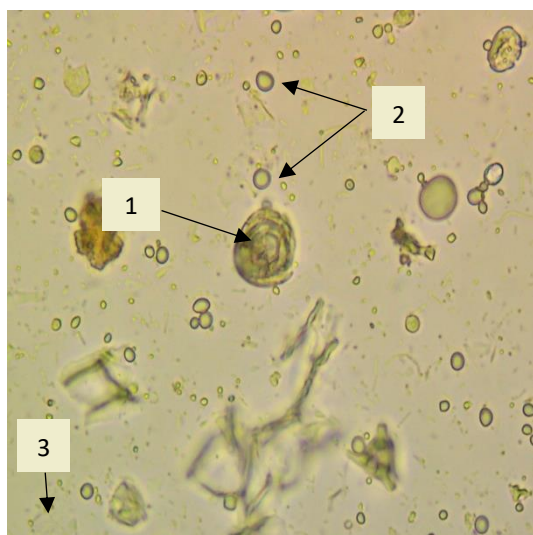


Рисунок 27 – Нативный мазок помета птиц из группы контроля (10х объектив)
(1 – пыльца; 2 – дрожжевые грибы;
3 – палочковидные формы бактерий)

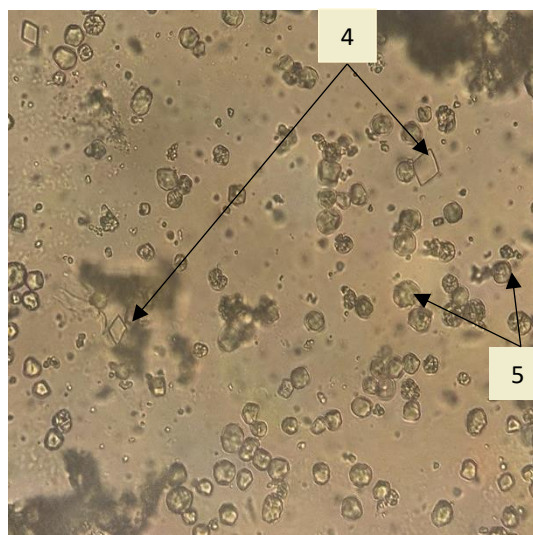


Рисунок 28 – Нативный мазок помета птиц из группы контроля (10х объектив)
(4 – оксалаты; 5 – ураты)

Приём стилурана позволяет фиксировать ураты на поверхности препарата и выводить их из организма, предотвращая обратное всасывание. Данное действие достигается за счет пористой структуры кремнийорганической матрицы (молекулярная губка) гидрофобной природы, которая характеризуется сорбционным действием. Кроме того, в просвете желудочно-кишечного тракта препарат сорбирует избыток мочевой кислоты, что оказало влияние на

кристаллообразующую функцию мочи – в помете опытной птицы солей мочевой кислоты обнаружено не было или кристаллы были обнаружены единично. Поскольку около 30 % мочевой кислоты всасывается в кровь из кишечника, курсовая дача препарата в профилактических целях позволяет контролировать уровень мочевой кислоты в крови у птиц, что дает возможность предотвратить развитие мочекишечного диатеза (Акопян Р. А, Семененко М. П., 2024).

По окончании опыта цыплята-бройлеры были подвергнуты плановому убою для выявления возможных изменений в структуре органов желудочно-кишечного тракта, а также для определения гравиметрических показателей желудка, кишечника и печени. При послеубойном осмотре органов пищеварения принципиальных различий не зафиксировано, они были развиты согласно возрасту и видовой принадлежности, признаки воспалительного процесса отсутствовали. При разрезе желудка и кишечника зафиксировано незначительное количество кормовых масс. Масса органов (печень, мышечный и железистый желудок, кишечник) птицы как опытной, так и контрольной групп находилась в пределах видовой нормы, без существенных различий, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния препарата стилуран на органы пищеварения у птиц при его длительном применении (рис. 29).



Рисунок 29 – Масса органов пищеварительной системы цыплят-бройлеров после применения препарата стилуран, г

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что длительное применение препарата стилуран не оказывает негативного влияния на органы пищеварения у сельскохозяйственных птиц.

4.2.4 Оценка аллергизирующих свойств препарата стилуран

В дизайне доклинических исследований одним из этапов общей программы оценки безопасности фармакологических средств является выявление их аллергизирующего действия в эксперименте на животных, обусловленного состоянием повышенной чувствительности (гиперчувствительность, сенсибилизация), в основе которой лежат различные иммунопатологические механизмы, с целью получения информативных и сопоставимых результатов для снижения осложнений лекарственной этиологии.

Оценка аллергизирующих свойств препарата стилуран была проведена на базе вивария ФГБНУ КНЦЗВ на клинически здоровых животных, прошедших предварительное двухнедельное карантинирование.

Тестирование препарата проводилось на двух видах лабораторных животных – кроликах породы Калифорнийский с массой тела 1,8–2,1 кг и беспородных морских свинок массой тела 200–220 г, в четырех сериях экспериментов (Акопян Р. А., Власенко А. А., 2023).

В первой серии особенности раздражающего действия препарата стилуран оценивались по его влиянию на слизистые оболочки кроликов. В группу были отобраны животные, не имеющие повреждений роговой оболочки, дефектов слизистых и признаков раздражения глаз. Двум кроликам в нижний конъюнктивальный свод левого глаза пипеткой вводилось по одной капле свежеприготовленной 30 %-ной водной взвеси препарата, а в правый глаз аналогичным способом – по одной капле дистиллированной воды (контроль).

Согласно методике, после инстилляций растворов, у внутреннего угла глаза кролика на одну минуту зажимался носослезный канал. Визуальное

наблюдение за состоянием слизистых оболочек глаз кроликов после внесения препарата проводилось в течение 14 суток. При этом в первые минуты (через 5 и 15 минут) оценивалась быстрая реакция организма на внесение потенциального аллергена, и далее (через 2 и 24 часа) – гиперчувствительность замедленного типа (рис. 30–32).



Рисунок 30 – Введение препарата под веко кролика



Рисунок 31 – Гиперемия конъюнктивы глаза через 15 минут после введения препарата



Рисунок 32 — Глаз кролика через 1 час после введения препарата

Учет реакции осуществлялся на основании клинического наблюдения по появлению признаков раздражения слизистых оболочек глаз – гиперемии конъюнктивы и роговицы, отека век, выделений из глаза (Акопян Р. А., 2023).

Аллергизация животных проводилась по количественной оценке раздражительного действия препарата на слизистые оболочки глаз кроликов (таблица 14).

Сразу после внесения взвеси препарата у кроликов было отмечено учащение моргательного рефлекса, сопровождаемое слезотечением, которое самостоятельно проходило в течение 4–5 минут. Через 15 минут отмечалось незначительное покраснение конъюнктивы глаза и зуд, который животные пытались снять почесыванием лапками.

Таблица 14 – Индекс локального раздражающего действия композиции
стилуран на конъюнктиву глаза кроликов

Клинический маркер	Динамика симптомов в постэкспозиционном периоде	Балл по шкале оценки
Изменения сосудов конъюнктивы	Персистирование гиперемии в течение всего срока мониторинга (9 суток)	0
Отечность век и блефароспазм	Кратковременный блефароспазм (первые 24 ч); полное исчезновение отека к 5 суткам	0
Конъюнктивальная экссудация	Умеренное увлажнение периорбитальной зоны в 1 сутки; следы отделяемого регистрируются до 5 суток	0

Характерная реакция на инстилляцию растворов самостоятельно проходила в течение 1–1,5 часов.

Таким образом, итоговая степень раздражающего действия препарата стилуран по суммации баллов интенсивности каждого из симптомов аллергии на слизистые оболочки глаз составила 0 баллов.

Вторая серия опытов по определению раздражающего действия препарата стилуран проводилась на двух группах кроликов (n=5) на основании кожного теста. Данный эксперимент позволяет выявить опасность развития неаллергического контактного дерматита в зависимости от дозы изучаемого фармакологического средства (Акопян Р. А. с соавт., 2023).

Предварительно, у животных в районе лопатки с обеих сторон тела полностью выстригалась шерсть на участке площадью 5×5 см. Далее, на выстриженный и обезжиренный участок тела кроликов первой группы с одной стороны, слегка втирая в кожу, наносилось по 1 мл разведенного дистиллированной водой до пастообразной консистенции препарата в концентрации 1/5, второй группы – в концентрации 1/10, в том же объеме. На аналогично выстриженную и обезжиренную поверхность тела противоположной стороны животных наносилась дистиллированная вода.

Реакция кожи учитывалась ежедневно по шкале оценки кожных проб (таблица 15) через 30 минут, 1, 3, 6, 12 часов и 1 сутки.

При этом учитывалось возможное появление на месте аппликации отека, гиперемии, зуда, болезненности при пальпации, трещин и корок, повышение местной температуры, утолщение кожной складки.

Таблица 15 – Шкала оценки кожных проб*

Результат реакции	Условное обозначение	Описание реакции
Отрицательный	–	Изменения кожи отсутствуют
Сомнительный	+ –	Небольшая эритема без отека
Слабоположительный	+	Наличие эритемы без отека
Положительный	++	Эритема и отек в месте аппликации
Резко положительный	+++	В месте аппликации эритема, отек, папулы, изолированные везикулы
Очень резко положительный	++++	В месте аппликации гиперемия, отек, сливающиеся папулы

Примечание* Источник: Клиническая аллергология. Руководство для врачей. Под ред. П.К. Ведантана, Г.С. Нельсона, Ш.Н. Агаше, П.А. Махеша, Р. Катиэля; Пер. с англ.; Под ред. Н.И. Ильиной, 2023

Клинический мониторинг состояния кожных покровов в местах аппликации средства стилуран свидетельствует о полном отсутствии у препарата местно-раздражающих свойств. Зоны нанесения характеризовались отсутствием визуальных и пальпаторных признаков воспаления: эритематозных реакций, отеков, геморрагических высыпаний, инфильтрации и индукции тканей. Кожный зуд отсутствовал, а механическое воздействие на обработанные участки не вызывало болезненности. Дерма сохраняла свои нормальные физиологические свойства, включая подвижность и эластичность. На основании результатов клинических исследований ответная реакция была оценена как отрицательная

В третьей серии аллергизирующее (сенсibilизирующее) действие препарата оценивалось на морских свинках с помощью модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (метод эпикутанных аппликаций).

Перед началом опыта была проведена сенсibilизация животных путем многократного нанесения препарата на кожу, для чего 4 морским свинкам на

выстриженный участок площадью 2×2 см с левой задней трети спины ежедневно наносилась готовая взвесь стилурана в объеме 1 мл из расчета 20 повторных накожных аппликаций по 5 раз в неделю. Свинкам контрольной группы аналогичным методом в том же объеме наносился физиологический раствор. Первое тестирование проводилось после 10 аппликаций, но, поскольку, явлений аллергического характера установить не удалось, опыт был продолжен, число аппликаций доведено до 20 (рис. 33–34).



Рисунок 33 – Процесс нанесения эпикутанной аппликации на кожу



Рисунок 34 – Выдержка экспозиции нанесенной аппликации

В ходе данного теста проявлений раздражающего действия препарата на кожу выявлено не было. Упругость, эластичность и подвижность кожи животных не изменилась. При пальпации мест нанесения стилурана болевая реакция не фиксировалась, на основании чего ответная реакция была оценена как «отрицательная» (Акопян Р. А., Семененко М. П., Семененко К. А., 2023).

При постановке назальной пробы (четвертая серия экспериментов) приготовленная суспензия препарата закапывалась в носовые ходы опытным (сенситизированным) и контрольным морским свинкам, после чего определялось состояние слизистой оболочки носовой полости: отек, покраснение слизистой, усиление слизиотделения.

Установлено, что закапывание суспензии в носовые ходы опытным (сенситизированным) и контрольным морским свинкам не вызвало гиперемии слизистой оболочки, чихания и усиления секреции слизи.

Таким образом, стилуран не проявляет свойств контактного аллергена и не провоцирует развитие глубоких ирритативных процессов. Отсутствие признаков резорбтивного отравления свидетельствует о низкой трансдермальной токсичности препарата, а также подтверждает его высокую биосовместимость со слизистыми оболочками животных.

4.2.5 Эмбриотоксическое и тератогенное действие

Специализированная серия экспериментов по изучению репродуктивного профиля препарата стилуран была выполнена в условиях вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. Объектом исследования явились интактные половозрелые самки белых беспородных крыс с массой тела 190–205 г. За две недели до начала опыта животные были помещены на карантин в стандартные условия содержания, которые включали температуру 20–22 °С, влажность 50–60 %, 12-часовой режим освещения и свободный доступ к воде и корму. После чего, у самок были проведены цитологические исследования вагинальных мазков для точной идентификации стадии эстрального цикла и на основании полученных данных сформированы две экспериментальные группы (n=10): референтная (плацебо-контроль) и опытная.

В период максимальной фертильности (проэструс/эструс) самок подсаживали к половозрелым самцам из расчета 3 особи на группу. Факт копуляции фиксировался по наличию сперматозоидов в вагинальных мазках и пиковым значениям активного сопротивления влагалищного эпителия крыс, свидетельствующих о успешном оплодотворении.

Оплодотворенные самки с первого дня предполагаемой беременности и до 19-х суток гестации перорально в утренние часы кормления натошак получали препарат стилуран в виде гомогенизированных болюсов в дозе 680 мг/кг массы тела, что соответствовало 1/10 от предельно переносимой дозы, выявленной в ходе изучения острой токсичности. В качестве формообразующих

веществ для изготовления болюсов использовалась овсяная мука (*farina avenica*) и дистиллированная вода (*aqua destillata*). Животным контрольной группы скармливался эквивалентный инертный носитель – болюсы без препарата.

В течение всего периода плодоношения у самок оценивались клинические показатели тела, поведенческие реакции, пищевые привычки и физиологические показатели жизнедеятельности организма, отражающие состояние здоровья желудочно-кишечного тракта и органов выделения (дефекация и мочеиспускание).

На завершающей стадии эмбрионального развития (17–19 сутки беременности) от половины поголовья самок каждой группы проводился плановый забор биоматериала. Эвтаназия осуществлялась ингаляционным путем с применением диэтилового эфира в строгом соответствии с нормами биоэтического комитета. Последующее вскрытие включало макропрепарирование матки, плаценты с подсчетом желтых тел беременности, локальных точек имплантации, а также дифференциацией жизнеспособных и нежизнеспособных плодов с оценкой плацентарного комплекса (рис. 35).

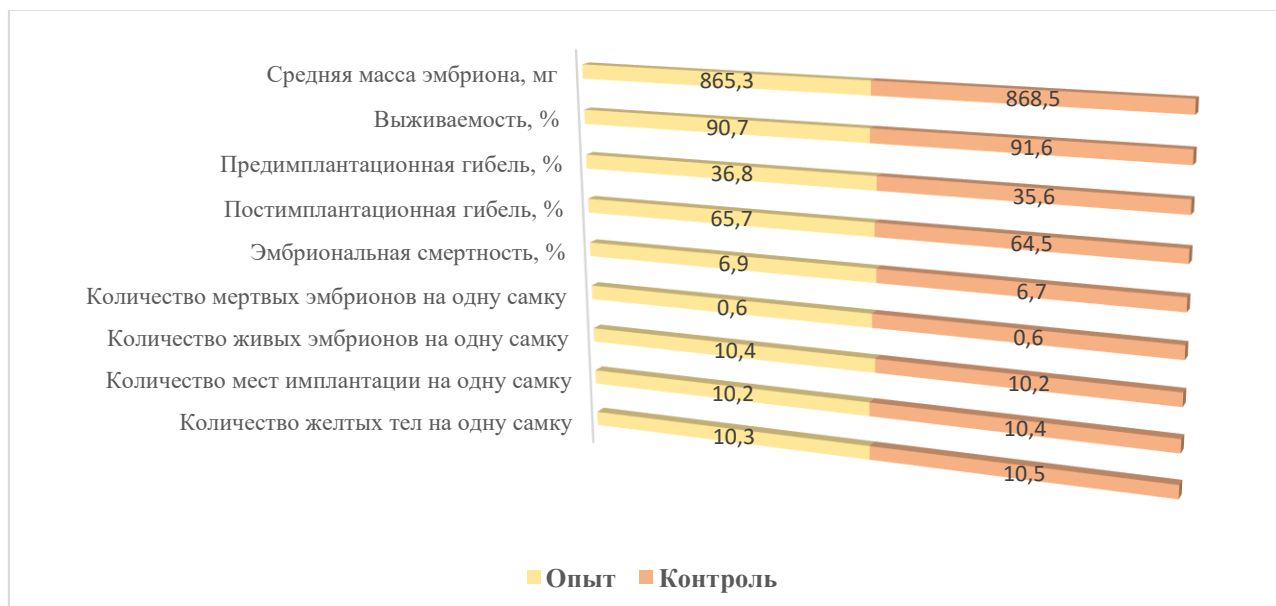


Рисунок 35 – Параметры оценки эмбриотоксического действия

В результате анализа полученных данных существенных различий или статистически значимых отклонений между опытной и контрольной группой выявлено не было.

Оставшаяся часть беременных грызунов была оставлена для завершения гестационного периода, который протекал физиологично в интервале 21–24 суток. У родившегося приплода фиксировались витальные параметры: масса тела, теменно-копчиковая длина, половая дифференцировка и внешние морфологические показатели тела новорожденных крысят (рис. 36).



Рисунок 36 – Новорожденные крысята, опытная группа

Дальнейшее наблюдение за развитием крысят продолжалось на протяжении 21 дня с оценкой следующих показателей: динамика набора массы тела, сроки наступления ключевых рефлекторных и анатомических параметров (раскрытие век, отслоение ушных раковин, эрупция резцов, формирование первичного шерстного покрова).

Анализ полученных данных подтвердил отсутствие эмбриотоксического и тератогенного потенциала у препарата стилуран. Введение лекарственного средства не вызывало отклонений в процессе овуляции и имплантации, не вли-

яло на резорбционные явления и внутриутробную гибель зародышей. Макроскопическая оценка плодного материала не выявила нарушений органогенеза (таблица 16).

Таблица 16 – Параметры тератогенного действия препарата стилуран

Тератогенное действие	Контроль	Опыт
Число новорожденных крысят на одну самку	8,8±0,5	9,1±0,3
Средний вес крысенка, мг	6029,3±126,2	6043,3±118,8
Средняя длина туловища крысенка, мм	46,2±0,3	47,1±0,6
Аномалии развития внутренних органов и скелета, врожденные уродства	–	–

В постнатальном онтогенезе статистически достоверных различий по срокам физического созревания и гравиметрическим показателям между потомством опытных и контрольных самок зарегистрировано не было.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о высоком профиле репродуктивной безопасности препарата стилуран, исключая его негативное воздействие на течение беременности, эмбриогенез и раннее постнатальное развитие лабораторных животных.

4.2.6 Ветеринарно-санитарная экспертиза качества продуктов убоя после применения препарата

Для проведения ветеринарно-санитарной оценки продуктов убоя птицы после применения стилурана было сформировано 2 группы цыплят-бройлеров 14-дневного возраста (n=10). Опытной группе цыплят в течение 3 недель ежедневно препарат добавлялся в корма в дозе 1 % от полнорационного комбикорма (ПК). Птица контрольной группы получала только ПК. На 35 день исследовательского периода из каждой группы был произведен убой цыплят (♀

и ♂, n=5) с полным извлечением внутренних органов и анатомической разделкой потрошенных тушек (Акопян Р.А., Семененко М.П., Семененко К.А., 2024).

Оценка тушек проводилась в соответствии с общепринятыми государственными стандартами: ГОСТ 9959-2015 «Мясо и мясные продукты. Общие условия проведения органолептической оценки»; ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований»; ГОСТ 31962-2013 «Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части)».

Перед убоем птица находилась на голодной диете в течение 8 часов для освобождения зоба от кормовых масс, а также проведения предубойного осмотра на наличие клинических признаков интоксикации и особенностей развития мышечной и жировой ткани (Акопян Р. А., Семененко М. П., Семененко К. А., 2024).

В ходе исследования установлено, что в обеих группах цыплята не имели анатомических различий: грудная клетка была округлой формы, кости и хрящевые структуры киля не выделялись за структуры мышц груди, отложения подкожного жира идентично располагались на животе, груди и в виде сплошной полосы на спине.

Тушки имели хорошую степень обескровленности, внутренние органы – правильную структуру, без кровоподтеков и изменения цвета, в полостях выпота экссудата не зафиксировано. Слизистые оболочки бледно-розового цвета, костная система – без переломов и деформаций. Все вышеперечисленное позволило отнести мясо бройлеров к первой категории (Акопян Р. А., Семененко М. П., Семененко К. А., 2024).

Для нормализации процессов ферментации (автолиза) тушки на 24 часа были помещены в холодильные камеры с температурным режимом +2⁰С для установления органолептических характеристик мяса. При органолептической оценке установлено отсутствие постороннего запаха, как на поверхности,

так и в глубоких слоях мышечной ткани. Кожа чистая, без разрывов, царапин и ссадин, бледно желтого цвета, мясо на разрезе – розоватого цвета с хорошо заметной корочкой подсыхания, без выделения слизи и кровяных сгустков. Аромат мяса как на поверхности, так и при глубоком разрезе был специфическим, характерным для данного вида. После нажатия на мышечную ткань образовывалась неглубокая ямка, которая самостоятельно выравнивалась в течение 5–6 секунд после нажатия. На разрезе мышечной части мяса грудной клетки ткань была упругой, выделение влаги было низким, что было подтверждено еле заметным отпечатком следов влаги на фильтровальной бумаге.

Для оценки качества бульона мясо было отварено в дистиллированной воде на водяной бане в соотношении 1:3 при температуре 85–86 °С. В ходе варки установлено отсутствие белковых хлопьев на поверхности при наличии небольших жировых включений, бульон имел приятный характерный запах, прозрачную консистенцию, насыщенный вкус (Акопян Р. А., Семененко М. П., Семененко К. А., 2024).

При микроскопировании мазков-отпечатков с поверхности верхних слоев мышечной ткани установлены единичные кокки и палочковидные формы бактерий. Лизис мышечных волокон не выявлен.

Исходя из вышеизложенного, применение препарата в основных рационах не влияет на качество органолептических показателей мяса, не меняет его вкус, в связи с чем, реализация продуктов убоя может производиться без ограничений, не требуя выдержки сроков с момента окончания применения до момента убоя (Акопян Р. А., Семененко М. П., Семененко К. А., 2024).

4.3 Фармакологические свойства препарата стилуран

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакологических свойств препарата стилуран для выявления основных механизмов его действия на организм птицы и идентификации потенциальных мишеней для терапевтического применения.

В качестве модели была выбрана здоровая птица яичного направления продуктивности – куры-несушки кросса Хайсекс Браун в возрасте 74 недель, находящиеся на пике яйценоскости, что обеспечило максимальную репрезентативность выборки и позволило получить наиболее достоверные результаты.

Моделирование условий содержания птицы проводилось на базе вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. Содержание подопытной птицы осуществлялось в типовых клеточных батареях с перфорированным полом. Оборудование клеток включало наружные желобковые кормушки и систему автоматического ниппельного поения с вакуумной подачей воды. Микроклиматические условия и зоотехнические параметры (плотность посадки, уровень освещенности, температура и влажность воздуха) соответствовали нормативным рекомендациям ВНИТИП (2005). Доступ к воде и корму был свободным. Кормление осуществлялось два раза в день групповым способом полнорационным гранулированным комбикормом (ПК) для кур-несушек. Для эксперимента было сформировано 4 группы по 10 кур в каждой. Контрольная группа находилась на кормах основного рациона, в остальных группах в состав ПК включался препарат стилуран в следующих дозировках: 1 опытная – 0,5 % к массе ПК; 2 опытная – 1,0 % к массе ПК; 3 – опытная – 1,5 % к массе ПК соответственно. Стилурин вводился в корма групповым методом в утренние часы кормления. На момент эксперимента все куры-несушки, участвующие в эксперименте, были клинически здоровы, без внешних признаков подагры.

Длительность экспериментального периода составила 35 дней, на протяжении которого осуществлялась комплексная оценка физиологических, клинических и гравиметрических параметров здоровья птицы, а также влияние препарата стилуран на гомеостаз крови, гистоморфологическую структуру органов и тканей, а также на структурную плотность и внутреннюю архитектуру костной ткани.

4.3.1 Влияние на клиническое состояние, динамику массы тела и яйценоскость кур-несушек

В ходе эксперимента проводился ежедневный систематический мониторинг клинико-физиологического статуса птицы всех групп, включающий такие индикаторы здоровья, как общее состояние, поведенческие реакции, уровень аппетита, двигательная активность, а также состояние оперения и видимых слизистых оболочек.

По результатам наблюдения на протяжении всего периода исследований статистически значимых межгрупповых различий в клиническом состоянии кур не выявлено. При визуальном осмотре птица как контрольной, так и опытных групп имела высокую степень активности, хороший аппетит, ярко-красного цвета упругий гребешок и сережки, блестящее плотное без залысин оперение, мягкий, без уплотнений живот (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2026).

В течение всего опытного периода у кур наблюдались типичные поведенческие реакции, характеризующиеся продолжительным пребыванием у кормушек и поилок, регулярным несением яиц в утренние часы, а также периодической чисткой перьев и длительным отдыхом.

В рамках эксперимента была проведена детальная оценка динамики массы тела птицы. Первоначальные показатели массы тела во всех исследуемых группах находились в пределах статистической близости, варьируясь от

1783,5 г до 1791,0 г. Однако уже на 24 день скормливания препарата в динамике массы тела были отмечены существенные межгрупповые различия (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика массы тела кур-несушек ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	Масса тела, г,			Прирост за период опыта, г	Прирост за период опыта, %
	1 день	24 день	42 день		
Контрольная	1784,1 $\pm$ 23,5	1722,6 $\pm$ 25,7	1869,3 $\pm$ 21,1	85,2	4,8
1 опытная	1783,5 $\pm$ 19,7	1881,3 $\pm$ 16,9	1943,8 $\pm$ 15,4	160,0	8,9
2 опытная	1791,0 $\pm$ 24,4	1798,5 $\pm$ 20,5	1918,2 $\pm$ 23,3	127,2	7,1
3 опытная	1785,2 $\pm$ 26,1	1802,1 $\pm$ 21,4	1895,6 $\pm$ 18,6	110,4	6,2

В контрольной группе наблюдалось снижение массы тела на 3,4 % относительно исходных значений, тогда как в первой опытной группе был отмечен прирост массы до 1881,3 г, что превысило начальные показатели на 5,4 %. Во второй и третьей группах, получавших стилуран в дозировках 1 и 1,5 % соответственно, значимых изменений гравиметрических показателей зафиксировано не было.

К концу исследовательского периода динамика показателей массы тела в группах, получавших стилуран в различных дозах, выявила тенденцию к более существенному приросту с приоритетом по первой опытной группе. На 42 день эксперимента масса тела несушек по группам увеличилась на 160,0 г (первая опытная), 127,2 г (вторая опытная) и 110,4 г (третья опытная), в то время как в контрольной группе прирост составил 85,2 г. За весь период скормливания препарата относительный прирост массы тела по группам составил 4,8; 8,9, 7,1 и 6,2 % соответственно.

Одновременно с улучшением гравиметрических показателей у птицы всех экспериментальных групп было зафиксировано и повышение интенсивности яйцекладки. В течение всего периода исследований количественные показатели яйцекладки по группам варьировались в следующих пределах: за первый период (с 1 по 14 день опыта) в контрольной группе было собрано 112 яиц

со средней массой $59,64 \pm 0,3$ г. В группе, получавшей препарат стилуран в дозе 0,5 % от суточной нормы рациона, за этот же период было собрано 118 яиц со средней массой $59,58 \pm 0,4$ г. Во второй опытной группе (1 % ввода стилурана в рацион) было собрано 122 яйца со средней массой $58,83 \pm 0,2$ г, в третьей опытной группе (1,5 % ввода стилурана в рацион) – 125 яиц со средней массой $59,04 \pm 0,4$ г (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2026).

В течение второго экспериментального периода (с 14 по 35 день), количество снесенных курами яиц, варьировало в зависимости от группы: в контрольной группе получено 145 яиц, в первой опытной – 151 яйцо, во второй опытной – 162 яйца, в третьей опытной – 154 яйца соответственно. Средняя масса яиц в группах, получавших стилуран, находилась в диапазоне от 59,91 до 62,67 г, что значительно превысило показатель контрольной группы, составивший 56,77 г. Процентное различие в массе яиц между опытными и контрольной группами составило 5,5–10,4 %, что свидетельствует о статистически значимом положительном влиянии препарата на яйценоскость и продуктивность кур (рис. 37).

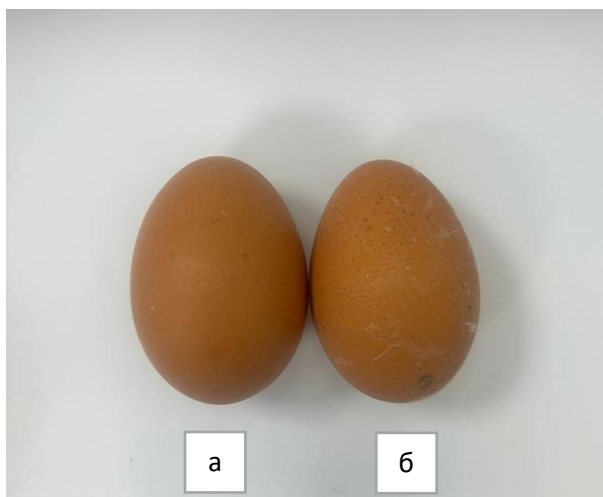


Рисунок 37 – Яйца, полученные от кур второй опытной группы (а) и группы контроля (б)

За весь период по группам было получено 257 шт. яиц (контрольная), 269; 284 и 279 шт. яиц (опытные), что превысило уровень яйценоскости опытных несушек на 4,7; 10,5 и 8,6 % соответственно.

Анализ данных свидетельствует, что применение стилурана в различных дозировках оказало положительное влияние на метаболические процессы организма птицы и их яйценоскость (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2026).

Проведённым экспериментом установлено, что препарат оказывает модулирующее воздействие на обмен веществ кур-несушек во всех изучаемых дозах, при этом наиболее выраженный эффект был зафиксирован в группе, получавшей препарат в дозировке 1 %, где наблюдалось максимальное количество яиц с оптимальной массой.

4.3.2 Влияние на биохимические показатели крови кур-несушек

Кровь для биохимического исследования у птицы отбиралась в динамике перед началом опыта, далее через 14 дней и 21 день. Особое внимание среди показателей уделялось уровню мочевой кислоты в сыворотке крови, поскольку гиперурикемия является значимым предиктором кристаллизации солей и ассоциированных с этим процессом токсических эффектов.

Проведённый анализ уровня данного метаболита выявил существенные различия между контрольной и опытными группами (таблица 18, рис. 38).

Таблица 18 – Динамика мочевой кислоты в сыворотке крови кур-несушек ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Мочевая кислота, мкмоль/л		
	Фон	14 день	35 день
Контрольная	182,01±8,42	257,66±12,37	231,49±13,50
1 опытная	193,66±9,13	207,10±8,44*	212,64±7,41
2 опытная	181,04±7,32	204,06±11,32*	186,08±8,22**
3 опытная	204,05±10,05	224,15±9,27	205,34±10,15*

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

Установлено, что в начале исследования уровень мочевой кислоты в сыворотке крови птицы всех групп был сопоставимо близким и находился в гра-

ницах референсной нормы. При этом межгрупповые различия были статистически незначимыми при максимальных значениях в 12,1 % (в третьей опытной группе относительно других групп, включая контрольных аналогов).

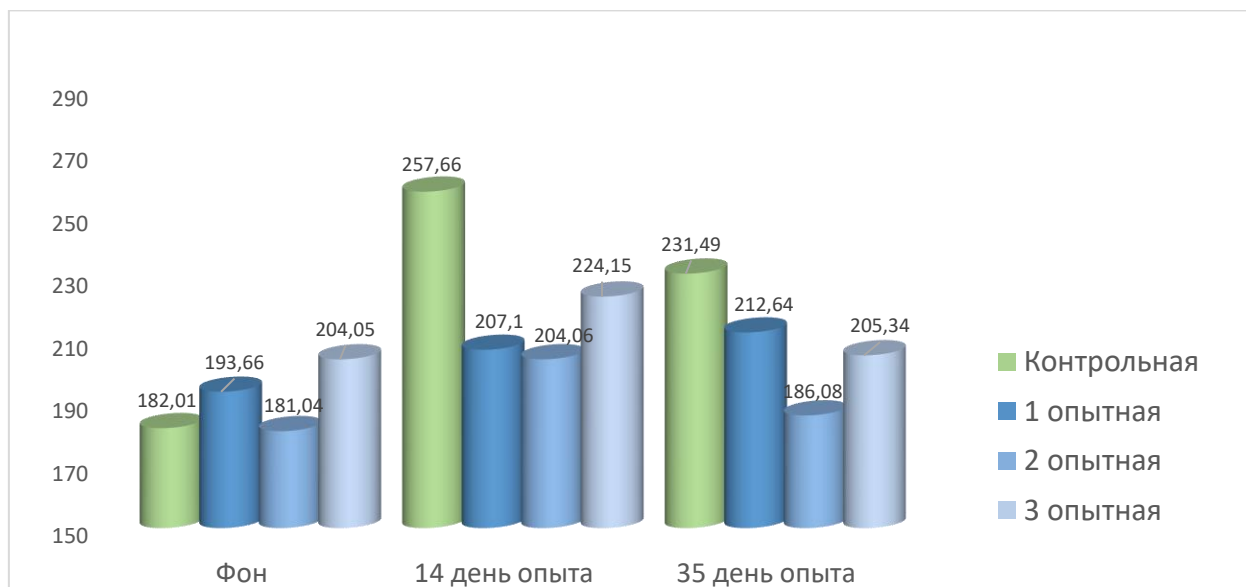


Рисунок 38 – Динамика мочевой кислоты в сыворотке крови кур-несушек, мкмоль/л

Но уже к 14 дню эксперимента у кур, не получавших препарат стилуран, концентрация мочевой кислоты существенно увеличилась (на 41,6 %), тогда как у несушек опытных групп увеличение показателя составило 6,9 % (первая опытная), 12,7 % (вторая опытная) и 9,8 % (третья опытная).

На 35 день экспериментального периода (спустя три недели после повторного исследования) у птицы контрольной группы выявлено снижение пикового показателя мочевой кислоты на 10,2 %. В опытных группах подобная картина отмечена у птицы, получавшей стилуран в дозе 1 и 1,5 %. При этом, максимальный уровень снижения мочевой кислоты регистрировался во второй опытной группе – 8,8 % при высокой степени достоверности ($p \leq 0,01$). По третьей опытной группе снижение составило 8,4 % при уровне значимости $p \leq 0,05$. И только в группе с минимальным включением стилурана в дозе 0,5 % к ПК концентрация мочевой кислоты недостоверно повысилась (на уровне тенденции) на 2,7 %.

Таким образом, можно сделать вывод, что введение в рационы птицы яичного направления стилурана в дозах 1 и 1,5 % от массы комбикорма обеспечивает стабилизацию показателей мочевой кислоты в сыворотке крови на всем протяжении исследований за счет нормализации белкового обмена и коррекции уровня мочекислых солей в почках, что имеет важное значение в профилактике мочекислого диатеза. Об этом говорит и динамика общего белка в сыворотке крови несушек (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика общего белка в сыворотке крови кур-несушек ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Общий белок, ммоль/л		
	Фон	14 день	35 день
Контрольная	63,4 $\pm$ 4,8	69,1 $\pm$ 6,2	70,2 $\pm$ 5,0
1 опытная	62,1 $\pm$ 5,1	63,2 $\pm$ 2,7	64,9 $\pm$ 4,2
2 опытная	64,3 $\pm$ 3,9	62,4 $\pm$ 4,3	60,1 $\pm$ 5,6
3 опытная	62,7 $\pm$ 5,4	61,7 $\pm$ 3,8	60,3 $\pm$ 2,5

Анализ динамики уровня общего белка в сыворотке крови кур-несушек позволил выявить определенные различия между исследуемыми группами, что имеет первостепенное значение для контроля метаболических процессов и поддержания гомеостаза. Его исходные показатели при фоновом заборе крови имели близкие значения по всем группам, при этом колебания составили 1,1–3,2 % в обе стороны.

Анализ проб на 14 день эксперимента выявил дозозависимую динамику содержания общего белка. Если в контрольной группе отмечался рост показателя на 8,9 % от исходного уровня, то введение препарата меняло эту тенденцию. В первой опытной группе повышение составило лишь 1,6 %, а во второй и третьей группах концентрация белка снизилась на 2,6 % и 2,1 % соответственно. Стоит отметить, что тенденция к повышению общего белка, зафиксированная у контрольных животных, при длительном воздействии способна спровоцировать развитие клинических нарушений обмена веществ.

К концу исследований у птицы, не получавшей стилуран, количество общего белка в сыворотке крови, взятой во второй контрольной точке (на 35 день) увеличилось на 10,7 % относительно фоновых значений, тогда как в опытных группах (второй и третьей) было отмечено снижение показателя на 6,5 и 3,8 %. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что наибольшие изменения в уровне общего белка наблюдались в контрольной группе, что может указывать на потенциальное нарушение метаболических процессов при длительном воздействии. В опытных группах изменения были менее выраженными, однако в группе с дозировкой 1% наблюдалось значительное снижение уровня белка, что требует дальнейшего исследования для выявления возможных механизмов этого явления.

Анализ динамики показателей белкового обмена свидетельствует о его вариабельности в зависимости от применяемой дозировки исследуемого средства. У птицы контрольной группы зафиксирована тенденция к гиперпротеинемии, которая при персистировании факторов риска неизбежно ведет к декомпенсации гомеостаза и развитию развернутой клинической картины мочекишечного диатеза. В опытных группах динамика изменения уровня общего белка была менее предсказуемой, свидетельствуя о положительном влиянии препарата на метаболические процессы, связанные с контролем белкового обмена и предотвращением развития метаболических нарушений.

При оценке биохимического гомеостаза под влиянием стилурана нами отслеживалась динамика печеночных трансаминаз (аспартат- и аланинаминотрансферазы) как маркеров патологических процессов, протекающих в гепатоцитах и обуславливающих нарушения протеинсинтетической функции печени (таблица 20).

Установлено, что препарат оказывает позитивное влияние на ферментный обмен кур-несушек, проявляемый снижением активности как АсАТ, так и АлАТ при доминанте аланинаминотрансферазы. За период проведения эксперимента уровень аланинаминотрансферазы по опытным группам снизился в

1,31; 1,58 и 1,62 раза от исходных значений, по аспартатаминотрансферазе – на 1,9 (на уровне тенденции); 16,1 16,5 % соответственно. В контрольной группе снижение было отмечено только по АсАТ – на 8,9 % (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2026).

Таблица 20 – Динамика аминотрансфераз печени в сыворотке крови кур-несушек, ЕД/л ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Фон		14 день		35 день	
	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ
Контрольная	6,3 $\pm$ 0,8	231,3 $\pm$ 12,4	8,8 $\pm$ 0,6	212,8 $\pm$ 9,2	6,8 $\pm$ 0,7	212,4 $\pm$ 10,3
1 опытная			7,0 $\pm$ 0,5	200,2 $\pm$ 7,1	4,8 $\pm$ 0,3	227,0 $\pm$ 8,4
2 опытная			5,8 $\pm$ 0,08	184,3 $\pm$ 5,5	4,0 $\pm$ 0,4	199,2 $\pm$ 9,5
3 опытная			5,7 $\pm$ 0,2	184,1 $\pm$ 6,4	3,9 $\pm$ 0,1	198,6 $\pm$ 11,4

Таким образом, препарат стилуран обладает выраженными гепатопротекторными свойствами. Это достигается за счет его способности модулировать метаболические процессы в гепатоцитах, что приводит к повышению их функциональной активности на фоне высокобелковой протеиновой нагрузки.

Остальные биохимические показатели в опытных группах на протяжении всего периода исследований были в стабильно близком диапазоне, обусловленном референсными границами (таблица 21).

Однако при этом, значения показателей, отражающих энергетический и липидный обмены в группах, получавших стилуран, были выше, чем аналогичные величины контрольных аналогов. Так, на 14 день исследования межгрупповые различия по уровню глюкозы к контролю составили 23,3; 15,0 и 15,8 %, триглицеридов – в 1,33; 1,54 и 1,65 раза. В минеральном обмене прослеживалась аналогичная динамика. Уровень общего кальция в крови кур опытных групп превышал данные контроля в 1,47; 1,26 1,23 раза, неорганического фосфора – в 1,5; 1,42 и 1,25 раза соответственно при высокой степени достоверности ($p \leq 0,05$) (Акопян Р. А., Семененко М. П., 2026).

Таблица 21 – Динамика биохимических показателей сыворотке крови кур-несушек, ЕД/л ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группа			
	Контрольная	1 опытная	2 опытная	3 опытная
на 14 день				
Глюкоза, ммоль/л	12,0 $\pm$ 0,8	14,8 $\pm$ 0,6*	13,8 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 0,7
Холестерин, ммоль/л	2,5 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,5
Креатинин, мкмоль/л	22,9 $\pm$ 1,4	22,5 $\pm$ 0,9	15,5 $\pm$ 1,2	15,3 $\pm$ 0,8
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 0,7
Триглицериды, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,7	7,4 $\pm$ 0,5**	7,9* $\pm$ 0,4
Кальций общий, ммоль/л	4,7 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,5*	5,9 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,7
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,3
на 35 день				
Глюкоза, ммоль/л	12,2 $\pm$ 1,0	13,5 $\pm$ 0,8*	12,3 $\pm$ 0,7	12,4 $\pm$ 0,5
Холестерин, ммоль/л	2,6 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,4
Креатинин, мкмоль/л	20,3 $\pm$ 1,1	23,1 $\pm$ 1,3	18,2 $\pm$ 0,9	18,1 $\pm$ 0,7
Общий билирубин, мкмоль/л	10,9 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,3	11,3 $\pm$ 0,7	10,8 $\pm$ 0,9
Триглицериды, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,4	6,8 $\pm$ 0,5**	5,3 $\pm$ 0,4	5,5* $\pm$ 0,1
Кальций общий, ммоль/л	5,9 $\pm$ 0,3	6,3 $\pm$ 0,4*	5,8 $\pm$ 0,6	5,6 $\pm$ 0,2
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,1

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

Подобная тенденция сохранялась и в последующий временной период. Данный эффект обусловлен синергетическим взаимодействием компонентов препарата стилуран, который представляет собой сложную композицию органических и неорганических соединений.

В частности, рисовая мука, входящая в его состав, выступает в роли источника высокоэнергетических субстратов и биологически ценных белков, благодаря своему богатому содержанию жиров, протеинов и клетчатки. Бентонит, в свою очередь, обогащает препарат широким спектром микро- и макроэлементов, включая кальций и фосфор, что значительно усиливает его активность.

Таким образом, использование стилурана приводит к значимым метаболическим эффектам, и, в первую очередь, стабилизации показателей белкового

обмена и предотвращению гиперурикемии, способствуя, тем самым, профилактике мочекишлого диатеза. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на минеральный гомеостаз, что имеет важное значение для поддержания оптимального состояния костной ткани и общего метаболизма сельскохозяйственной птицы. Стилуран проявляет гепатопротекторные свойства, обеспечивая снижение функциональной нагрузки на гепатоциты печени, что подтверждается оценкой основных биохимических маркеров крови.

4.3.3 Влияние на рентгенологические параметры костных структур кур-несушек

В контексте нашего исследования одним из показателей развития суставной формы мочекишлого диатеза (подагры) явилась оценка структурных изменений в костных элементах нижних конечностей кур-несушек с помощью рентгенологической визуализации для возможного выявления отложений солей мочевой кислоты (уратов) в области суставов и периартикулярных тканей птицы. Рентгенологические характеристики кости являются индикаторами состояния костного метаболизма и могут служить предикторами различных патологических процессов, включая остеопороз, остеоартрит и другие метаболические нарушения.

Исследование костей нижних конечностей кур-несушек, длительно получавших препарат стилуран в различных дозах, выполнено с использованием диагностического оборудования Orange 1040HF Collimator (серийный номер: 1908-5CL01). Диагностическая визуализация осуществлялась посредством дорсо-вентральной проекции, обеспечивающей оптимальное качество получаемых изображений.

В ходе анализа рентгенограмм проводился комплексный мониторинг следующих параметров: морфологические характеристики костей (форма и

размеры), структурная плотность костной ткани, особенности очертаний костных структур и внутренняя архитектура костей.

Рентгенографическая картина костной системы птицы всех групп характеризовалась умеренно высокой плотностью костной ткани, обеспечивающей достаточную механическую прочность при сохранении необходимой эластичности. Контуры костных структур отличались чёткостью и ровностью, без признаков остеолита или избыточного остеосклероза, а внутренняя структура костей была однородной, без очаговых изменений плотности. Форма всех костных элементов полностью соответствовала возрастным стандартам птицы, деформации отсутствовали.

При детальном анализе тазовой конечности отмечалась симметричность тазовых костей с нормальным углом их соединения, а умеренное расхождение лонных костей являлось физиологическим признаком активной яйцекладки. Бедренная кость демонстрировала чёткое изображение костномозговой полости и кортикального слоя, а кости голени характеризовались сохранённой целостностью суставных поверхностей (рис. 38–40).

По результатам сравнительного анализа достоверных различий по изучаемым маркерам не установлено. Состояние птицы во всех группах эксперимента характеризовалось отсутствием патологических сдвигов, в том числе признаков остеопороза, дегенеративно-воспалительных процессов, механических повреждений и метаболических расстройств.

Суставные щели имели равномерную ширину с чёткими замыкающими пластинами, костный мозг характеризовался нормальной интенсивностью тени, остеогенные разрастания не определялись (Акопян Р. А., Семененко М. П., Железнякова К. А., 2025).

Однако следует отметить, что на начальной стадии суставной формы подагры у птицы рентгенография часто оказывается малоинформативной, так как основные изменения происходят в мягких тканях.

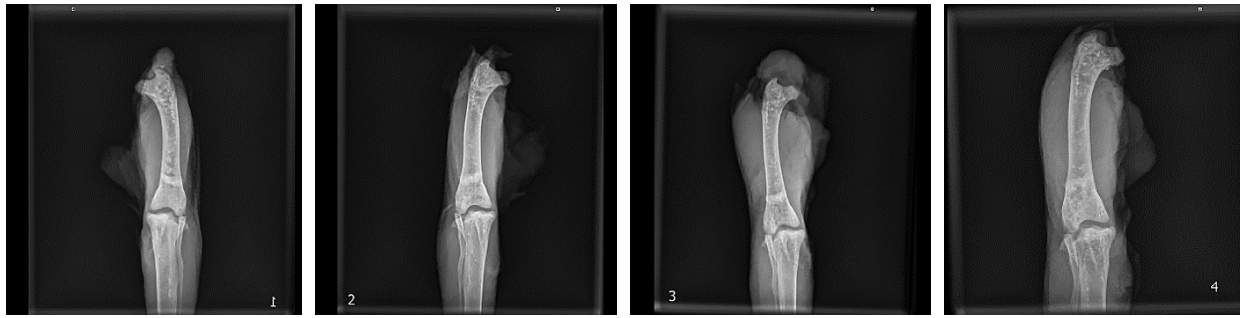


Рисунок 38 – Кости бедра кур контрольной и опытных групп, чёткое изображение костномозговой полости и кортикального слоя

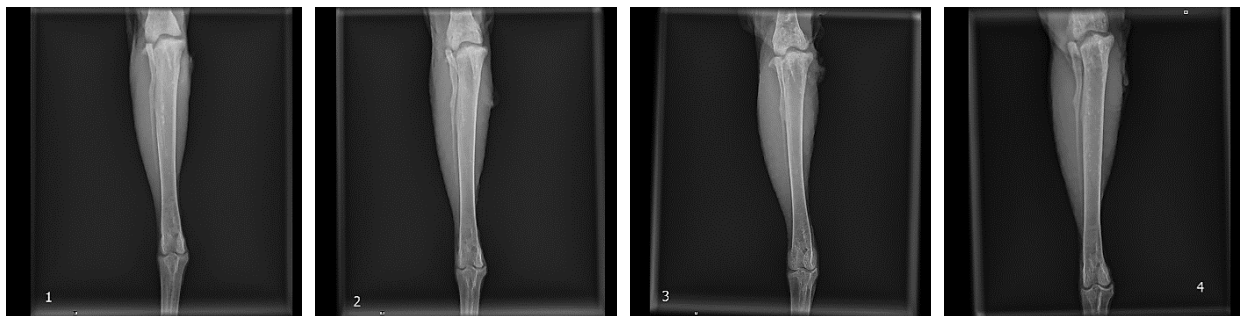


Рисунок 39 – Кости голени кур контрольной и опытных групп, целостность суставных поверхностей без изменений



Рисунок 40 – Кости цевки кур контрольной и опытных групп, утолщение и уплотнение мягких тканей отсутствует

К тому же в отличие от млекопитающих рентген у птиц редко позволяет визуализировать мелкие кристаллы мочевой кислоты до момента формирования крупных тофусов, поэтому для более детальной оценки нами были проведены гистологические исследования костной ткани и внутренних органов птицы, получавшей различные дозы препарата стилуран.

4.3.4 Влияние на гистоморфологические изменения внутренних органов и костной ткани кур-несушек

При сравнительном анализе гистологических препаратов внутренних органов установлено значительное различие в патоморфологической картине между контрольной и опытной группами. Наиболее выраженный комплекс патологических изменений выявлялся у кур, содержащихся только на кормах основного рациона: амилоидная дистрофия печени с множественными очагами перерождения ткани, атрофией гепатоцитов и отложением амилоида в междольковой ткани.

В кишечнике обнаружены воспалительные инфильтраты и отложения мочевой кислоты. Почки характеризовались выраженной подагрической нефропатией с увеличением клубочков и отложением солей (рис. 41–43).

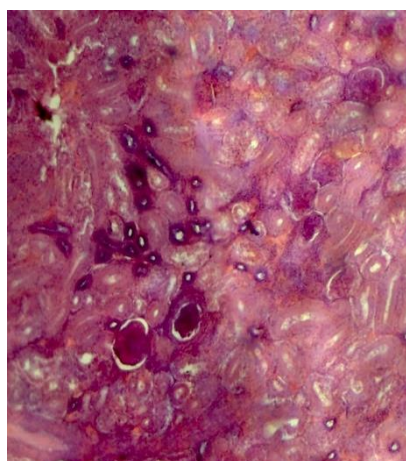


Рисунок 41 – Увеличение размера клубочков

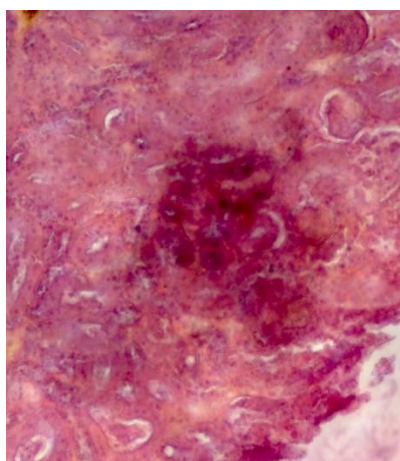


Рисунок 42 – Воспалительная пролиферативно-клеточная реакция почки

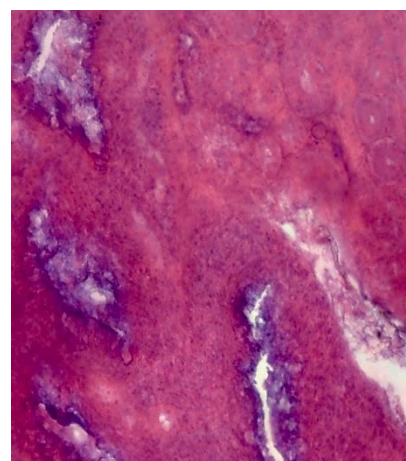


Рисунок 43 – Выпадение уратов в канальцах почки

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x10

В селезенке выявлена амилоидная дистрофия саговой формы с расширением фолликулов и отложением амилоида. В первой опытной группе наблюдалась существенная положительная динамика. В печени сохранялась общая архитектура органа, хотя отмечались очаги лимфоидной пролиферации. В кишечнике патологических изменений не выявлено. Однако в почках сохранялась

подагрическая нефропатия с обструкцией канальцев, а в селезенке развивался гемосидероз с отложением зерен гемосидерина. Во второй и третьей опытных группах группе фиксировалась наиболее благоприятная гистологическая картина. В печени отмечались лишь мелкие очаги воспалительной реакции.

Мышечный и железистый желудок оставались без патологических изменений. В кишечнике наблюдались единичные отложения гомогенной массы.

В ткани почек четко просматривались клубочки (рис. 44).

Селезенка характеризовалась наличием гемосидероза (рис. 45), однако встречались и участки нормальной ткани (рис. 46).

Таким образом, применение препарата стилуран в дозировке 1 и 1,5 % показало наибольшую эффективность в плане уменьшения патологических изменений, хотя полностью не устранило все морфологические нарушения. Группа, получавшая 0,5 % препарата, занимала промежуточное положение по выраженности патологических изменений между контролем и группой с максимальной дозировкой.

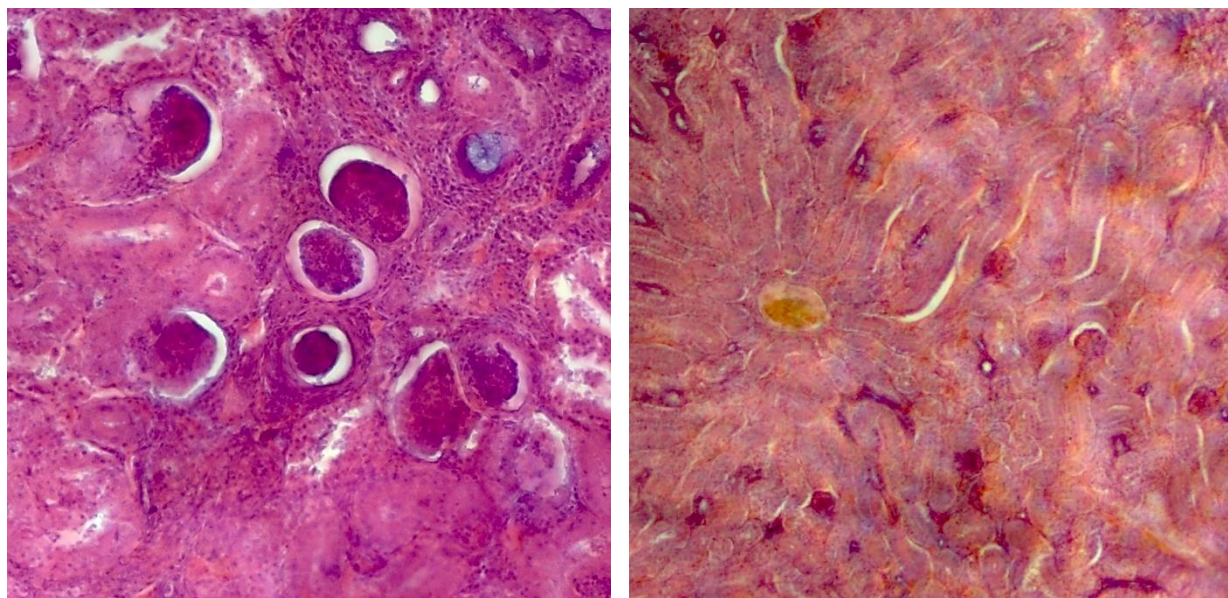


Рисунок 44– Клубочки и нормальная гистологическая картина тканей почки

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x10

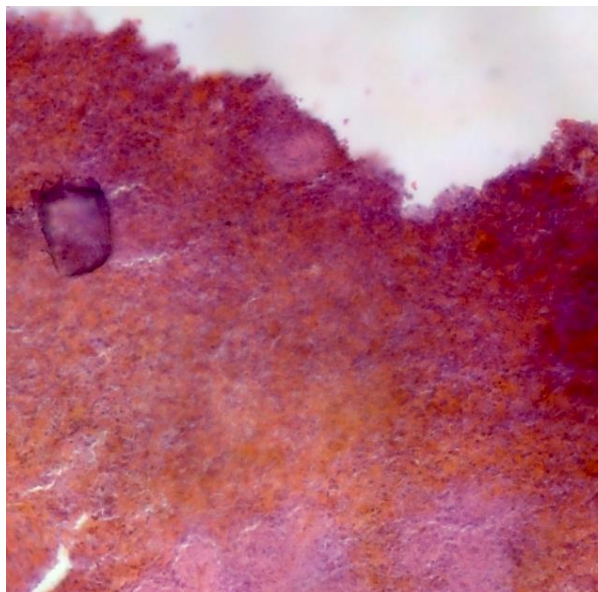


Рисунок 45 – Селезенка с отложением уратов



Рисунок 46 – Селезенка, нормальная ткань

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x10

В ходе гистологического исследования образцов костной и мышечной ткани птиц выявлены существенные различия в патоморфологической картине между контрольной группой и группами, получавшими антиподагрический препарат.

В контрольной группе наблюдалась наиболее тяжелая патологическая картина. В мышечной ткани цевки обнаружилась выраженная лимфоидная пролиферация и множественные очаги отложения мочевой кислоты в виде уратов (рис. 47–48). В структуре второго пальца и подушечки выявлены характерные тофусы с кристаллическими отложениями мочевой кислоты (рис. 49).

Патологические изменения в тазобедренном суставе, включая мышечную ткань, соединительнотканые структуры и губчатое вещество бедренной кости, характеризовались обширными очагами лимфоидной пролиферации, что типично для суставной формы подагры.

В гистологической картине костной ткани кур, получавших препарат в дозировке 0,5 %, патологическая картина была менее выражена. В мышечной

ткани цевки сохранялись очаги лимфоидной пролиферации и отложения уратов. В подушечке фиксировалось нарушение структуры скелетной мускулатуры с солевыми отложениями. В тазобедренном и межплюсневом суставах выявлялись очаги лимфоидной пролиферации и тофусы, а в ткани четвертого пальца присутствовала воспалительная реакция.

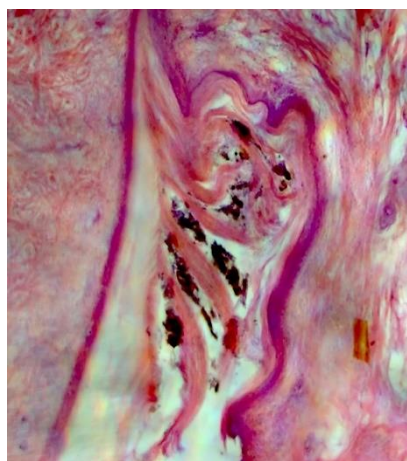


Рисунок 47 – Дистальный сустав цевки с отложением солей (контрольная группа)

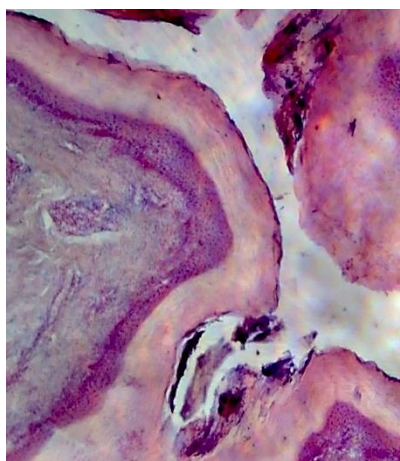


Рисунок 48 – Отложение солей в мягких тканях подушечки лап (контрольная группа)

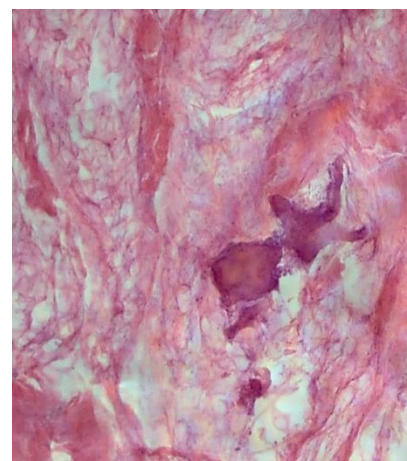


Рисунок 49 – Тофус в тканях сустава большеберцовой кости (контрольная группа)

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x5

Наиболее благоприятная картина наблюдалась в группах с дозировкой препарата 1 и 1,5 %. Патологические изменения носили очаговый характер: в эпифизе цевки отмечалась единичная лимфоидная пролиферация с минимальным отложением солей, основная структура ткани характеризовалась упорядоченной архитектоникой, отсутствием атипичных клеток, воспалительных элементов или признаков опухолевого роста (рис. 50).

В тканях второго пальца и подушечки сохранялись очаги лимфоидной пролиферации, а в тканях четвертого пальца и подушечки обнаруживались незначительные отложения мочевой кислоты. Примечательно, что в заплюсневом суставе патологических изменений не выявлено, а общая выраженность патологических изменений была существенно ниже по сравнению с первой и второй пробами.

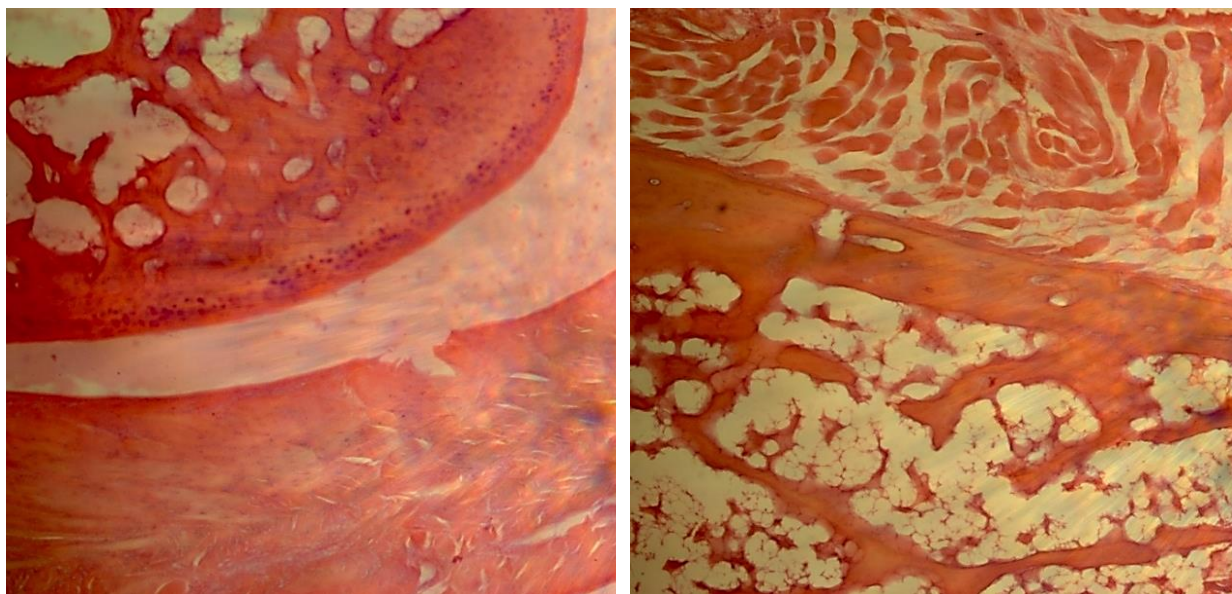


Рисунок 50 – Сустав цевки, гистологическая норма (третья опытная группа)

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x5

На основании экспериментальных данных и экономического обоснования дозы препарата стилуран были классифицированы следующим образом: 0,5–1 % от массы комбикорма относятся к профилактическим, а 1,5 % – к терапевтическим. Такая градация подтверждена тем, что именно концентрации 1 % и 1,5 % продемонстрировали наивысшую результативность. Она выразилась в стимуляции яйценоскости, нормализации метаболических процессов и снижении выраженности клеточных патологий, типичных для суставной формы подагры.

4.4 Лечебно-профилактическая эффективность препарата стилуран

4.4.1 Профилактическая эффективность препарата

Эксперимент по оценке профилактической эффективности стилурана проведен на двухмесячных индюшатах кросса мясного направления Биг-6 без клинических признаков поражения суставов нижних конечностей и отсутствия (при вскрытии) мочекислых отложений на внутренних органах.

Кормление и поение птицы осуществлялось при помощи автоматических кормушек и поилок, рацион состоял из полнорационного комбикорма для молодняка индеек для по схеме: от 1 до 8 недель – старт; от 9 до 13 недель – рост 1; от 14 до 17 недель – рост 2, от 18 недель до 30 недель – финиш. Плотность посадки, световой режим, температура воздуха в помещении и относительная влажность воздуха соответствовали общепринятым рекомендациям по выращиванию птицы мясного направления.

Для исследований было отобрано 40 особей обоего пола, сформированных в две группы – опытную и контрольную (n=20). Опытная группа индюков получала препарат из расчета 1 % к массе полнорационного комбикорма на протяжении 56 дней. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

Забор крови у индюшат для биохимического анализа производили на 1, 28 и 56 сутки опыта методом случайного отбора по 5 голов из каждой группы. Параллельно с этим на протяжении всего периода исследования, начиная с первого дня и далее с интервалом в 14 суток до окончания эксперимента, проводился контроль динамики массы тела птицы.

Сравнительная оценка гравиметрических показателей выявила достоверные различия между группами, обусловленные увеличением массовых показателей индюшат, получавших препарат стилуран (таблица 22, рис. 51).

Таблица 22 – Динамика массы тела птицы по возрастным периодам, кг
($M \pm m$; $n=20$; ♀♂)

Показатели		Группа	
		Опытная	Контрольная
Возраст	12 недель	8,23±0,56	8,44±0,72
	14 недель	10,66±0,73	10,88±0,61
	16 недель	12,88±0,54**	12,12±0,72
	18 недель	13,56±0,49	13,02±0,64
	20 недель	15,66±0,53*	14,55±0,68
Прирост за период опыта, кг		7,43±0,48*	6,11±0,39
Среднесуточный прирост, г		151,2±16,6	109,7±11,4
Прирост, %		138,7	100,0

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

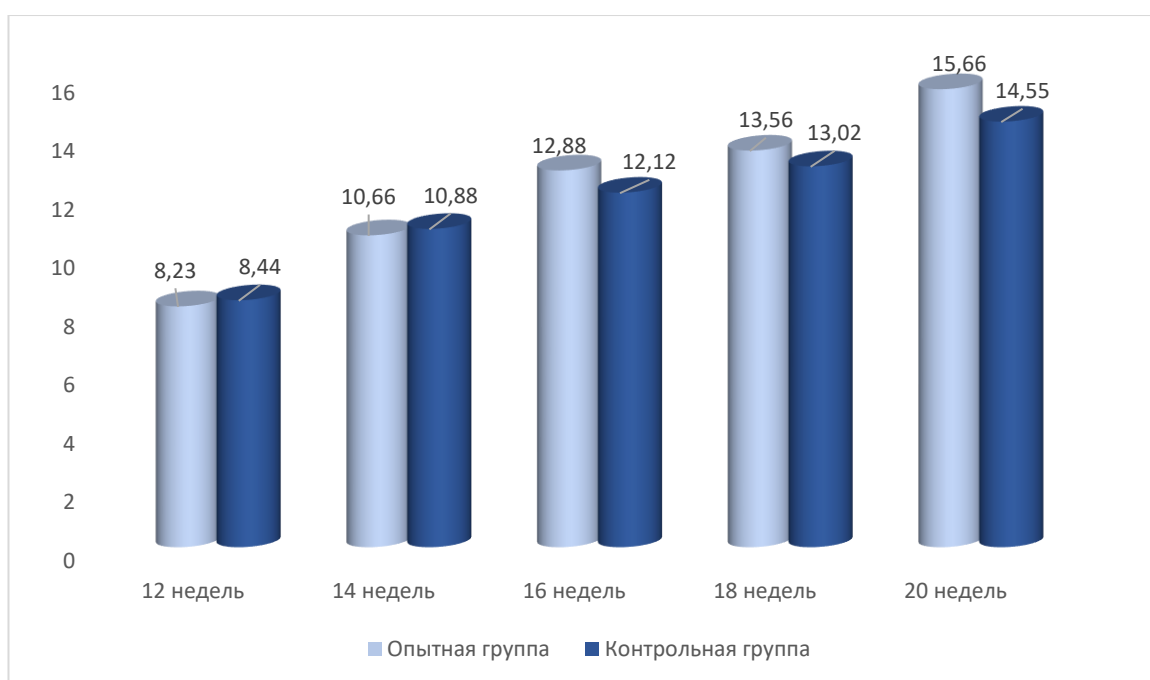


Рисунок 51 – Динамика массы тела птицы по возрастным периодам, кг

Анализом табличных данных установлено, что к завершению эксперимента в опытной группе различия по массе тела превысили показатель контроля на 1,11 кг или 7,6 %.

Суммарный прирост массы в опытной группе за исследованный период также оказался статистически значимо выше – 7,43 кг, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 6,11 кг, что по в процентном отношении составило 17,8 %. При этом наиболее интенсивный прирост массы наблюдался на ранних этапах эксперимента, в период с 12 по 16 недели жизни птиц. В последующие этапы, с 16 по 20 недели, различия в приростах массы тела были менее выраженными.

В ходе эксперимента падеж и вынужденная выбраковка птицы не зафиксированы, что обеспечило стопроцентную сохранность во всех группах. Вместе с тем, ежедневный контроль выявил ряд отличий в общем габитусе и поведении подопытных особей. На заключительной неделе исследования у индюшат контрольной группы появились признаки метаболического дискомфорта: уменьшение потребления корма, двигательная пассивность, локальное выпадение пера вокруг клоаки и гипопигментация гребешка. При пальпации тазовых конечностей в области суставов птица испытывала дискомфорт, у некоторых индюков были визуально увеличены суставы в области стопы.

В ходе исследования установлено, что показатели гомеостаза крови у птиц в опытной и контрольной группах имели ряд различий (таблица 23).

Таблица 23 – Динамика гематологических показателей крови индюков в период эксперимента ($M \pm m$; $n=5$; ♀♂)

Показатели	Группы				
	Фон	Опытная		Контрольная	
		28 день	56 день	28 день	56 день
Эритроциты, $10^{12}/л$	$2,34 \pm 0,23$	$2,55 \pm 0,61$	$2,75 \pm 0,48^*$	$2,48 \pm 0,55$	$2,50 \pm 0,72$
Лейкоциты, $10^9/л$	$20,44 \pm 1,32$	$19,8 \pm 0,84$	$19,3 \pm 1,05$	$25,61 \pm 2,14$	$26,5 \pm 0,95$
Гемоглобин, г/л	$104,2 \pm 6,4$	$120,8 \pm 8,3$	$122,2 \pm 4,9$	$114,2 \pm 7,3$	$116,0 \pm 6,8$
Псевдоэозинофилы, %	$31,2 \pm 1,62$	$29,2 \pm 0,76$	$28,6 \pm 2,04$	$32,6 \pm 1,53$	$32,8 \pm 0,79$
Лимфоциты, %	$43,7 \pm 2,14$	$44,3 \pm 1,51$	$45,0 \pm 2,48$	$46,4 \pm 3,20$	$48,0 \pm 2,31$

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

Статистическая обработка данных показала, что динамика эритроцитов и гемоглобина в опытной группе, получавшей препарат стилуран, была более выраженной в сравнении с контрольной группой. За период эксперимента количество эритроцитов у индюшат опытной группы возросло на 8,9 % (на 28 день) и на 17,5 % (на 56 день). В контрольной группе аналогичные показатели составили 5,9 % и 6,8 % соответственно. Таким образом, повышение концентрации эритроцитов в опытной группе на 10,7 % явилось статистически значимым.

Аналогичная тенденция прослеживается и в динамике уровня гемоглобина, который на 28 день исследований по группам относительно начальных показателей увеличился на 15,9 (опытная) и 9,5 (контрольная) %, на 56 день – на 17,2 и 11,3 %. Межгрупповые различия на момент окончания исследований составили 5,9 %. Однако, следует отметить, что динамика показателей варьировала в границах референсных пределов, свидетельствуя о физиологичности наблюдаемых изменений и отсутствии патологических отклонений.

Положительная динамика показателей эритро- и гемопоэза в опытной группе может быть обусловлена комплексным воздействием активных компонентов препарата стилуран. Это предположение подтверждается результатами данного исследования, демонстрирующими значительное улучшение гематологических показателей у птицы, получавшей препарат.

Концентрация лейкоцитов к концу исследований в опытной группе имела тенденцию к снижению – на 5,6 % без статистически достоверных различий, тогда как в группе контроля, напротив, показатель увеличился на 29,6 %, демонстрируя умеренный лейкоцитоз.

В опытной группе установлено умеренное снижение уровня псевдоэозинофилов. На 28 день данный показатель снизился с 31,2 % до 29,2 %, к 56 дню эксперимента – до 28,6 %, тогда как в контрольной группе, напротив, было зафиксировано постепенное увеличение содержания псевдоэозинофилов до 32,8 %, что иллюстрирует противоположную динамику по сравнению с опытной группой. Эти результаты коррелируют с наблюдаемым снижением общего

количества лейкоцитов у опытных индюков, позволяя сделать вывод об эффективности противовоспалительных компонентов, входящих в состав стилурана, успешно модулирующих воспалительные процессы.

В обеих группах отмечалось увеличение процентного содержания лимфоцитов с приоритетом по группе контроля. При этом, за период опыта уровень лимфоцитов у птицы, получавшей стилуран, вырос незначительно (на уровне тенденции – на 2,9 %), тогда как у контрольных аналогов его величина возросла на 9,8 % от фоновых показателей.

При оценке биохимических показателей наибольшее внимание было уделено концентрации мочевой кислоты, играющий ключевую роль в патогенезе заболевания, так как гиперурикемия может приводить к метаболическим нарушениям и снижению продуктивности у птицы.

При фоновом исследовании сыворотки крови исходный уровень мочевой кислоты как в опытной, так и в контрольной группе индюков находился в близких значениях, варьируя в пределах нескольких единиц. Однако, уже на 28 день эксперимента у опытного молодняка зарегистрировано достоверное снижение показателя на 10,1 %, тогда как в группе контроля, напротив, наблюдалась тенденция к увеличению концентрации мочевой кислоты. Сравнительный анализ по этой группе с исходными показателями (фон) выявил различия в 7,8 %, тогда как с опытной птицей разница составила 14,7 % (таблица 24, рис. 52).

Таблица 24— Динамика мочевой кислоты в сыворотке крови индюков в период эксперимента ($M \pm m$; $n=5$; ♀♂)

Группа	Мочевая кислота, мкмоль/л		
	Фон	28 день	56 день
Контрольная	162,7±9,34	175,2±11,71	402,1±13,52
Опытная	169,8±7,28	152,7±8,76*	267,5±10,43**

Степень достоверности * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

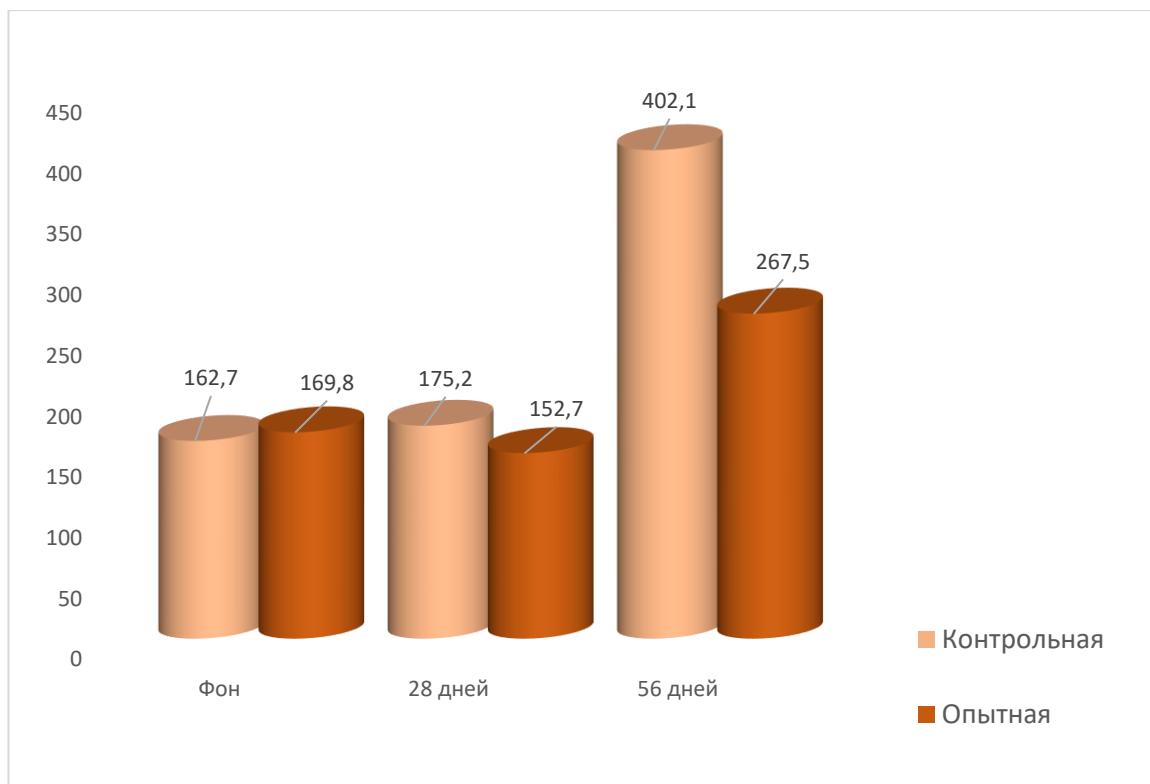


Рисунок 52 – Динамика мочевой кислоты в сыворотке крови индюков в период эксперимента, мкмоль/л

К концу исследований, несмотря на применение препарата стилуран, уровень мочевой кислоты был достаточно высоким (в 1,75 раза по сравнению с предыдущим периодом наблюдения), что обусловлено физиологическими особенностями метаболизма птиц.

Данное обстоятельство можно объяснить тем, что мочевая кислота представляет собой конечный продукт не только пуринового, но и общего азотистого обмена в организме птиц. В ходе катаболизма белков происходит генерация пуриновых оснований, которые, в результате сложных биохимических реакций, подвергаются дезаминированию и деградации, приводя к образованию мочевой кислоты.

Поэтому, даже при воздействии препарата, направленного на коррекцию метаболических процессов, полное подавление образования мочевой кислоты

невозможно, поскольку это нарушило бы естественные механизмы метаболизма. Таким образом, определенное повышение уровня данного показателя в крови индеек является физиологически обусловленным процессом.

Тем не менее, динамика изменения уровня мочевой кислоты в опытной группе (рост в 1,75 раза) демонстрирует более благоприятную тенденцию по сравнению с контрольной группой (рост в 2,29 раза), что позволяет сделать вывод о положительном влиянии препарата на метаболические процессы, несмотря на естественное увеличение концентрации конечного продукта азотистого обмена. Но даже в этом случае, межгрупповые значения составили 1,5 раза в сторону снижения данного метаболита у опытной птицы.

Увеличение показателя мочевой кислоты к концу эксперимента, скорее всего, связано с повышением потребления корма птицами. При увеличении количества потребляемого корма усиливается белковый обмен, что закономерно приводит к активизации метаболизма и повышению уровня мочевой кислоты в крови.

Важно отметить, что наблюдаемые показатели мочевой кислоты находились в пределах физиологической нормы для индеек (119–654 мкмоль/л), при этом оптимальный уровень в опытной группе не превышал 300 мкмоль/л.

Оценка других биохимических показателей сыворотки крови по отдельным метаболитам в группах выявила их различную динамику (таблица 25).

При анализе показателей общего белка в группе контрольных аналогов к концу экспериментального периода выявлен значительный его рост – на 43,7 % от фоновых значений. При этом в опытной группе уровень белка увеличился лишь на 21,5 %. Важно отметить, что у опытной птицы данное повышение происходило в пределах референсных значений, тогда как в крови контрольных индюков регистрировалась умеренная гиперпротеинемия.

Показатели глюкозы в контрольной группе в начале исследования были несколько выше, чем в опытной (16,8 ммоль/л против 15,4 ммоль/л или на

9,1 % соответственно), однако к завершению эксперимента в группе с применением стилурана наблюдалось постепенное ее динамическое повышение. На 56 день разница между группами составила 8,7 % в пользу опытных индюков.

Таблица 25 – Динамика биохимических показателей индюков в период эксперимента ($M \pm m$; $n=5$; ♀♂)

Группы/Показатели					
Фон		28 день		56 день	
Контрольная	Опытная	Контрольная	Опытная	Контрольная	Опытная
Общий белок, г/л					
35,83±2,16	38,68±3,25	41,11±0,86	46,75±1,57	51,48±3,14	43,53±2,27
Глюкоза, ммоль/л					
16,8±0,84	15,4±0,77	17,2±1,20	18,3±0,96	18,24±1,24	19,82±0,68
АсАТ, Ед/л					
350,0±12,72	368,2±14,53	168,0±10,04	276,4±13,52	222,4±8,56	224,4±13,08
АлАТ, Ед/л					
21,8±0,86	21,6±1,14	25,4±0,62	20,6±0,83	59,2±2,17	26,6±1,28
Креатинин, ммоль/л					
26,14±1,05	30,80±2,25	28,63±3,16	28,3±0,57	27,4±1,52	26,51±0,83
ЩФ, Ед/л					
2877,1±26,4	3536,8±17,5	2198,5±24,7	2871,0±18,8	2604,2±31,7	2272,4±22,3
Кальций, ммоль/л					
2,26±0,72	2,75±0,39	2,37±0,61	2,35±0,56	2,65±1,03	2,65±0,82
Фосфор, ммоль/л					
2,2±0,54	1,8±0,36	2,1±0,41	2,2±0,28	2,5±0,09	2,4±0,49
Ca:P					
1,16±0,73	1,76±0,55	0,92±0,12	0,84±0,32	1,24±0,19	1,22±0,48

Исследование ферментативной активности сыворотки крови показало неоднозначную динамику по активности аспаратаминотрансферазы, которая в опытной группе проявила более выраженную вариабельность. Так, начальные показатели АсАТ, составившие 368,2±14,53 ЕД/л, к середине исследований снизились в 1,33 раза, а к концу опыта вновь снизились до 224,4±13,08 ЕД/л (на 18,8 %). Тогда как в контрольной группе, хотя и прослеживалась аналогичная тенденция, но динамика промежуточных показателей подвергалась существенным колебаниям – снизилась в 2,08 раза к середине эксперимента и увеличилась на 32,4 % к концу исследований.

Динамика АлАТ характеризовалась относительной стабильностью в обеих группах, однако на 56 день в контрольной группе было отмечено ее резкое повышение в 2,3 раза, что может указывать на функциональное поражение клеток печени и гепатодистрофические состояния в ней.

Мониторинг креатинина как ключевого маркера экскреторной способности почек выявил его стабильное нахождение в границах физиологической нормы на всех этапах эксперимента, что служит надежным индикатором сохранности фильтрующей функции нефронов. Для опытной группы характерен узкий диапазон колебаний показателя – от 26,14 до 28,63 ммоль/л, отражающий метаболическую стабильность организма. В контрольной серии зафиксирована иная тенденция: исходная гиперкреатининемия на уровне 30,80 ммоль/л к концу наблюдения нивелировалась до 27,4 ммоль/л, что, вероятно, связано с компенсаторной активацией почечного клиренса.

В минеральном обмене выявлены следующие закономерности: уровень кальция в опытной группе колебался в диапазоне 2,26–2,65 ммоль/л, фосфора – 2,2–2,5 ммоль/л. Соотношение Са : Р находилось в допустимых пределах, варьируя от 0,84 до 1,76, что указывает на сбалансированность минеральных составляющих корма.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что применение стилурана в дозе 1 % от суточной нормы корма способствовало более стабильной динамике большинства исследуемых показателей и его положительном влиянии на метаболические процессы организма индеек, позволяя говорить о выраженной профилактической эффективности препарата в коррекции метаболических нарушений у индеек.

Синдром эндогенной интоксикации признан одним из центральных, хотя и неспецифических звеньев патогенеза множества заболеваний. Механизм его развития базируется на нарушении клиренса и кумуляции атипичных метаболитов, которые, накапливаясь в высоколабильной кровяной системе, превышают физиологические лимиты. Подобные гомеостатические сдвиги

формируют состояние аутоинтоксикации, которое выступает универсальным отягощающим фактором, нарушающим функциональную активность органов и систем.

Ключевым патогенетическим звеном эндогенной интоксикации является нарушение гомеостатического равновесия. На молекулярном (метаболическом) уровне происходит массивное накопление продуктов как физиологического, так и альтерированного обмена. На клиническом уровне метаболический дисбаланс накладывается на соматическую симптоматику, отягощая течение базового заболевания и провоцируя дополнительные системные сбои и непереносимость терапевтических вмешательств (Узбеков М. Г., 2019).

При оценке влияния препарата стилуран на накопление в крови токсичных метаболитов (молекул средней массы – МСМ), установлено, что его включение в рационы птицы способствует снижению степени проявления синдрома эндогенной интоксикации (таблица 26, рис. 53).

Измерения проводились на различных длинах волн: 237 нм, 254 нм и 280 нм, отражающих аккумуляцию различного пула токсических соединений в крови, обусловленных их молекулярной массой. Спектрофотометрический анализ МСМ на длине волны 237 нм обеспечивает возможность идентификации липофильных токсинов. Благодаря выраженному молекулярному сходству с нативными компонентами плазмы, данные метаболиты находятся в связанной форме, формируя комплексы с альбумином и липопротеинами низкой плотности.

Таблица 26 – Уровень МСМ в сыворотке крови индюков при использовании стилурана ($M \pm m$; $n=5$; ♀♂)

Показатели	Группы	
	Опытная	Контрольная
МСМ 237, ед. опт. пл.	1,169 $\pm$ 0,055	1,232 $\pm$ 0,086
МСМ 254, ед. опт. пл.	0,456 $\pm$ 0,015*	0,576 $\pm$ 0,072
МСМ 280, ед. опт. пл.	0,392 $\pm$ 0,038*	0,474 $\pm$ 0,06

Степень достоверности * $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

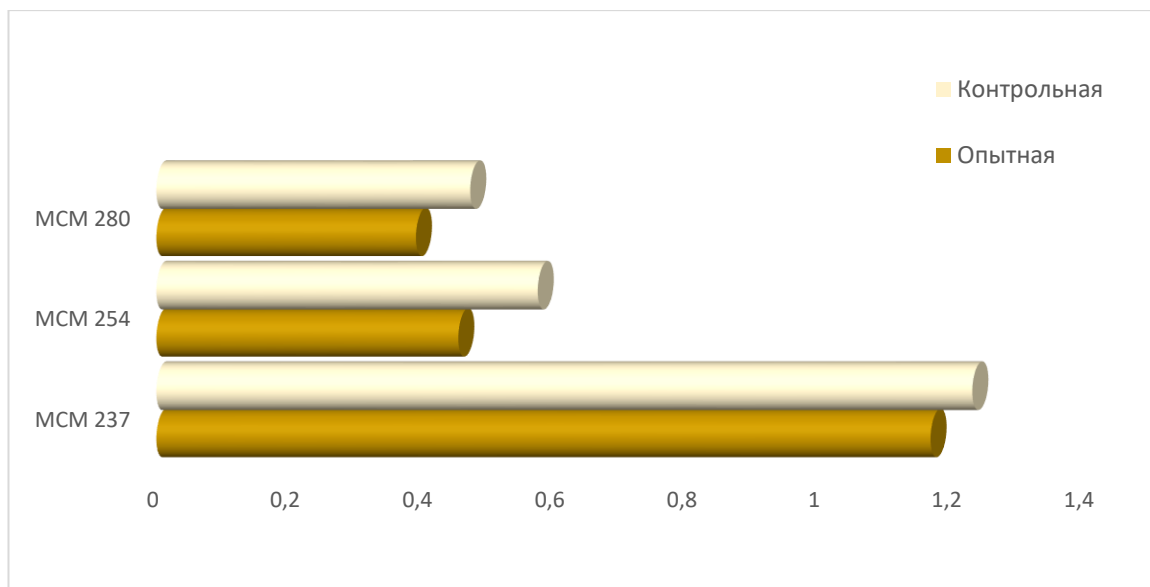


Рисунок 53 – Уровень MCM в сыворотке крови индюков при использовании стилурана

В нашем случае, межгрупповые различия в концентрации MCM 273 были незначительными и составляли 4,4 % в сторону увеличения в контрольной группе. Тогда как по другим фракциям среднемолекулярных пептидов, выявляемых на длинах волн 254 нм и 280 нм, различия по группам были более существенными – 21,3 % (MCM 254) и 17,2 % (MCM 280) в сторону снижения у птицы, получавшей стилуран при статистически достоверных результатах ($p \leq 0,05$).

Повышение оптической плотности при длине 254 нм отражает накопление токсичных продуктов катаболизма, характерных для выраженной стадии эндогенной интоксикации – нуклеотидов, олигопептидов и других низкомолекулярных токсинов, которые образуются при нарушении метаболизма. Данные, получаемые при этой длине волны могут свидетельствовать о декомпенсации органов выделения (почек и печени).

В то же время, увеличение MCM при длине волны 280 нм является маркером токсичности, отражающим белковый компонент интоксикации – накопление пептидной фракции продуктов катаболизма белков.

Значительное снижение уровня МСМ при длинах волн 254 нм и 280 нм в опытной группе может свидетельствовать об улучшении процессов детоксикации в организме, снижении уровня эндогенной интоксикации и оптимизации метаболических процессов.

Таким образом, применение стилурана в дозе 1 % к корму молодняку индюков обеспечивает комплексное положительное воздействие на организм птиц. Препарат способствует более интенсивному приросту массы тела, оказывает выраженное влияние на кроветворную систему, стимулируя эритро- и гемопоэз.

Стилуран проявляет детоксикационное действие, что подтверждается снижением уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, а также обеспечивает нормализацию метаболических процессов организма птицы за счет стабилизации белкового обмена и предотвращения развития гиперпротеинемии и гиперурикемии, что имеет существенное значение в профилактике подагры.

4.4.2 Оценка терапевтической эффективности препарата при суставной форме подагры у индюков

Изучение терапевтической эффективности стилурана проведено на базе КФХ Ермакова Н. Л. на индюках тяжелого кросса мясного направления Биг 6 18-недельного возраста с признаками патологических процессов в области суставов тазовых конечностей, из которых чаще всего фиксируются наросты, деформирующие суставную сумку, обусловленных метаболическими нарушениями. Кроме того, при визуальном осмотре стада у большинства поголовья отмечено нарушение целостности чешуи на плюснах, что может указывать на первичные признаки мочекишлого диатеза.

На предприятии птица размещается в 2 корпусах с параметрами помещения $18 \times 50 \times 3,5$ м. При нормах посадки на 1 м^2 – 4,5 головы, в каждом из корпусов содержится по 250 голов (рис. 54).



Рисунок 54 – Содержание индюков в корпусе

Содержание индюков напольное на подстилке из древесных опилок, кормление – вволю из автоматических кормушек полнорационным комбикормом для молодняка индеек, проводимое по схеме: от 1 до 8 недель – старт; от 9 до 13 недель – рост 1; от 14 до 17 недель – рост 2, от 18 недель до 30 недель – финиш. Система поения – неограниченное питье из ниппельных поилок. Световой режим – естественное освещение. Температура воздуха в помещении колеблется от 22 до 25 градусов Цельсия. Относительная влажность воздуха составляет 55–60 %, что обеспечивается приточно-вытяжными вентиляторами и полиуретановыми приточными клапанами.

Общий цикл выращивания птицы составляет 25–30 недель.

В хозяйстве на регулярной основе проводятся плановые профилактические ветеринарные мероприятия, направленные на предупреждение инфекционных и инвазионных заболеваний птиц, что помогает обеспечить благополучную эпидемиологическую обстановку в хозяйстве. Основные патологии незаразной этиологии, регистрируемые на ферме, указаны в таблице 27.

Таблица 27 – Статистика заболеваемости птицы незаразной патологией

Незаразная патология	Регистрируемые случаи, %
Травматизм	около 1,0
Заболевания дыхательной системы	от 3 до 4
Заболевания ЖКТ	2,5–3
Заболевания опорно-двигательной системы	5–6

Из общего количества заболеваний опорно-двигательного аппарат случаи возникновения подагрического артрита и других заболеваний тазовых конечностей у индюков регистрируются до 8 % от поголовья.

Клиническая картина индюков при суставной форме подагры проявляется угнетением общего состояния, вынужденным положением тела в пространстве, чаще всего лежащей позой, хромотой, увеличением в размерах и отечностью суставов конечностей (чаще суставы пальцев и скакательные суставы) и крыльев (редко). Пальпацией суставов выявляется их болезненность, уплотнения в местах поражения и повышение местной температуры на воспаленных участках конечностей. При прогрессировании патологии кожа пораженных суставов приобретает серо-белый цвет. На разрезе опухших участков выделяется беловатая мелоподобная масса (соли мочевой кислоты).

Синдром поражения тазовых конечностей у сельскохозяйственной птицы сопровождается не только снижением потребления корма, но и специфическим комплексом дерматологических и гематологических нарушений. При клиническом обследовании таких особей фиксируются очаговое облысение, повышенная сухость кожного покрова, анемичность слизистых и цианотическая окраска гребня, что в совокупности служит визуальным маркером прогрессирующей анемии и истощения резервов организма (рис. 55).

Как правило, такую птицу не изолируют из общего стада в отдельные вольеры, а оставляют в общей группе. Только при падении птицы на ноги, ее отсаживают в отдельное помещение, докармливая до достижения массы тела

14 кг (самок) и 20 кг (самцов), и затем отправляют на санитарный убой без выдерживания технологического цикла выращивания.



Рисунок 55 – Птица с признаками подагрического артрита и цианозом гребня

Предварительными исследованиями состояния здоровья индюков была проведена выборка клинически больной птицы, после чего сформировано две группы: опытная ($n=10$) и контрольная ($n=10$). Опытная группа индюков в течение 30 дней получала препарат стилуран в дозе 1,5 % от массы потребляемого корма. Контрольная птица содержалась только на кормах рациона, применяемого в хозяйстве для общей массы выращиваемых птиц.

Терапевтическая эффективность стилурана оценивалась по сохранности поголовья, клиническому состоянию птицы, массе тела, результатам рентгенологических и гистологических исследований, а также гомеостазу крови.

Установлено, что уже через 10 дней после начала скармливания препарата, у опытной группы проявились первые изменения клинической картины,

характеризуемые усилением двигательной активности, улучшением аппетита, общего состояния и внешнего вида оперения и кожных покровов.

К 20 дню эксперимента птица с нарушением постановки конечностей стала меньше подворачивать ноги, визуально уменьшилась отечность суставов. Однако признаки хромоты сохранялись, при этом 3 особи со значительными патологическими изменениями в структуре суставной сумки по-прежнему были малоактивны, чаще сидели, чем двигались, испытывая болезненность при пальпации суставов. Посадка пера, а также степень его удержания укрепились.

На 25 день экспериментального периода 7 индюков, у которых ранее отмечались признаки хромоты, стали нормально передвигаться, за исключением 2 птиц, у которых сохранялась вынужденная неправильная постановка конечностей при ходьбе, отмечалась деформация суставов тазовых конечностей с положительной динамикой по состоянию отека пораженных суставов. Нормализации клинического состояния к 28 дню терапии у всей птицы опытной группы отмечено не было, поскольку у двух индюков произошли необратимые изменения структуры тканей опорно-двигательного аппарата, но качество их жизни, активность и аппетит улучшились. Случаев падежа зарегистрировано не было.

У контрольных аналогов улучшения клинического состояния не наблюдалось. На 23 и 28 дни эксперимента в группе был зафиксирован падеж 2 особей. При патологоанатомическом вскрытии павшей птицы установлены признаки висцерального отложения солей мочевой кислоты в просвете мочеточников и полости почек, а также признаки обезвоживания, истощения, атрофии мышц тазовых конечностей. Сохранность поголовья в контроле составила 80,0 %.

Улучшения клинического состояния у контрольной птицы до завершения цикла выращивания так и не произошло, с набором массы тела патологические изменения суставов и отеки конечностей только усиливались, что способствовало частичной, либо полной потере способности к передвижению.

При гистологическом исследовании микропрепаратов костей и мягких тканей конечностей индюков контрольной группы были выявлены существенные патологические изменения, характеризующиеся накоплением и множественными отложением кристаллов мочевой кислоты и аморфного мочекислового натрия в различных тканях: бедренной кости, костной и хрящевой ткани суставов. Очаги воспаления выявлены и в близлежащих тканях – соединительной, нервной, мышечной (рис. 56–62). Обнаружены воспалительные процессы в области коленного сустава (артриты) (рис. 63).

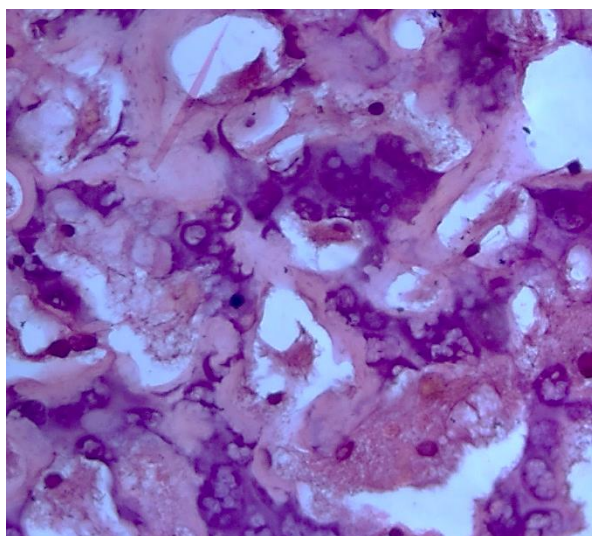


Рисунок 56 – Множественное отложение солей в бедренной кости

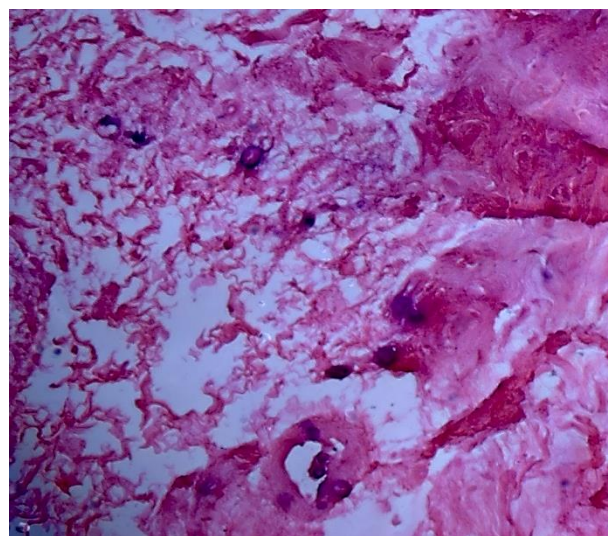


Рисунок 57 – Отложение солей в соединительной фиброзной ткани

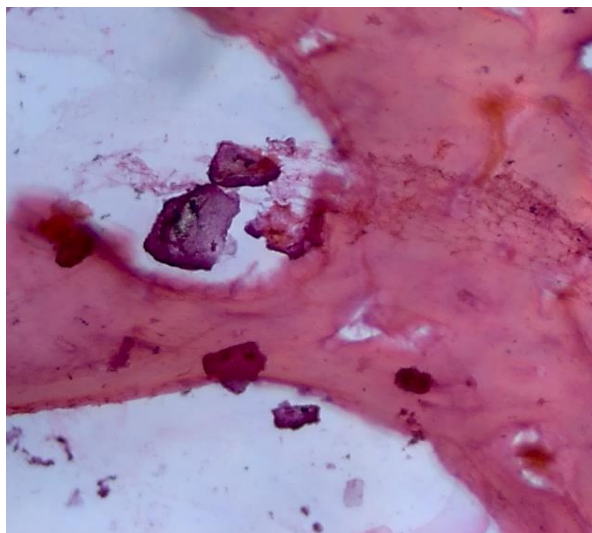


Рисунок 58 – Соли мочевой кислоты в фаланге пальца

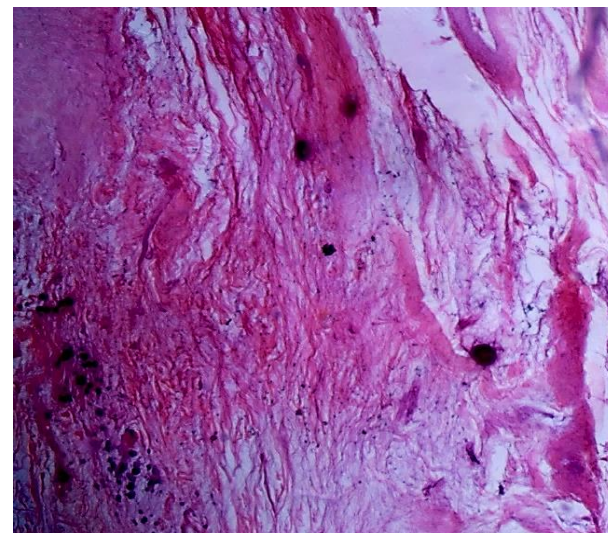


Рисунок 59 – Воспалительный участок в суставе бедренной кости

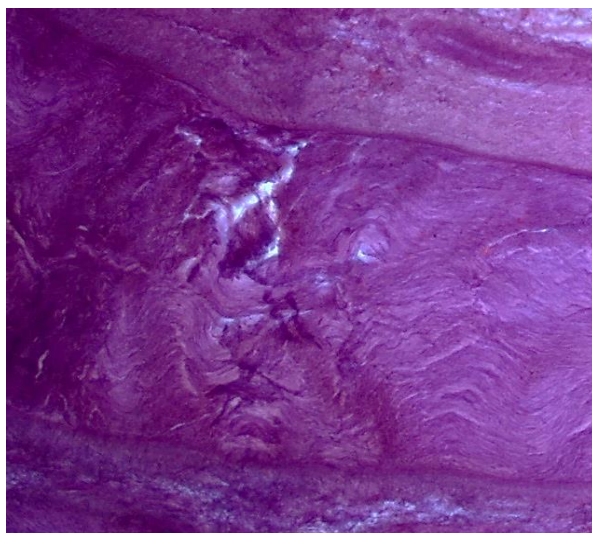


Рисунок 60 – Воспаление нервной ткани

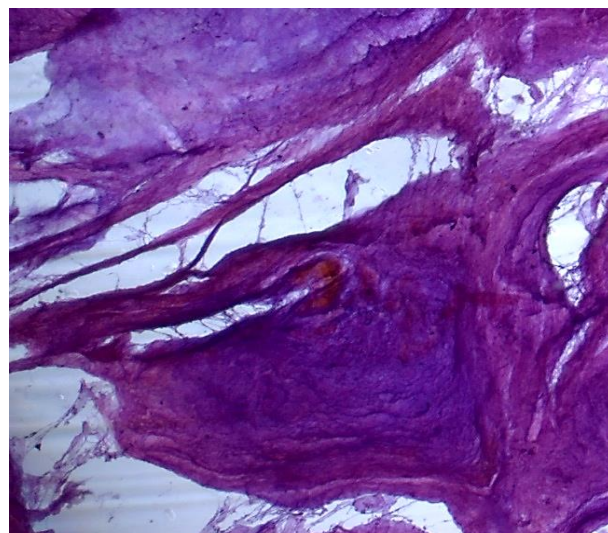


Рисунок 61 – Воспаление соединительной ткани

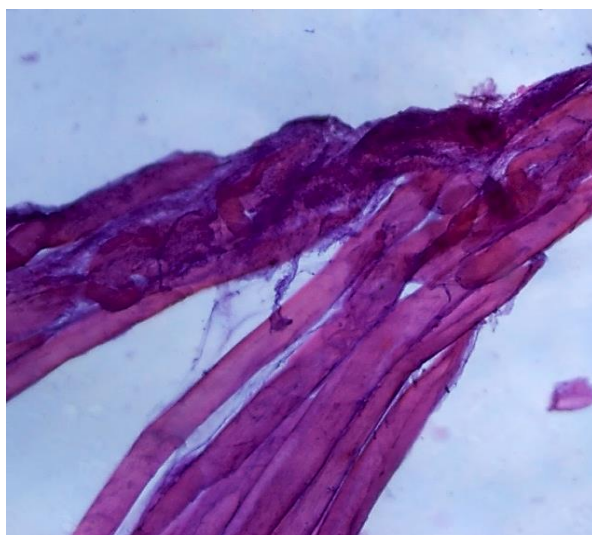


Рисунок 62 – Воспаление мышечной ткани

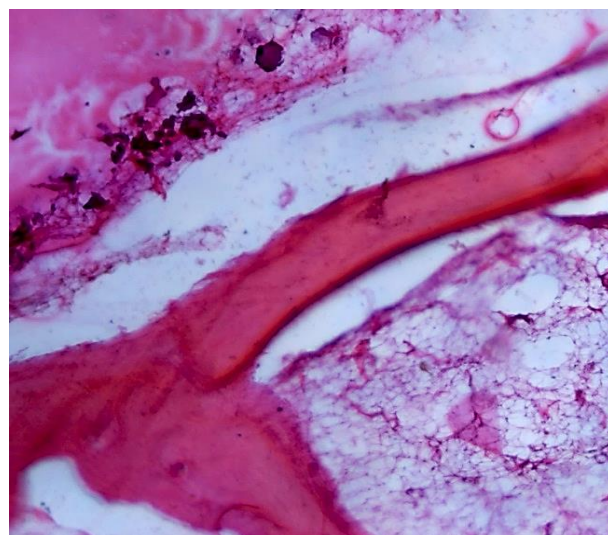


Рисунок 63 – Соли в коленном суставе (артрит)

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25; 50

Динамика массы тела птицы, участвующей в эксперименте, оценивалась до начала эксперимента, далее на 14 и 28 дни опытного периода (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика массы тела индюков ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели		Группы	
		Опытная	Контрольная
Масса тела, кг	в 18 недель	13,56±0,53	13,43±0,46
	в 20 недель	17,83±0,82*	15,61±0,63
	в 22 недели	20,51±1,24*	17,26±0,87
Среднесуточный прирост, г		0,248±0,16	0,137±0,14
Прирост массы тела птицы за 28 дней, %		51,3	28,5

Степень достоверности по отношению к группе контроля: * – $p \leq 0,05$

Установлено, что при близких начальных показателях массы тела индюков уже через 14 дней терапевтических мероприятий была отмечена тенденция к более усиленному набору массы тела птицы опытной группы. Межгрупповые различия в этот период составили 14,2 % ($p \leq 0,05$). Через 28 дней различия по массе тела между опытными индюками и их контрольными аналогами только увеличились, сохраняясь на уровне 18,8 %. Общий прирост птицы за 28 дней исследовательского периода в группах составил 51,3 % (опытная) против 28,5 % (контрольная).

Среднесуточный прирост массы тела за период скормливания стилурана в опытной группе находился в пределах 0,248 г, в контрольной – 0,137 г.

Из приведенных данных можно сделать заключение о том, что препарат оказывает положительное действие на физиологические функции и ростовые показатели индюков.

При оценке биохимических показателей сыворотки крови птицы, в первую очередь, обращалось внимание на белковый обмен и динамику мочевой кислоты, значения которой напрямую влияют на патогенез заболевания (таблица 29). Установлено, что по уровню общего белка в обеих группах отслеживалась динамика его увеличения, однако значения показателей при этом существенно разнились. Так, в группе контроля к 14 дню исследования концентрация общего белка выросла на 4,7 %, а к 28 дню – еще на 5,9 %. За весь опытный период уровень общего белка в группе возрос на 10,9 %. Тогда как у индюков, получавших с кормами препарат стилуран, за первые две недели экспериментального периода увеличение общего белка составило 19,3 %, а в последующие две недели – еще 11,4 % ($p \leq 0,05$). Общая динамика увеличения данного показателя у опытной птицы находилась на уровне 32,8 %, что напрямую коррелировало с активностью роста индюков.

Уровень мочевой кислоты на начало эксперимента у всей птицы, отобранной в опыт, превышал показатели референсных значений на 18,4 %.

Таблица 29 – Динамика биохимических показателей индюков
в период эксперимента ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Фон	Группы			
		Опытная		Контрольная	
		14 день	28 день	14 день	28 день
Общий белок, г/л	38,3 $\pm$ 2,6	45,7 $\pm$ 0,9	50,9 $\pm$ 2,4*	40,1 $\pm$ 1,7	42,5 $\pm$ 3,2
Мочевая кислота, ммоль/л	370,3 $\pm$ 6,5	324,7 $\pm$ 11,3*	211,5 $\pm$ 8,6**	365,2 $\pm$ 10,4	419,1 $\pm$ 9,6
Глюкоза, ммоль/л	17,1 $\pm$ 0,8	19,3 $\pm$ 0,7	18,2 $\pm$ 0,6	19,9 $\pm$ 0,8	19,2 $\pm$ 0,7
АсАТ, Ед/л	370,1 $\pm$ 6,9	358,0 $\pm$ 7,3	277,4 $\pm$ 5,4	334,4 $\pm$ 9,1	234,2 $\pm$ 5,6
АлАТ, Ед/л	21,2 $\pm$ 1,5	19,6 $\pm$ 2,0	22,3 $\pm$ 0,8*	26,4 $\pm$ 1,7	56,2 $\pm$ 3,7
ЩФ, Ед/л	3253,5 $\pm$ 28,4	2271 $\pm$ 16,3*	2472 $\pm$ 19,5	3098 $\pm$ 24,5	2902 $\pm$ 17,8
Кальций общий, ммоль/л	2,61 $\pm$ 0,6	2,33 $\pm$ 0,7	2,63 $\pm$ 0,5	2,27 $\pm$ 0,8	2,30 $\pm$ 0,7
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,3	2,74 $\pm$ 0,5	2,80 $\pm$ 0,4	2,31 $\pm$ 0,6	2,14 $\pm$ 0,5

Степень достоверности – * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; по отношению к группе контроля

Однако применение стилурана вызвало достоверное снижение мочевой кислоты в сыворотке крови индюков опытной группы – на 12,5 % ($p \leq 0,05$) через две недели скормливания и на 42,9 % ($p \leq 0,01$) – к концу терапии. Тогда как в группе контроля наблюдалось возрастание данного метаболита (на 13,2 %), характеризующее усиление развития патологического процесса.

Кроме этого, у опытной группы индюков в сыворотке крови достоверно ($p \leq 0,05$) (по показателям аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) снизилась ферментная активность, что указывает на нормализацию функциональной активности печени птицы. Межгрупповые различия по гепатоиндикаторным ферментам к концу исследований составили 2,52 раза (по АлАТ) и 14,8 % (по ЩФ).

Препарат оказал стимулирующее влияние на минеральный обмен птицы, и, в первую очередь, на содержание фосфора. За первые 14 дней исследований концентрация фосфора в опытной группе увеличилась в 1,52 раза, сохраняясь в этих значениях до конца опытного периода. В группе контроля при анализе гомеостатических показателей крови выявлено снижение Р на 11,9 %.

Анализ периферической крови больной птицы выявил признаки латентной анемии и острого абсолютного лейкоцитоза, указывающего на развитие воспалительного процесса в организме (рис. 64).



Рисунок 64 – Микроскопия лейкоцитов в образце крови до применения препарата

Это подтверждалось морфологическими показателями крови птицы, участвующей в эксперименте (таблица 30). Так, среднее значение эритроцитов на начало опыта было снижено на 42,0 % от границ видовой нормы. В ходе исследования отмечено их плавное увеличение в обеих группах с приоритетом по опытной, динамика показателя в которой происходила следующим образом: через 14 дней применения препарата – на 28,4 %, через 28 дней – на 5,3 %.

Таблица 30 – Динамика морфологических показателей индюков в период эксперимента ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Фон	Группы			
		Опытная		Контрольная	
		14 день	28 день	14 день	28 день
Эритроциты, $10^{12}/л$	$1,76 \pm 0,24$	$2,26 \pm 0,45$	$2,38 \pm 0,29$	$2,03 \pm 0,37$	$2,06 \pm 0,51$
Лейкоциты, $10^9/л$	$44,42 \pm 3,21$	$32,19 \pm 2,53$	$28,3 \pm 0,96^*$	$42,6 \pm 4,08$	$43,5 \pm 5,12$
Гемоглобин, г/л	$84,20 \pm 6,14$	$102,64 \pm 5,27$	$119,22 \pm 7,30^*$	$90,84 \pm 6,15$	$93,26 \pm 4,53$
Псевдозозинофилы, %	$42,25 \pm 3,18$	$48,40 \pm 2,16$	$40,21 \pm 1,85$	$38,83 \pm 3,55$	$33,24 \pm 3,48$
Лимфоциты, %	$57,84 \pm 3,12$	$45,62 \pm 2,41^*$	$48,33 \pm 0,89$	$58,52 \pm 4,16$	$56,19 \pm 2,45$

Степень достоверности – $*p \leq 0,05$ по отношению к группе контроля

Общее увеличение клеток красной крови за период проведения терапевтических мероприятий в опытной группе составило 35,2 %. Тогда как в группе контрольных индюков повышение уровня эритроцитов к концу исследований колебалось на уровне 17,0 %. Межгрупповые различия по данному показателю составили 15,3 %.

Лейкоцитоз, выявляемый при фоновых исследованиях крови птицы, под влиянием стилурана достоверно снизился в 1,57 раза, подтверждая эффективность медикаментозной терапии (рис. 65).

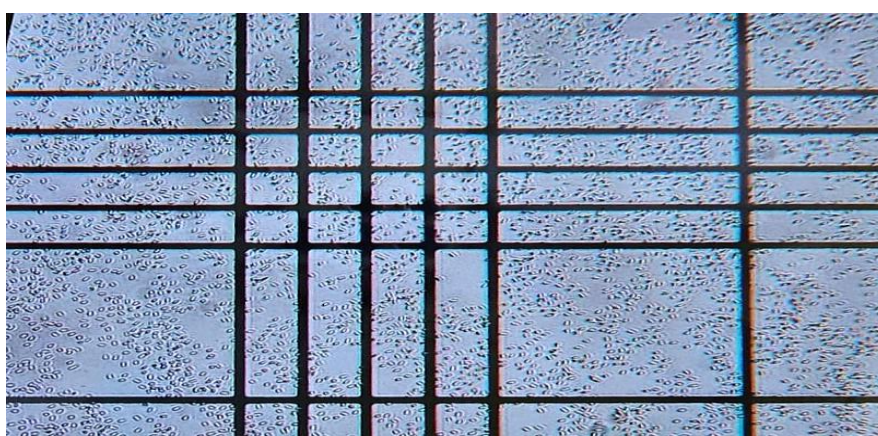


Рисунок 65 – Микроскопия лейкоцитов в образце крови опытной группы после применения препарата

Тогда как у контрольных индюков признаки воспаления сохранялись на протяжении всего исследовательского периода.

Стилуран оказал положительное влияние и на содержание гемоглобина в крови птицы. Входящий в состав препарата природный алюмосиликат из группы монтмориллонита, обеспечил активизацию гемопоэтической составляющей в красном костном мозге за счет высокого уровня микроэлементного состава, в частности, железа. За период опыта содержание гемоглобина в крови опытной птицы увеличилось на 41,6 % ($p \leq 0,05$). В контроле уровень гемоглобина имел тенденцию к увеличению (на 10,4 %) без достоверной динамики.

В соотношении отдельных видов лейкоцитов крови индюков опытной группы отмечена стабилизация их процентного состава, указывающая на снижение воспалительных процессов в организме и накопление молодых форм

клеток. В контрольной группе подобных изменений не отмечено на протяжении всего эксперимента.

При гистологической оценке образцов тканей индюков опытной группы после проведенной терапии стилураном в гистосрезах отмечались следующие изменения: мелкие, единичные отложения мочевой кислоты и аморфных осадков в суставной сумке, пальцах и подушечках птицы. Признаков воспаления тканей не выявлено (рис. 66–69).

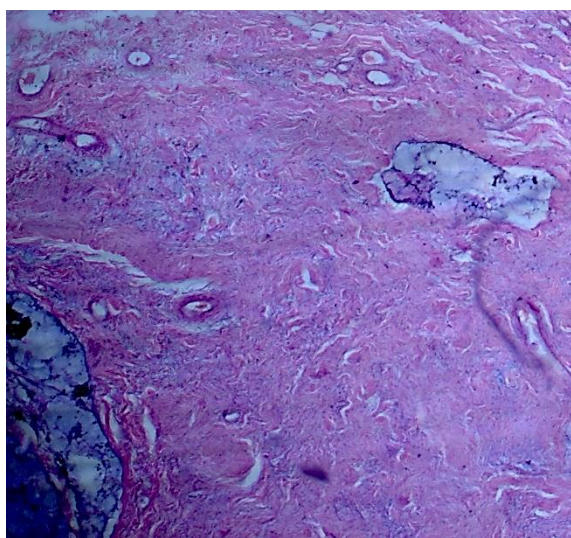


Рисунок 66 – Очаг воспаления и фрагменты солей в подушечке



Рисунок 67 – Сустав цевки, единичное отложение солей



Рисунок 68 – Хрящ сустава цевки, норма

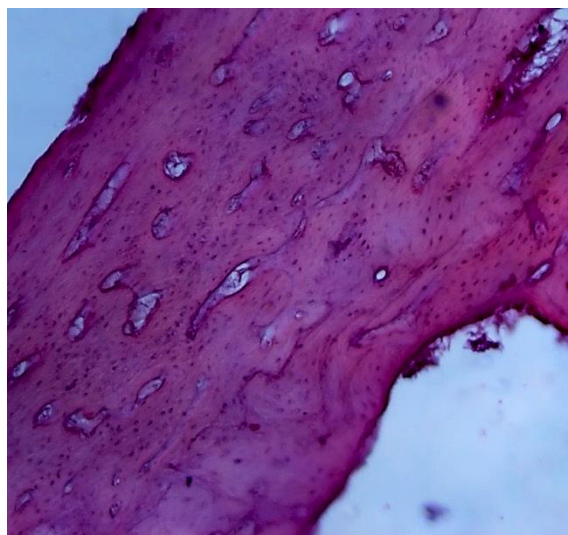


Рисунок 69 – Цевка, норма

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25; 50

Таким образом, применение препарата стилуран в дозе 1,5 % к массе корма основного рациона при метаболической костно-суставной патологии у индюков в течение 28 дней способствует улучшению клинического состояния больной птицы, снижению концентрации мочевой кислоты и нормализации показателей морфо-биохимического статуса крови, а также оказывает положительное влияние на гистоструктуру хрящевой и мышечной ткани, обуславливая купирование воспалительных процессов, предотвращение дальнейшего разрушения суставного аппарата и существенное повышение общей сохранности поголовья.

Резюмируя результаты проведенного эксперимента, можно сделать вывод о высокой терапевтической эффективности препарата при суставной форме подагры у индюков и позволяет рекомендовать стилуран для широкого внедрения в производственную практику птицеводческих хозяйств в качестве высокоэффективного средства патогенетической терапии мочекишлого диатеза у сельскохозяйственной птицы.

5 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИЛУРАНА

5.1 Экономическая эффективность стилурана

при терапии подагры у индюков

Экономическое обоснование внедрения препарата стилуран базировалось на нормативных алгоритмах оценки результативности лечебно-профилактических мероприятий в птицеводстве. Определяющим параметром эффективности выступил коэффициент, отражающий отношение величины предотвращенных финансовых потерь к прямым издержкам на реализацию курса лечения. Согласно «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» и рекомендациям И. Н. Никитина по ее применению, была рассчитана экономическая целесообразность использования стилурана в птицеводство. Основой для данных расчетов послужили результаты экспериментального исследования, выполненного на поголовье индеек кросса Биг-6, пораженных суставной формой мочекишечного диатеза.

В таблице 31 представлены исходные расчетные параметры, необходимые для оценки экономической эффективности препарата.

Таблица 31 – Исходные параметры для расчета экономической эффективности препарата стилуран

Параметр	Опытная группа (стилуран)	Контрольная группа
Дозировка препарата, % от массы ПК	1,5	–
Продолжительность курса, дни	28	–
Суточное потребление корма на голову, г	185,0	192,3
Стоимость 1 кг комбикорма, руб.	28,5	28,5
Закупочная цена индюшонка, руб.	420,0	420,0
Падеж птицы, голов	0	2 (20 %)
Средняя живая масса в конце опыта, кг	20,51	17,26
Отпускная цена мяса индейки, руб/кг	210,0	210,0
Сохранность поголовья, %	100	80

Стоимость препарата стилуран установлена на уровне 180,0 руб/кг., что обусловлено анализом себестоимости компонентного состава и технологическими параметрами производственного процесса.

Для оценки экономического эффекта от применения препарата была определена величина дополнительного дохода (D_c), получаемого от реализации продукции.

Формула для расчета дополнительного дохода имеет следующий вид:

$$D_c = (A \times C_m \times M_o) - (A_k \times C_m \times M_k), \text{ где:}$$

A и A_k – количество птицы в опытной и контрольной группах, соответственно, с учетом падежа;

C_m – цена реализации 1 кг мяса;

M_o и M_k – средняя живая масса птицы в опытной и контрольной группах.

Подстановка значений:

$$D_c = (10 \times 210 \times 20,51) - (9 \times 210 \times 17,26) = 43071 - 29001,6 = 14069,4 \text{ руб.}$$

Структура затрат на ветеринарно-зоотехнические мероприятия (Звз) представляет собой комплексный показатель, включающий прямые материальные издержки на приобретение препаратов, расходы на кормление животных, а также потери, обусловленные падежом. Кроме того, необходимо учитывать косвенные затраты, такие как оплата труда специалистов, амортизация оборудования и другие сопутствующие расходы.

Для определения величины Звз используется следующая формула:

Формула расчета:

$$Звз = З_{мо} - З_{мк}, \text{ где:}$$

$З_{мо}$ – материальные затраты в опытной группе;

$З_{мк}$ – материальные затраты в контрольной группе.

Данный подход позволяет провести сравнительный анализ эффективности ветеринарно-зоотехнических мероприятий, минимизируя влияние внешних факторов на итоговые показатели.

Материальные затраты в опытной группе составили:

Стоимость препарата: $0,18 \text{ руб./г} \times (185 \text{ г} \times 0,015) \times 28 \text{ дней} \times 10 \text{ гол.} = 1\,407 \text{ руб.}$

Затраты на корм: $0,185 \text{ кг} \times 28 \text{ дней} \times 10 \text{ гол.} \times 28,5 \text{ руб./кг} = 1\,476,3 \text{ руб.}$

Потери от падежа: 0 руб. (сохранность 100 %).

$З_{мо} = 1407 + 1476,3 + 0 = 2883,3 \text{ руб.}$

Материальные затраты в контрольной группе:

Стоимость препарата: 0 руб.

Затраты на корм: $0,1923 \text{ кг} \times 28 \text{ дней} \times 10 \text{ гол.} \times 28,5 \text{ руб./кг} = 1\,536,5 \text{ руб.}$

Потери от падежа: $2 \text{ гол.} \times 6,5 \text{ кг веса} \times 280 \text{ руб.} = 3640 \text{ руб.}$

$З_{мк} = 0 + 1536,5 + 3640 = 5176,5 \text{ руб.}$

Разница затрат: $З_{вз} = З_{мо} - З_{мк} = 5176,5 - 2883,3 = 2293,2 \text{ руб.}$

Определение экономического эффекта (Ээ).

$Ээ = Дс - З_{вз} = 14069,4 - 2293,2 = 11776,2 \text{ руб.}$

Расчёт рентабельности применения препарата (Эр).

$Эр = З_{вз}/Ээ = 11776,2 : 2293,2 = 5,13 \text{ руб.}$

Проведённый экономический анализ доказывает высокую обоснованность использования препарата стилуран в комплексной терапии подагры у индюков. Каждый затраченный рубль на приобретение и применение данного средства обеспечивает дополнительный доход в размере 5,13 рубля, что обусловлено следующими факторами:

– предотвращение падежа птицы: применение препарата стилуран повышает сохранность поголовья на 20 %, что значительно снижает экономические потери, связанные с гибелью птицы.

– увеличение среднесуточного прироста массы тела: в сравнении с контрольной группой, прирост массы тела индюков, получавших стилуран, увеличивается на 18,8 %, что способствует повышению продуктивности и снижению затрат на корма.

– оптимизация конверсии корма: благодаря нормализации метаболических процессов, препарат способствует более эффективному использованию кормов, что приводит к снижению затрат на их приобретение и хранение.

– улучшение товарных характеристик тушек: применение стилурана повышает качество тушек, снижая процент брака при убое, что, в свою очередь, увеличивает рентабельность производства.

Кроме прямого экономического эффекта, необходимо учитывать и косвенные выгоды: снижение нагрузки на ветеринарную службу благодаря уменьшению частоты заболеваний, минимизация рисков распространения метаболических нарушений в стаде, а также повышение ценности мясной продукции.

Применение препарата стилуран в дозе 1,5 % от массы комбикорма в течение 28 дней при терапии суставной формы подагры у индюков мясного направления характеризуется выраженной экономической эффективностью. Расчётный показатель рентабельности 5,13 рублей на 1 рубль затрат подтверждает целесообразность внедрения данного средства в производственные условия птицеводческих хозяйств как патогенетически обоснованного и финансово оправданного решения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная птицеводческая отрасль является одной из наиболее динамично развивающейся и экономически эффективной сферой агропромышленного комплекса, играющей ключевую роль в обеспечении страны высококачественной белковой продукцией. Однако интенсивные селекционные программы, направленные на достижение максимальной скороспелости и продуктивности, часто приводят к метаболическим дисбалансам в организме птицы.

Одной из наиболее значимых проблем незаразной этиологии в условиях промышленного птицеводства является мочекислый диатез (подагра), который наносит значительный экономический ущерб вследствие снижения продуктивности, вынужденного выбраковывания и падежа птицы.

Комплексный подход к решению проблемы мочекислового диатеза должен включать не только оптимизацию условий содержания птицы за счет улучшения кормовых рационов и контроля за микроклиматом в птичниках, позволяющих снижать частоту и тяжесть проявления заболевания, но и разработку новых фармакологических средств с доказанным урикозурическим, сорбционным и противовоспалительным действием, что является актуальной задачей, требующей совместных усилий специалистов различных областей науки и практики. Решение этой задачи позволит не только повысить экономическую эффективность птицеводческой отрасли, но и внести значительный вклад в улучшение здоровья и благополучия сельскохозяйственных животных.

Диссертационная работа посвящена фармацевтической разработке, изучению фармако-токсикологических свойств и оценке лечебно-профилактической эффективности нового комплексного препарата стилуран при мочекислым диатезом у сельскохозяйственной птицы.

Препарат (для перорального применения), разработанный в отделе фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», в своем составе содержит измельченные столбики кукурузы с рыльцами

(*Zea mays styli cum stigmati*) – 30,0 %, рисовую мучку (*Oryza sativa bran*) – 17,0 %, натрия салицилат (*Natrii salicylas*) – 3,0 % и бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области (*Bentonite*) – остальное.

По своим органолептическим и физико-химическим характеристикам стилуран представляет собой мелкодисперсный однородный сыпучий порошок специфического запаха от светло-бежевого до коричнево-серого цвета, не содержащий видимых посторонних включений и комков. При соблюдении регламентированных условий хранения гарантированный срок годности препарата составляет 18 месяцев с даты выпуска.

В ходе экспериментов по определению острой токсичности стилурана не удалось установить его среднесмертельную дозу (LD50), а также дозу, вызывающую клиническую картину отравления. Однократное внутрижелудочное введение препарата лабораторным крысам в дозе 6800 мг/кг и цыплятам-бройлерам в дозе 6000 мг/кг не привело к видимым токсическим последствиям, летальному исходу или нарушениям физиологического гомеостаза последних. На основании полученных данных препарат стилуран классифицируется как вещество малоопасное и в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» относится к 4 классу опасности.

Результатами продолжительного токсикологического исследования выявлено, что длительное (90 суток для крыс и 60 суток для бройлеров) пероральное введение стилурана в дозах, эквивалентных 1/5 и 1/10 от максимально введенной в остром эксперименте дозе, не индуцирует патологических сдвигов в организме подопытных животных, не провоцируя развития клинической симптоматики интоксикации и дисбаланса физиологических систем, а также, не вызывая достоверных структурно-функциональных перестроек в паренхиме и строме висцеральных органов. При этом препарат демонстрирует ростостимулирующее действие, способствуя увеличению среднесуточных приростов массы тела грызунов на 6,8–15,5 % и птицы – на 3,1–4,0 % за счет активизации

метаболических процессов в организме и общей физиологической активности животных.

Безопасность применения стилурана в животноводстве и птицеводстве подтверждена отсутствием у него кумулятивных и ирритативных свойств как при контакте с кожными покровами и слизистыми, так и при трансдермальном всасывании.

Результаты комплексной оценки эмбриотоксического и тератогенного воздействия свидетельствуют об отсутствии негативного его влияния на этапы репродуктивного процесса, включая овуляцию, имплантацию, эмбриогенез и раннее постнатальное онтогенезе потомства.

Ветеринарно-санитарный анализ тушек птицы показал полную сохранность их органолептических и биохимических параметров после длительного применения препарата, что позволяет использовать мясную продукцию к реализации в торговую сеть без соблюдения ограничений и периодов выдержки.

Оценка фармакологических свойств препарата стилуран, проведенная на курах-несушках кросса Хайсекс Браун в возрасте 74 недель, находящихся на пике яйценоскости, выявила его выраженное модулирующее влияние на метаболизм птицы. Применение стилурана в дозах 0,5–1,5 % к массе комбикорма в течение 35 дней способствует улучшению гравиметрических параметров, что проявляется увеличением относительного прироста массы тела кур по группам на 6,2–8,9 %. Одновременно с улучшением гравиметрических показателей у птицы экспериментальных групп отмечается достоверное повышение интенсивности яйцекладки на 4,7; 10,5 и 8,6 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Препарат обеспечивает стабилизацию белкового обмена и снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на 8,4–8,8 % в зависимости от вводимой в рацион дозы при высокой степени достоверности ($p \leq 0,01$), а также оказывает выраженное гепатопротекторное действие, обеспечивая снижение функциональной нагрузки на гепатоциты печени, что проявляется

ослаблением активности аланинаминотрансферазы в 1,31–1,62 раза и аспаратаминотрансферазы – на 16,5 %. Под действием стилурана уровень глюкозы увеличивается на 15,0–23,3 %, триглицеридов – в 1,33; 1,54 и 1,65 раза, общего кальция – в 1,26–1,47 раза, неорганического фосфора – в 1,25–1,5 раза при степени достоверности $p \leq 0,05$.

Таким образом, использование стилурана в составе полнорационных кормов приводит к предотвращению гиперурикемии, способствуя профилактике мочекишечного диатеза. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на минеральный гомеостаз, что имеет важное значение для поддержания оптимального состояния костной ткани и общего метаболизма сельскохозяйственной птицы.

Гистоморфологическими исследованиями внутренних органов и костной ткани птицы подтверждена эффективность препарата. В опытных группах, получавших стилуран в дозах 1,0 и 1,5 %, патологические изменения (амилоидная дистрофия печени, подагрическая нефропатия, отложение уратов в суставах) были минимальными или полностью отсутствовали, в то время как у кур-несушек, не получавших препарат, фиксировались множественные деструктивные изменения тканей.

Следовательно, применение стилурана в различных концентрациях к полнорационному комбикорму обеспечивает высокую активность, обусловленную его положительным воздействием на яйценоскость и метаболические процессы в организме птицы, а также на снижение на клеточном уровне выраженности патологических изменений, характерных для суставной формы подагры. На основании полученных данных и проведенного экономического анализа, дозы, составляющие 0,5–1 % от массы ПК отнесены к профилактическим, тогда как дозу 1,5 % от массы комбикорма следует считать терапевтической.

Лечебно-профилактическая эффективность препарата была доказана в производственных условиях на индюках кросса Биг-6. Профилактическое при-

менение стилурана в дозе 1,0 % к массе полнорационного комбикорма на протяжении 56 дней двухмесячным индюшатам без клинических признаков поражения суставов нижних конечностей и отсутствия (при вскрытии) мочекислых отложений на внутренних органах обеспечило увеличение массы тела последних на 17,8 %, стимуляцию эритро- и гемопоеза, проявляемую повышением уровня эритроцитов на 10,7 %, гемоглобина – на 5,9 % при одновременном снижении лейкоцитов на 24,0 %.

Стилуран способствовал более стабильной динамике большинства исследуемых биохимических показателей. Регистрируемый в начале эксперимента высокий уровень общего белка снизился на 25,8 %, АсАТ – на 18,8 %, мочевой кислоты – в 1,5 раза, концентрация глюкозы, напротив, возросла на 8,7 %. Произошло достоверное снижение уровня молекул средней массы (маркеров эндогенной интоксикации) на 21,3 % (МСМ 254) и 17,2 % (МСМ 280) при статистически достоверных результатах ($p \leq 0,05$).

Фармакотерапия, проводимая индюкам с клиническими признаками суставной формы подагры (угнетение общего состояния, хромота, увеличение в размерах, отечность и болезненность суставов конечностей (чаще – пальцев и скакательных суставов) и крыльев (редко), уплотнение в местах поражения и повышение местной температуры на воспаленных участках конечностей), показала, что применение стилурана в дозе 1,5 % к полнорационному корму в течение 30 дней способствует улучшению клинического состояния птицы – купированию хромоты и отеков суставов, стимуляции ростовых характеристик и обеспечивает 100-процентную сохранность опытного поголовья против 80,0 % в контрольной группе. При близких начальных гравиметрических показателях индюков уже через 14 дней терапевтических мероприятий отмечается тенденция к более усиленному набору массы тела птицы опытной группы, составляющая 14,2 % ($p \leq 0,05$). Через 28 дней различия по массе тела между опытными индюками и их контрольными аналогами увеличиваются до 18,8 %.

Общий прирост опытной птицы за 28 дней исследовательского периода составил 22,8 %. Введение в рационы стилурана способствовало нормализации гомеостаза крови индюков. Лейкоцитоз, выявляемый при фоновых исследованиях, под влиянием стилурана достоверно снизился в 1,57 раза, подтверждая эффективность медикаментозной терапии.

Препарат обеспечил увеличение общего белка на 30,7 % ($p \leq 0,05$) против 10,6 % группы контроля, при этом общая динамика повышения общего белка у опытных индюков находилась на уровне 32,8 %, что напрямую коррелировало с активностью их роста. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови индюков опытной группы снизился на 42,9 % ($p \leq 0,05$), тогда как в группе контроля наблюдалось возрастание данного метаболита на 13,2 %, характеризующее усиление развития патологического процесса.

На фоне применения стилурана снизилась ферментная активность, что указывает на нормализацию функциональной активности печени птицы. Межгрупповые различия по гепатоиндикаторным ферментам к концу исследований составили 2,52 раза (по АлАТ) и 14,8 % (по ЩФ). Препарат оказал стимулирующее влияние на содержание фосфора, концентрация которого в опытной группе увеличилась в 1,52 раза, сохраняясь в этих значениях до конца опытного периода, тогда как в группе контроля при анализе гомеостатических показателей крови выявлено снижение фосфора на 11,9 %. Гистологическими исследованиями тканей суставов было подтверждено купирование воспалительных инфильтратов и рассасывание уратных отложений.

Расчет экономической эффективности применения препарата стилуран в схеме терапевтических мероприятий при подагре у индюков показал высокую рентабельность лечения: уровень дополнительной прибыли составил 5,13 рубля на каждый рубль затрат.

Таким образом, в результате проведения научно-исследовательской работы можно сделать следующие выводы:

1. Разработан и фармацевтически обоснован новый комплексный препарат стилуран в форме порошка для перорального применения, в состав которого входят столбики кукурузы с рыльцами (*Zea mays stylis cum stigmati*), рисовая мучка (*Oryza sativa bran*), натрия салицилат (*Natrii salicylas*) и бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области (*Bentonite*), обладающий выраженным урикозурическим, сорбционным и противовоспалительным действием.

2. Комплексными токсикологическими исследованиями доказана высокая безопасность препарата. По степени токсичности стилуран классифицируется как вещество малоопасное и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» относится к 4 классу опасности, не проявляя токсических свойств как при кратковременном, так и при длительном применении. Его назначение не оказывает деструктивного влияния на организм животных и птицы, не вызывает клинических или гомеостатических нарушений, функциональных или морфологических изменений в структуре внутренних органов. Препарат не проявляет местно-раздражающих свойств и не обладает трансдермальной токсичностью и irritativным действием на слизистые оболочки животных, эмбриотоксическим и тератогенным действием, не влияет на качественные и вкусовые показатели мяса птицы.

3. Фармакологическая активность стилурана проявляется суммой положительных эффектов, обусловленных улучшением гравиметрических показателей птицы и выраженным влиянием на продуктивность, характеризуемым увеличением прироста массы тела на 6,2–8,9 % и интенсивности яйцекладки на 4,7–1,5 % ($p \leq 0,05$). Препарат обеспечивает стабилизацию белкового обмена и снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на 8,4–8,8 % ($p \leq 0,01$) в зависимости от вводимой в рацион дозы, а также проявляет выраженные гепатопротекторные свойства, способствуя снижению активности АЛАТ в 1,31–1,62 раза, АсАТ – на 16,5 %. Под действием стилурана уровень глюкозы

увеличивается на 15,0–23,3 %, триглицеридов – в 1,33–1,65 раза, общего кальция – в 1,26–1,47 раза, неорганического фосфора – в 1,25–1,5 раза ($p \leq 0,05$).

Препарат оказывает положительное влияние на гистоструктуру органов и тканей, предотвращая развитие подагрической нефропатии, амилоидной дистрофии внутренних органов и отложение кристаллов мочевой кислоты в хрящевой и костной ткани суставов сельскохозяйственной птицы.

4. Профилактическое применение стилурана в дозе 1,0 % к массе полнорационного комбикорма (ПК) двухмесячным индюшатам обеспечивает увеличение их массы тела на 17,8 %, стимуляцию эритро- и гемопоеза, проявляемую повышением уровня эритроцитов на 10,7 %, гемоглобина – на 5,9 % при одновременном снижении лейкоцитов на 24,0 %, а также стабилизацию ряда показателей биохимического гомеостаза: снижение общего белка на 25,8 %, АсАТ – на 18,8 %, мочевой кислоты – в 1,5 раза, молекул средней массы (маркеров эндогенной интоксикации) на 17,2–21,3 % ($p \leq 0,05$).

5. Стилуран, применяемый в дозе 1,5 % к ПК индюкам с клиническими признаками суставной формы подагры, способствует купированию хромоты и отеков суставов, обеспечивая 100 %-ную сохранность и улучшая ростовые показатели птицы на 14,2–22,8 % ($p \leq 0,05$). Его введение в рационы обуславливает увеличение общего белка на 32,8 % ($p \leq 0,05$), неорганического фосфора – в 1,52 раза, снижение мочевой кислоты на 42,9 % ($p \leq 0,05$), АлАТ – в 2,52 раза, ЩФ – на 14,8 %, лейкоцитов – в 1,52 раза, подтверждая эффективность медикаментозной терапии.

6. Экономическая эффективность применения стилурана при терапии подагры у индюков составляет 5,13 рубля на один рубль затрат.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Для промышленного птицеводства разработан инновационный многокомпонентный препарат стилуран, обладающий урикозурическим, противовоспалительным и детоксикационным действием.

Стилуран назначают птице для профилактики и в комплексной терапии мочекишечного диатеза, коррекции пуринового и минерального обмена, а также для стимуляции диуреза и снижения метаболической нагрузки на почки.

С профилактической целью применяют в смеси с кормовым рационом из расчета 0,5–1,0 % препарата к массе полнорационного комбикорма 1 раз в день в течение 21–30 дней. С лечебной целью применяют в смеси с кормовым рационом из расчета 1,5 % препарата к массе полнорационного комбикорма 1 раз в день в течение 28–30 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян Р. А. Оценка токсичности комплексного противовоспалительного препарата для птицы, проводимая в остром эксперименте / Р. А. Акопян, М. П. Семененко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2023. – Т. 255. – № 3. – С. 18–22.
2. Акопян Р. А. Оценка терапевтической эффективности препарата «стилуран» при суставной форме подагры у индюков / Р. А. Акопян, М. П. Семененко // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2025. – Т. 61. – № 3. – С. 4–8.
3. Акопян Р. А. Влияние нового антиподагрического препарата на кожные покровы и слизистые оболочки экспериментальных животных / Р. А. Акопян, М. П. Семененко // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции, Витебск, 02–04 ноября 2023 года. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2023. – С. 4–6.
4. Акопян Р. А. Оценка рисков развития гиперчувствительности организма лабораторных животных к новому антиподагрическому препарату / Р. А. Акопян, М. П. Семененко, К. А. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 296–299.
5. Акопян Р. А. Оценка токсичности комплексного антиподагрического препарата, проводимая в остром эксперименте / Р. А. Акопян, А. А. Власенко // Новейшие направления развития аграрной науки в работах молодых ученых : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф. (20 апр. 2023 г., р. п. Краснообск, Россия). – Новосибирск : СФНЦА РАН. – 2023. – Т. 2. – С. 5–10.

6. Акопян Р. А. Влияние препарата стилуран на активность пищеварительной системы и кристаллообразующую функцию мочи цыплят-бройлеров / Р. А. Акопян, М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13. – № 1. – С. 320–323.
7. Акопян Р. А. Влияние стилурана на гематологические показатели крови цыплят в ходе хронического токсикологического эксперимента / Р. А. Акопян // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биотехнологии : Сборник научных трудов Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию открытия специальности «Ветеринария», Кинель, 10–11 июня 2024 года. – Кинель: ИБЦ Самарского ГАУ, 2024. – С. 7–10.
8. Акопян Р. А. Влияние препарата стилуран на качество продуктов убоя / Р. А. Акопян, М. П. Семененко, К. А. Семененко // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : материалы VI Международного конгресса, Санкт-Петербург, 15–17 мая 2024 года. – Санкт-Петербург: Издательство ЛЕМА, 2024. – С. 6–7.
9. Акопян Р. А. Сравнительный анализ рентгенографических данных тазовых конечностей индюков в оценке терапевтической активности препарата СТИЛУРАН / Р. А. Акопян, М. П. Семененко, К. А. Железнякова // 120 лет казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности. – Алматы: ТОО «КазНИВИ». – 2025. – С. 49–53.
10. Алабдаллах З. Структурная организация почек перепелов в постэмбриональном онтогенезе: дисс..... кандидата биологических наук: 4.2.1. /Алабдаллах Зиад. – Москва, 2023. – 128 с.
11. Антипов В. А. Перспективы применения природных алюмосиликатных минералов в ветеринарии / В. А. Антипов, М. П. Семененко, А. С. Фонтанецкий, Л. А. Матюшевский // Ветеринария. – 2007. – № 8. – С. 54–57.

12. Бакулин В. А. Болезни птиц: учебник / В. А. Бакулин. – СПб., 2006. – 688 с.
13. Бессарабов Б. В. Болезни сельскохозяйственных птиц. – Москва: Колос, 2006. – 183 с.
14. Бессарабов Б. Ф. Мочекислый диатез птиц (подагра) : Лекция / Б. Ф. Бессарабов, И. И. Мельникова; Моск. гос. акад. вет. медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина. – Москва, 2000. – 16 с.
15. Бессарабов Б. Ф. Подагра (мочекислый диатез) / Б. Ф. Бессарабов // Ветеринария с.-х. животных. – 2007. – № 8. – С. 41–43.
16. Бессарабов Б. Ф. Этиопатогенез, диагностика и профилактика нарушений обмена веществ у сельскохозяйственной птицы: учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности «Ветеринария»] / Б. Ф. Бессарабов, С. А. Алексеева, Л. В. Клетикова. – Москва: Зоомедлит, 2011. – 295 с.
17. Биологические основы минерального питания сельскохозяйственной птицы / В. А. Медведский, М. В. Базылев, Л. П. Большакова, Х. Ф. Мунаяр // Научное обозрение. Биологические науки. – 2016. – № 2. – С. 93–108.
18. Болдина А. А. Технологические решения для повышения стойкости рисовой мучки в процессе хранения / А. А. Болдина, Н. В. Сокол, Н. С. Санжаровская // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – №104. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologicheskie-resheniya-dlya-povysheniya-stoykosti-risovoy-muchki-v-protsesse-hraneniya> (дата обращения: 03.06.2026).
19. Борук В. В. Эффективность применения комплексных препаратов аминокислот («абиопептид») и микроэлементов («ферропептид») на различных стадиях онтогенеза бройлеров: дисс.... канд. биол. наук : 06.02.05 / Борук Василий Васильевич; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – Москва, 2012. – 162 с.
20. Быстров А. Д. Клинический случай. Мочекислый диатез у птицы / А. Д. Быстров // Сборник клинических случаев по патологической анатомии и

- судебно-ветеринарной экспертизе. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2023. – С. 197–198.
21. Буяров В. С. Эффективность современных технологий производства мяса бройлеров / В. С. Буяров // Биология в сельском хозяйстве. – 2020. – № 1(26). – С. 15–21.
 22. Буяров В. С. Развитие животноводства и птицеводства России в условиях импортозамещения / В. С. Буяров, И. В. Комоликова, А. В. Буяров. – Орел: Орловский ГАУ, 2024. – 205 с.
 23. Васильев Д. А. Ветеринарно-санитарная экспертиза туш и внутренних органов птиц / Д. А. Васильев // Материалы для самостоятельного изучения по курсу ветеринарно-санитарной экспертизы. – Ульяновск, ГСХА, 2004. – 21 с.
 24. Вертипрахов В. Г. Биохимия крови птицы как основа изучения метаболизма / В. Г. Вертипрахов, М. В. Кощеева // Птица и птицепродукты. – 2020. – № 2. – С. 54–56.
 25. Вертипрахов В. Г. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы кур-несушек (*Gallus gallus* L.) при добавлении в корм различных растительных масел / В. Г. Вертипрахов, А. А. Грозина, В. И. Фисинин // Сельскохозяйственная биология. – 2020. – Том 55. – № 4. – С. 726–737.
 26. Виноходов В. О. Фармакопрофилактика колибактериоза птиц: Экспериментально-производственное исследование: дисс. канд. вет. наук: 16.00.04 / Виноходов Владимир Олегович. – Ленинград, 1985. – 177 с.
 27. Витюк Л. А. Воздействие биологически активных добавок на переваримость и усвояемость питательных веществ рациона птицы / Л. А. Витюк, А. А. Баева, И. И. Кцоева, И. И. Попова // Сборник научных трудов Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 187–192.

28. Влияние митофена на патоморфологические изменения в органах цыплят, зараженных вирусом ИББ / Д. О. Журов И. Н. Громов, А. С. Алиев [и др.] // Птица и птицепродукты. – 2018. – №4. – С. 52–55.
29. Выращивание и болезни птиц: практическое пособие / А. И. Ятусевич, В. А. Герасимчик, В.Н. Гиско [и др.] // Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2016. – 536 с.
30. Гальперн И. Л. Селекционная стратегия выведения линий и создания промышленных кроссов яичных и мясных кур / И. Л. Гальперн, Л. И. Пахомова, В. В. Слепухин // Достижения науки и техники АПК. – 2010. – № 4. – С. 61–62.
31. Гахова Н. А. Морфологические и функциональные показатели у птиц в норме и при мочекишечной диатезе : дисс. канд. биол. наук: 16.00.02, 03.00.13. / Гахова Наталья Александровна – Ставрополь, 2005. – 130 с.
32. Георгиевский В. И. Практическое руководство по физиологии сельскохозяйственных животных: учебное пособие / В. И. Георгиевский. – Москва: Высшая школа, 1976. – 352 с.
33. Георгинова О. А. Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре / О. А. Георгинова, П. Н. Асташкевич, Т. Н. Краснова // Альманах клинической медицины. – 2022. – № 50 (4). – С. 264–273.
34. Герасимчик В. А. Болезни мелких животных и птиц незаразной этиологии: учеб.-метод. пособие для студентов по специальности 1 – 74 03 02 «Ветеринарная медицина» и слушателей ФПКиПК / В. А. Герасимчик, М. Ф. Николаенко, О. Ю. Зыбина. – Витебск: ВГАВМ, 2016. – 150 с.
35. Григорьева Е. В. Морфофункциональная оценка влияния пробиотика олин на организм цыплят-бройлеров: автореферат дисс... канд. биол. наук: 06.02.01 / Григорьева Елена Владимировна – Саранск, 2013. – 21 с.

36. Громов И. Н. Респираторные болезни птиц : патоморфология и диагностика : рекомендации / И. Н. Громов, Д. О. Журов, Е. А. Баршай. – Витебск : ВГАВМ, 2017. – 40 с.
37. Данилова Ю. Д. Диагностика мочекишечного диатеза у кур / Ю. Д. Данилова // В мире научных открытий: Материалы VIII Международной студенческой научной конференции, Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, 2024. – С. 836–839.
38. Дзиева Э. Р. Современные представления о этиологии и патоморфогенезе при мочекишечном диатезе у цыплят-бройлеров / Э. Р. Дзиева // Вестник научных трудов молодых учёных, аспирантов и магистрантов ФГБОУ ВО «Горский государственный аграрный университет»: Сборник статей. – Владикавказ: Горский государственный аграрный университет, 2023. – С. 111–114.
39. Диагностика и терапия подагры у декоративных птиц / С. И. Идзибаганов, Н. А. Андрианова, М. В. Бендюрина [и др.] // Прикаспийский международный молодёжный научный форум агропромтехнологий и продовольственной безопасности – 2019 : Сборник научных статей, Астрахань, 23–24 апреля 2019 года / Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2019. – С. 72–73.
40. Диагностика стрессов в птицеводстве и качество мяса кур с разной стрессоустойчивостью / Е. Г. Ваганов, С. Л. Тихонов, Н. В. Тихонова, А. В. Мифтахутдинов // Ползуновский вестник. – 2016. – № 1. – С. 34–39.
41. Дудникова А. С. Этиология мочекишечного диатеза кур / А. С. Дудникова, А. П. Забашта // Вестник научно-технического творчества молодежи Кубанского ГАУ: Сборник статей по материалам научно-исследовательских работ: в 4 томах, Краснодар / под ред. А. И. Трубилина, Том 4. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина, 2017. – С. 14–17.

42. Дурнев А. Д. Лекарственная токсикология занимает важнейшее место в структуре доклинических исследований / А. Д. Дурнев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – № 13(1). С. 8–13.
43. Евстигнеев А. И. Антропология: учебник: физико-морфологическая модель / Евстигнеев А. И., Евстигнеев Е. А., Евстигнеев М. А.; Акад. антропологических наук им. свт. Феофана (Говорова). – Изд. 3-е. – Новосибирск: Сибирский успех, 2012. – 155 с.
44. Еремин С. В. Влияние новой кремнийсодержащей кормовой добавки «НАБИКАТ» на продуктивность, обмен веществ и резистентность организма цыплят-бройлеров: дис. ... канд. с.-х. наук / С. В. Еремин. – Волгоград, 2016 – 115 с.
45. Ежков В. О. Особенности нарушения обмена веществ у кур в условиях промышленного птицеводства / В. О. Ежков // Актуальные проблемы патофизиологии: Материалы Межвузовской конференции молодых ученых, Санкт-Петербург, 19–20 апреля 2006 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2006. – С. 57–58.
46. Ежков В. О. Клинико-морфологические особенности нарушения метаболизма у сельскохозяйственных и экзотических птиц и коррекция его кормовыми добавками у кур: автореферат дисс. ... д-ра вет. наук: 16.00.02, 16.00.01 / Ежков Владимир Олегович; [Место защиты: Моск. гос. акад. ветеринар. медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина]. – Москва, 2008. – 32 с.
47. Ежков В. О. Морфологические особенности нарушения метаболизма у диких, экзотических и декоративных птиц // Ветеринарный врач. – 2007. – №4. – С. 14–17.

48. Елисеев М. С. Алгоритм диагностики и лечения подагры / М. С. Елисеев // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 23 (7). – С. 410–414.
49. Елисеев М. С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) / М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (6). – С. 581–585.
50. Елисеева Т. Кукуруза (лат. *Zéa máys*) / Т. Елисеева, А. Ямпольский // Журнал здорового питания и диетологии. – 2019. – №9. – С. 2–13.
51. Жаров А. В. Патологическая анатомия животных / А. В. Жаров. – 5-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 604 с.
52. Жолобова И. С. Получение функциональной кормовой добавки на основе бентонитовых глин и каротинсодержащего сырья / И. С. Жолобова, С. Б. Хусид, М. П. Семененко [и др.] // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – № 96. – С. 836–846.
53. Жуков В. М. Деформации скелета птиц: учебное пособие / В. М. Жуков. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 208 с.
54. Жуков В. М. Патология остеогенеза и ее диагностика у птиц / В. М. Жуков // Краевая патология и терапия животных и птиц: сб. науч. трудов. – Барнаул. – 1990. – С. 38–40.
55. Журов Д. О. Изменение гистологической структуры почек кур, больных подагрой / Д. О. Журов // Актуальные проблемы сохранения и развития биологических ресурсов: Сборник материалов Международной научно-практической конференции, Екатеринбург, 26–27 февраля 2015 года. – Екатеринбург: Режевская типография, 2015. – С. 104–108.
56. Журов Д. О. Изучение патоморфологических изменений в почках кур при ассоциативном течении подагры и мочекаменной болезни на фоне кормового токсикоза / Д. О. Журов, И. Н. Громов // Актуальные проблемы ин-

- тенсивного развития животноводства: сборник научных трудов Белорусская государственная сельскохозяйственная академия. – Горки: БГСХА, 2015. – Вып. 18. – ч 2. – С. 31–39.
57. Журов Д. О. Патоморфологическая диагностика нефропатий у кур / Д. О. Журов, И. Н. Громов // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2015. – № 2(35). – С. 94–100.
 58. Журов Д. О. Патоморфологические изменения в почках кур при висцеральной форме мочекишечного диатеза / Д. О. Журов // Знания молодых: наука, практика и инновации: Сборник научных трудов XX международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, Киров, 12 марта 2021 года. – Киров: Вятская, 2021. – С. 81–84.
 59. Журов Д. О. Патоморфология и дифференциальная диагностика мочекишечного диатеза и нефропатий у кур: автореферат дисс... кандидата ветеринарных наук. 06.02.01 / Д. О. Журов. – Витебск, 2021. – 23 с.
 60. Журов Д. О. Современное представление об этиологии нефропатий у птиц / Д. О. Журов // Научный потенциал молодых ученых для создания инновационных технологий в АПК: Сборник материалов 40-й научно-практической конференции молодых ученых, Смоленск, 08 апреля 2015 года / Министерство сельского хозяйства РФ, Смоленская государственная сельскохозяйственная академия. Том Часть II. – Смоленск: Смоленская государственная сельскохозяйственная академия, 2015. – С. 269–273.
 61. Журов Д. О. Сопутствующие морфологические изменения при мочекишечном диатезе у птиц / Д. О. Журов // Вопросы ветеринарной гистологии / Самаркандский институт ветеринарной медицины. Выпуск 3. – Самарканд : Без издательства, 2021. – С. 22–25.
 62. Журов Д. О. К вопросу нефропатий в промышленном птицеводстве / Д. О. Журов // Байтурсиновские чтения – 2015, Костанай, 17 апреля 2015 года. Том Часть 1. – Костанай: Костанайский государственный университет имени А. Байтурсинова, 2015. – С. 56–60.

63. Журов Д. О. Морфометрические показатели почек кур при мочекишечном диатезе / Д. О. Журов // Ветеринарная медицина на пути инновационного развития: Сборник материалов I Международной научно-практической конференции, Гродно, Гродненский государственный аграрный университет. – 2016. – С. 185–189.
64. Журов Д. О. Патоморфологические изменения в почках кур при ассоциативном течении подагры и мочекаменной болезни на фоне кормового токсикоза / Д. О. Журов, И. Н. Громов, А. С. Алиев [и др.] // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2014. – №4 (15). – С. 51–56.
65. Журов Д. О. Патоморфологические изменения в почках кур при ассоциативном течении подагры и мочекаменной болезни на фоне кормового токсикоза / Д. О. Журов, И. Н. Громов, А. С. Алиев // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2014. – №4. – С. 51–53.
66. Заводова Т. Н. Патоморфологические изменения при подагре кур / Т. Н. Заводова, Э. В. Родина, В. Н. Родин // Ресурсосберегающие экологически безопасные технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции : Материалы XI международной научно-практической конференции, посвященной памяти доктора сельскохозяйственных наук профессора заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Республики Мордовия Сергея Александровича Лапшина, Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, 2016. – С. 123–126.
67. Зубарева В. Д. Мочекишечный диатез у птиц / В. Д. Зубарева, Л. И. Дроздова, А. П. Никитин // Болезни птиц : сборник статей, Екатеринбург, 10 сентября 2020 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 103–106.
68. Ибатуллин И. И. Обоснование параметров аминокислотного питания кур– несушек промышленного стада / И. И. Ибатуллин, Н. Я. Кривенок,

- И. И. Ильчук // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. – 2013. – №3. – С. 129 – 136.
69. Иванов А. И. Применение кормовой добавки Байкал Эм-1 в кормлении индеек / А. И. Иванов, А. В. Царьков, Я. Р. Байзигитова // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 4. – С. 25–26.
 70. Ильиных Е. А. Клинический случай: мочекислый диатез / Е. А. Ильиных, Н. И. Женихова // Инфекционные, инвазивные и незаразные болезни животных: сборник клинических случаев, Екатеринбург, 02 ноября 2020 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 43–44.
 71. Имангулов Ш. А. Мочекислый диатез, подагра, мочекаменная болезнь птицы, меры профилактики и снижения ущерба / Ш. А. Имангулов, Т. Т. Папазян, А. Ш. Кавтарашвили // Сергиев Посад. – 2001. – 52 с.
 72. Имангулов Ш. А. Клиническая диетология: снижение ущерба от нарушений метаболизма в опорно-двигательной системе у птицы / Ш. А. Имангулов, Т. Т. Папазян, А. Ш. Кавтарашвили // Сергиев Посад. – 2002. – 120 с.
 73. Капсаямова Э. Н. Возможности бентонитов в разработке лекарственных форм / Э. Н. Капсаямова, Г. К. Ерекешова, З. Б. Сакипова // Вестник КазНМУ. – 2014. – №5. – С. 60–62.
 74. Клетикова Л. В. Динамика обмена кальция и фосфора у высокопродуктивных кур в зависимости от периода яйцекладки /Л. В. Клетикова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 1. – С. 57–58.
 75. Климов А. Ф. Анатомия домашних животных: учебник / А. Ф. Климов, А. И. Акаевский. – 8-е изд. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 1040 с.
 76. Кожемяка Н. Нарушение обмена мочевой кислоты у кур / Н. Кожемяка // Птицеводство. – 2004. – № 12. – С. 25–26.
 77. Колесень В. П. Применение подкислителей кормов в кормлении кур-несушек и цыплят-бройлеров / В. П. Колесень // Сельское хозяйство – проблемы

- и перспективы: сборник научных трудов. – Том 37. Зоотехния. – Гродно: Гродненский государственный аграрный университет, 2017. – С. 91–98.
78. Кононов Г. А. Справочник ветеринарного фельдшера / Г. А. Кононов // СПб.: Изд-во «Лань», 2007. – 896 с.
 79. Конопатов Ю. В. Основы иммунитета и кормление сельскохозяйственной птицы: научное издание / Ю. В. Конопатов, Е. Е. Макеева. – Санкт-Петербург: Петролазер, 2000. – 113 с.
 80. Косов А. В. Пути решения проблемы «слабости конечностей» у цыплят-бройлеров / А. В. Косов, Н. В. Картамышева // Зооиндустрия. – 2004. – № 1. – С. 6.
 81. Косов А. В. Формирование костной ткани и ее минерализация у цыплят-бройлеров при использовании витаминно-минеральной добавки / А. В. Косов: дис. ... канд. биол. наук. – Боровск, 2009. – 190 с.
 82. Костин А. П. Физиология сельскохозяйственных животных: [по специальности «Зоотехния»] / А. П. Костин, Ф. А. Мещеряков, А. А. Сысоев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Колос, 1983. – 479 с.
 83. Кочиш И. И. Обострение мочекишечного диатеза у кур / И. И. Кочиш, Е. Р. Нуралиев, А. Л. Киселев // Ветеринария (Казахстан). – 2013. – № 4(32). – С. 54–59.
 84. Кувшинова М. В. Динамика морфологических и иммунологических показателей у цыплят и молодняка кур при мочекишечном диатезе и после фармакокоррекции: специальность 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных" : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Кувшинова Марина Владимировна. – Иваново, 2006. – 153 с.
 85. Кузнецов Р. В. Исследование помета птиц в ветеринарной практике / Р. В. Кузнецов, Н. Ю. Сысоева // Наука и общество в условиях глобализации. – 2017. – № 1(4). – С. 18–20.

86. Кузнецова Т. С. Физиологические показатели и продуктивность кур в зависимости от биологически активных добавок / Т. С. Кузнецова, В. И. Фисинин, Т. М. Околелова // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2008. – № 3. – С. 40–41.
87. Курзенева В. А. Прижизненные и посмертные факторы, влияющие на санитарную оценку продуктов убоя / В. А. Курзенева, Д. А. Жигальцова // Вестник молодежной науки Алтайского государственного аграрного университета: сборник научных трудов. – Барнаул: РИО Алтайского ГАУ, 2019. – № 1. – С. 159–161.
88. Лаушкина Н. Н. Послеубойная методика осмотра органов и туш животных и птицы / Н. Н. Лаушкина // Орел: ОрелГАУ, 2016. – 57 с.
89. Лаушкина Н. Н. Диагностика мочекишечного диатеза у птиц родительского стада кроссов РОСС-308 и ХАББАРД Ф15 по патологоанатомическим изменениям при проведении послеубойной ветеринарно-санитарной экспертизы / Н. Н. Лаушкина, С. М. Рябченко // Вестник ОрелГАУ. – 2022. – №5 (98). – С. 27.
90. Лизун Р. Диагностируем подагру у птиц / Р. Лизун // Белорусское сельское хозяйство. – 2014. – № 9. – С. 38–40.
91. Лисунова Л. И. Кормление сельскохозяйственных животных. Научные основы кормления животных : учеб.-метод. пособие для студентов по специальности 1-74 03 02 «Ветеринарная медицина» / Л. И. Лисунова, В. С. Токарев. – Витебск : ВГАВМ, 2022. – 225 с.
92. Манасян А. В. Мочекишный диатез кур / А. В. Манасян, В. К. Мкртчян // Ветеринария. – 2005. – № 2. – С. 53–54.
93. Мандро Н. М. Антигенная нагрузка на организм вакцинированной птицы против инфекционного бронхита кур / Н. М. Мандро, З. А. Литвинова, Ю. А. Копейкин [и др.] // Вестник АГАУ. – 2023. – №1 (219). – С. 70–74.

94. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии / М. Н. Аргунов, Л. Б. Сафонова, В. В. Василенко. – Воронеж, 1998. – 24 с.
95. Мифтахутдинов А. В. Эффективность применения стресспротекторной кормовой добавки в бройлерном птицеводстве / А. В. Мифтахутдинов, Э.Р. Сайфульмулюков, Е.А. Ноговицина // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 1. – С. 55–58.
96. Михалева М. С. Содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови мясных кур / М. С. Михалева, В. Г. Вертипрахов // Птица и птицепродукты. – 2018. – № 6. – С. 54–56.
97. Моисеенко Л. С. Болезни сельскохозяйственной птицы. Диагностика, лечение и профилактика / Л. С. Моисеенко. – М.: Феникс, 2016. – 724 с.
98. Морозова А. И. Мочекислый диатез у цыплят бройлеров в условиях ЗАО «Куриное царство –Брянск» / А. И. Морозова, Е. В. Горшкова // Научные проблемы производства продукции животноводства и улучшения ее качества: материалы XXXIV научно-практической конференции студентов и аспирантов, Брянск, 17–18 мая 2018 года. – Брянск: Брянский государственный аграрный университет, 2018. – С. 78-82.
99. Мухитдинова К. Ш. Идентификация компонентного состава летучих веществ уросептического фитопрепарата / К. Ш. Мухитдинова А. С. Резванов, А. А. Жураева [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 2 (84). – С. 39–43.
100. Насонов И. В. Мониторинг мочекислого диатеза (подагры) в промышленном птицеводстве / И. В. Насонов, О. В. Милоста, Н. В. Кныш // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2017. – № 1(6). – С. 32–36.
101. Насонов И. В. Терапия и профилактика мочекислого диатеза у птиц инновационным препаратом «Урамин» / И. В. Насонов, О. В. Милоста // Эффективное животноводство. – 2018. – № 3(142). – С. 44–45.

102. Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных / А.М. Смирнов, В.И. Дорожкин // Москва. – 2008. – 120 с.
103. Неинфекционные артриты в промышленном птицеводстве / В. В. Усенко, Е. В. Виноградова, А. В. Лихоман, А. Г. Коцаев // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 1. – С. 15–18.
104. Нецвет Н. О. Влияние диарина на качество мяса бройлеров / Н. О. Нецвет, А. Н. Тазаян // Современные проблемы ветеринарной медицины и пути их решения: Материалы международной научно-практической конференции, пос. Персиановский, 10 февраля 2022 года. – Персиановский: ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет», 2022. – С. 124–127.
105. Никитин И. Н. Организация и экономика ветеринарного дела: учебник / И. Н. Никитин. — 6-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Лань, 2014. – 368 с.
106. Нуралиев Е. Р. Мочекислый диатез кур / Е. Р. Нуралиев // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2019. – № 1(49). – С. 76–81.
107. Околелова Т. М. Мочекислые соли в организме птицы: причины отложения и профилактика / Т. М. Околелова, С. В. Енгашев, С. М. Салгереев // Феникс-Кус. – 2017. – № 8. – С. 34–37.
108. Околелова Т. М. Причины отложения мочекислых солей в организме птицы / Т. М. Околелова, С. В. Енгашев, С. М. Салгереев // Птицеводство. – 2017. – № 10. – С. 47–50.
109. Околелова Т. М. Что нужно знать о качестве сырья и биологически активных добавках для птицы / Т. М. Околелова // Сергиев Посад. 2016. – 278 с.
110. Официальный сайт ФГБУ ВНИИЗЖ [Электронный ресурс]. – URL: <https://arriah.ru/press-sluzhba/news/spetsialistami-krasnodarskoy-ispytatelnoy>

laboratorii-u-ptitsy-diagnostirovan-mochekislyy-diatez/ (дата обращения: 20.03.2025).

111. Патология сельскохозяйственной птицы: краткий курс лекций для студентов 5 курса специальности 36.05.01 Ветеринария / Сост.: В. В. Салаутин, А. А. Терентьев // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2017 – 76 с.
112. Патоморфологическая и дифференциальная диагностика болезней кур, протекающих с поражением почек : рекомендации / Д. О. Журов, И. Н. Громов, А. С. Алиев, А. К. Алиева. – Витебск : ВГАВМ, 2017. – 32 с.
113. Патоморфологическая и дифференциальная диагностика инфекционной бурсальной болезни птиц : рекомендации / И. Н. Громов, Д. О. Журов, А. С. Алиев, А. К. Алиева // Витебск : ВГАВМ, 2017. – 20 с.
114. Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д., Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 640 с.
115. Перькова А. О. Проведение ветеринарно-санитарной экспертизы тушек птиц при подагре на предприятии АО «Птицефабрика «Молодежная» / А. О. Перькова // Вестник молодежной науки Алтайского государственного аграрного университета. – 2023. – № 2. – С. 96–98.
116. Петенко А. И. Изучение кислотосвязывающей способности отдельных компонентов кормов / А. И. Петенко, Н. И. Петенко, М. В. Анискина [и др.] // МНИЖ. – 2020. – №11–1 (101). – С. 140–142.
117. Петров В. И. Влияние D-витаминной недостаточности на резистентность и некоторые показатели обмена веществ у цыплят : автореферат дисс. ... канд. вет. наук : 16.00.01 / Саратовский гос. аграр. ун-т им. Н. И. Вавилова. – Саратов, 2002. – 22 с.
118. Плюшкина А. С. Мочевая система / А. С. Плюшкина, А. А. Гумерова, Д. И. Андреева, [и др.] / Казань: Казанский университет, 2018. – 40 с.

119. Пожарицкая О. Н. Токсикокинетика – методологические подходы / О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков, В. Г. Макаров // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – №1. – С. 1–19.
120. Подобед Л. И. Диетопрофилактика кормовых нарушений в интенсивном птицеводстве / Л. И. Подобед, Т. М. Околелова // Одесса. Печатный дом. 2010. – 296 с.
121. Подобед Л. И. Кормовые и технологические нарушения в птицеводстве и их профилактика / Л. И. Подобед, В. И. Фисинин, И. А. Егоров [и др.]// Одесса. Акватория. – 2013. – 496 с.
122. Применение антиоксидантов для повышения иммунной реактивности организма птиц : рекомендации / Д. О. Журов, И. Н. Громов, А. С. Алиев, А. К. Алиева, А. В. Святковский. – Витебск : ВГАВМ, 2019. – 24 с.
123. Применение уродана при мочекишечной диатезе / Н. И. Ливинцов, В. В. Виноходов, П. Д. Сочинский, К. А. Герасименко // Современные технологии сельскохозяйственного производства и приоритетные направления развития аграрной науки: Материалы международной научно-практической конференции: в 4-х томах, пос. Персиановский, 04–07 февраля 2014 года. Том I. – пос. Персиановский: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донской государственный аграрный университет», 2014. – С. 148–150.
124. Профилактика мочекишечной диатеза птиц у кросса бройлеров Кобб 500 в условиях ОАО «Куриное царство» ЦРМ «Новоживотинное», с. Новожи-вотинное Рамонского района Воронежской области / А. А. Михайлов, В.А. Степанов, В.Т. Лопатин, Д.А. Андреева // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции : ма-териалы III-й международной конференции по ветеринарно-санитарной экспертизе, Воронеж, 15 ноября 2018 года / Воронежский государствен-ный аграрный университет им. Императора Петра I. Том 3. – Воронеж, 2019. – С. 136-139.

125. Репко Е. В. Применение комплексного препарата РВЕ для коррекции обмена веществ у кур-несушек при сочетанной патологии / Е. В. Репко // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – № 5–6. – С. 61–63.
126. Репко Е. В. Метаболический профиль при гепатодистрофии и мочекишечной диатезе у кур яичных пород // Актуальные проблемы гуманитарных и гуманитарных наук. – 2015. – № 4. – С. 168–171.
127. Ройтер Л. М. Методические аспекты оценки экономической состоятельности птицеводческих предприятий / Л.М. Ройтер, Л.А. Зазыкина, И.В. Веденкина [и др.] // Экономика сельского хозяйства России. – 2020. – №11. – С. 46–51.
128. Роудер Джозеф Д. Ветеринарная токсикология / Джозеф Д. Роудер. – М.: Аквариум Бук, Аквариум, 2022. – 416 с.
129. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией проф. Р. У. Хабриева. Изд. второе, переработанное и дополненное, Москва, 2005. М. :ЗАО ИИА «Медицина», 2005. – 892 с.
130. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
131. Сайфульмулюков Э. Р. Применение современного фармакологического комплекса для профилактики мочекишечной диатеза у кур / Э. Р. Сайфульмулюков // Инновационные пути решения актуальных проблем АПК России: Материалы всероссийской (национальной) научно-практической конференции. В 2-х томах, Персиановский, 20 декабря 2023 года. – Персиановский: Донской государственный аграрный университет, 2023. – С. 104–107.
132. Сампиев А. М. Кукурузные рыльца: от выявления действующих веществ до создания технологии малоотходной переработки сырья. Сообщение 1.

Проблема нормирования качества и получения фитопрепаратов, ориентированных на содержание действующих веществ. Фитохимия кукурузных рылец как первый этап в установлении действующих веществ / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, М. Р. Хочава // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №12. – С. 106–110.

133. Сампиев А. М. Кукурузные рыльца: от выявления действующих веществ до создания технологии малоотходной переработки сырья. Сообщение 2. Установление действующих веществ, определяющих фармакотерапевтическую ценность растительного сырья / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, М. Р. Хочава // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12. – С. 111–116.
134. Семененко М. Влияние природных алюмосиликатов на организм птицы / М. Семененко, В. Антипов // Птицеводство. – 2006. – № 12. – С. 11.
135. Семененко М. П. Болезни минеральной недостаточности у сельскохозяйственных животных: лечение и профилактика : Методические рекомендации / М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, А. Н. Трошин, А. Х. Шантыз. – Краснодар : ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт», 2016. – 44 с.
136. Скрипец Б. И. Клинический случай. Мочекислый диатез у птицы / Б. И. Скрипец // Сборник клинических случаев по патологической анатомии и судебно-ветеринарной экспертизе. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2023. – С. 213–214.
137. Скрипец Б. И. Лечение и профилактика мочекислого диатеза кур (обзор литературы) / Б. И. Скрипец // Молодежь и наука. – 2017. – № 4–1. – С. 59.
138. Скрипец Б. И. Профилактика и меры борьбы мочекислого диатеза двууглекислой соды у цыплят-бройлеров / Б. И. Скрипец, Л. И. Судакова // Молодежь и наука. – 2017. – № 3. – С. 49.
139. Сметнев С. И. Справочник птицевода / С. И. Сметнев. – М.: Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, 2022. – 224 с.

140. Смирнова И. Р. Роль витаминов в кормлении птиц / И. Р. Смирнова, П. В. Михалев, Л. П. Сатюкова // Ветеринария. – 2012. – № 4. – С. 14–20.
141. Справочник ветеринарного терапевта: Учебное пособие. 5-е изд., испр. И доп. / Под ред. проф. Г. Г. Щербакова. - СПб., Изд-во «Лань», 2009. – 656 с.
142. Справочник ветеринарного фельдшера: учебное пособие для СПО / А.А. Алиев, Н.Л. Андреева, Н.Б. Баженова [и др.]; составитель Г. А. Кононов. – 2-е изд., стер. - СПб.: Лань, 2021. – 896 с.
143. Справочник по болезням домашних и экзотических животных / С. С. Липницкий и др. – М.: Ураджай, 2021. – 448 с.
144. Справочник по болезням птиц / сост. В. Ф. Гусев, Г. А. Кононов. – М. : Колос, 2019. – 368 с.
145. Стасенкова Ю. В. Сравнительная характеристика методов лечения и профилактики заболевания мочекишечного диатеза у птицы на территории Касторенского района / Ю. В. Стасенкова, Ю. А. Герасимова // Молодежная наука – развитию агропромышленного комплекса: материалы III Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Курск, 15 ноября 2022 года. Том, ч. 2. – Курск: Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И. И. Иванова, 2023. – С. 50–53.
146. Струк М. В. Новые подходы к повышению яичной продуктивности кур на основе использования нетрадиционных кормов и биологически активных добавок : дисс. д-ра с.-х. наук : 06.02.08 / Струк Михаил Владимирович. – Волгоград, 2020. – 379 с.
147. Сулейманов С. М. Патологическая анатомия животных: учебное пособие / С. М. Сулейманов, Л. И. Дроздова. — Воронеж: ВГАУ, 2021. – 195 с.
148. Сулимова Л. И. Поведенческие реакции и благополучие сельскохозяйственной птицы (обзор) / Л. И. Сулимова, К. В. Жучаев, М. Л. Кочнева // Сельхозбиология. – 2020. – №2. – С. 209–224.

149. Татарникова Н. А. Болезни птиц: учебное пособие / Н. А. Татарникова; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д. Н. Прянишникова». — Пермь: Прокрость, 2023. — 274 с.
150. Тяпинская В. А. Влияние технологий выращивания птицы на возникновение мочекишечного диатеза у кур / В. А. Тяпинская, Е. Н. Любченко // Голоса молодых — развитию АПК Приморского края : Сборник тезисов по материалам выпускных квалификационных работ, Уссурийск, 07 февраля 2023 года. — Уссурийск: Приморская государственная сельскохозяйственная академия, 2023. — С. 62.
151. Тяпкина Е. В. Влияние природных кремниевых соединений на обмен веществ и процессы оксификации костной ткани цыплят-бройлеров / Е. В. Тяпкина, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина // Ветеринарная патология. — 2015. — № 2. — С. 73–81.
152. Тяпкина Е. В. Фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов и их применение в ветеринарии: дисс.... д-ра вет. наук / Е. В. Тяпкина. — Краснодар, 2018. — 360 с.
153. Унятович Т. Н. Мочекишечный диатез у кур / Т. Н. Унятович, Н. И. Женихова // Молодежь и наука. — 2017. — № 1. — С. 40.
154. Фисинин В. И. Научные основы кормления сельскохозяйственной птицы / В. И. Фисинин, И. А. Егоров, Т. М. Околелова [и др.] // Сергиев Посад, 2009. — 350 с.
155. Фисинин В. И. Комплексное применение фермента с биологически активными веществами в комбикормах для кур / В. И. Фисинин, Т. М. Околелова, Т. С. Кузнецова // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. — 2007. — № 4. — С. 39–40.

156. Фисинин, В. Природные минералы в кормлении животных и птицы / В. Фисинин, П. Сурай // Животноводство России. – 2008. – № 9. – С. 62–63.
157. Фисинин, В. Качество пищевых яиц и здоровое питание / В. Фисинин, А. Штеле, Г. Ерастов // Птицеводство. – 2008. – № 2. – С. 2–6.
158. Фролова А. А. Висцеральная подагра птиц / А. А. Фролова // Ветеринария, зоотехния непродуктивных животных: Материалы III региональной научной конференции аспирантов, магистров и студентов, Красноярск, 24–25 ноября 2022 года. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2022. – С. 90–91.
159. Хакимов А. Н. К вопросу использования ниппельной установки для поения птиц / А.Н. Хакимов, Ж.С. Нуруллин // Вестник магистратуры. – 2023. – №1-2 (136). – С. 63–66.
160. Ханхасыков С. П. Морфологическое проявление заболеваний птиц, вызванных нарушением обмена веществ в условиях промышленного птицеводства / С. П. Ханхасыков // Вестник ИрГСХА. – 2024. – № 123. – С. 139–149.
161. Хусид С. Б. Получение функциональной кормовой добавки на основе рисовой муки и бентонита / С. Б. Хусид, Я. П. Донсков // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – №101. – С. 1–10.
162. Цурко В. В. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии / В. В. Цурко, Т. Е. Морозова, М. А. Громова [и др.] // МС. – 2019. – №1. – С. 6–13.
163. Чальцева А. В. Диагностика и профилактика мочекишечного диатеза у цыплят-бройлеров в условиях ОАО «Куриное царство» Липецкой области / А. В. Чальцева, А. А. Курдюков // Молодежный вектор развития аграрной науки: материалы 64-й научной студенческой конференции, Воронеж, 03 марта – 07.2013 года. Том Часть V. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2013. – С. 215–217.

164. Чубукова О. В. Профилактика и меры борьбы мочекислового диатеза цыплят-бройлеров / О. В. Чубукова, Н. Г. Иванов // Студенческая наука – первый шаг в академическую науку : материалы Всероссийской студенческой научно-практической конференции, Чебоксары. Том Часть 1.: Чувашская государственная сельскохозяйственная академия, 2018. – С. 249–250.
165. Шаронина Н. В. Болезни птиц: учебное пособие / Н. В. Шаронина. – Ульяновск: УлГАУ имени П. А. Столыпина, 2021. – 254 с.
166. Шиленко И. С. Почечно-каменная болезнь кур / И. С. Шиленко, Л. И. Дроздова, А. П. Никитин // Болезни птиц : сборник статей, Екатеринбург, 10 сентября 2020 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 177–179.
167. Щербаков Г. Г. Внутренние болезни животных / Щербаков Г. Г., Коробов А. В., Анохин Б. М. [и др.] // СПб.: Изд-во «Лань», 2009. – 736 с.
168. Щетина Н. Н. Справочник птицевода [Электронный ресурс]. – URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007462472> (дата обращения: 20.03.2025).
169. Юрьева Э. А. Патогенетические аспекты мочекислового (пуринового) диатеза у детей / Э. А. Юрьева, М. И. Яблонская, Г. П. Раба [и др.] // Рос вестн. перинатол и педиат. – 2013. – №4. – С. 40–46.
170. Якименко Н. Мочекислый диатез: причины возникновения / Н. Якименко, С. Алексеева // Птицеводство. – 2011. – № 6. – С. 45–46.
171. Якименко Н. Н. Клинический случай мочекислового диатеза у волнистого попугая / Н. Н. Якименко, Л. В. Клетикова, О. С. Архангельская // Аграрный вестник Верхневолжья. – 2014. – № 2(7). – С. 46–49.
172. Якименко Н. Н. Иммунный статус и местная защита дыхательных путей у цыплят и ремонтного молодняка кур при мочекислым диатезом : дисс... канд. вет. наук : 16.00.02, 16.00.03. – Иваново, 2004. – 126 с.
173. Яскин В. А. Экспресс-метод оценки макроморфологических особенностей головного мозга мелких млекопитающих / В. А. Яскин // Зоологический журнал. – 2016. – Т. 95. – № 3. – С. 366–369.

174. Bacha W. J. Color Atlas of Veterinary Histology / W. J. Bacha, L. M. Bacha // 3rd ed. Philadelphia, Wiley Black well. – 2012. – P. 184–185.
175. Batah A. L. Morphological and histological study for the kidneys of coot birds (*Fulica atra*) / A. L. Batah // *Bas. J. Vet. Res.* – 2012. – 11. – P. 128–136.
176. Casotti G. Effects of season on kidney morphology in housesparrows / G. Casotti // *J. Exp. Biol.* – 2001. – 204. – P. 1201–1206.
177. Fan Hong. High-Protein Diet Induces Hyperuricemia in a New Animal Model for Studying Human Gout / Fan Hong, Aijuan Zheng, Pengfei Xu, Jialin Wang, Tingting Xue, Shu Dai, Shijia Pan, Yuan Guo, Xinlu Xie, Letong Li, Xiaoxiao Qiao, Guohua Liu // *International Journal of Molecular Sciences* – March, 2020. 21(6) – P. 2147.
178. Genin O. The effect of inhibition of heat-shock proteins on thiram-induced tibial dyschondroplasia / O. Genin, A. Hasdai, D. Shinder, M. Pines // *Poultry Science*. – 2012. – Vol. 91. – № 7. – P. 1619–1626.
179. Groves P. J. Earlier hatching time predisposes Cobb broiler chickens to tibial dyschondroplasia / P. J. Groves, W. I. Muir // *Animal*. – 2017. – Vol. 11. – №1. – P. 112–120.
180. Hocking P. M. The relationships between dietary crude protein body weight, and fertility in naturally mated broiler breeder males / P. M. Hocking // *Dr. Poult. Sci.* 1990. – Vol. 31. – P. 743–757.
181. Huff G. R. The effects of water supplementation with vitamin E and sodium salicylate (Uni-Sol) on the resistance of turkeys to *Escherichia coli* respiratory infection / G. R. Huff, W. E. Huff, J. M. Balog, N. C. Rath, R. S. Izard // *Avian Dis.* – 2004 Apr-Jun; 48(2): 324–31.
182. King A. S. Aves urogenital system. The anatomy of domestic animals / A. S. King // In «Sisson and Grossman's: The Aves». 5-th Ed. R. Getty edit. Saunders, Philadelphia, London. – 1975. – P. 1919–1926.
183. Manchón A. Silicon calcium phosphate ceramic as novel biomaterial to simulate the bone regenerative properties of autologous bone / A. Manchón, M.

- Alkraisat, C. Rueda-Rodriguez [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2015. – Vol. 103. – № 2. – P. 479–488.
184. Murray M. J. Avian renal disease: endoscopic applications / M. J. Murray, M. Taylor // Sem Avian Exot Pet Med. – 1999. – 8. – P. 115–121.
 185. Nabipour A. Some histological and physiological features of avian kidney / A. Nabipour, E. Alishahi, M. Asadian. // J Appl Anim Res.- 2009.-36. P. 195-198.
 186. Nishimura, H. Urine concentration and avian aquaporin waterchannels / H. Nishimura // Pflugers Arch. – 2008. – 456. P. 755–768.
 187. Nechay B. R., Nechay L. Effects of probenecid, sodium salicylate, 2,4-dinitrophenol and pyrazinamide on renal secretion of uric acid in chickens / B. R. Nechay, L. Nechay J. // Pharmacol Exp Ther. 1959 Aug; 126:291-5. PMID: 14426296.
 188. Onyinyechukwu A. Agina. The Haematology and Serum Biochemistry Profile of Adult Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*) / A. Onyinyechukwu Agina, S. Wilfred. Ezema, M. Ezinwa // Iwuoha. Not Sci Biol, – 2017. – 9 (1). – P. 67–72.
 189. Orosz S. Urogenital disorders. In Altman RB, et al (eds): Avian Medicine and Surgery / S. Orosz, G.M. Dorrestein, B.L. Speer //. Philadelphia, WB Saunders, – 1997. – P. 614–644.
 190. Patel A. Experimental studies on etiopathology of visceral gout in broiler chicks / A. Patel, D. Godasara, C. Dave, P. Jani // Indian Journal Of Veterinary Pathology, – 2007. – Vol: 31. – Pp. 4746–4758.
 191. Price C. T. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet / C. T. Price, J. R. Langford, F. A. Li-porace // The open orthopaedics journal. – 2012. – Vol. 6. – P. 143–149.
 192. Price C. T. Silicon: a review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis / C. T. Price, K. J. Koval, J. R. Langford // International journal of endocrinology. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 316783.

193. Phalen D. N. The avian urinary system: form, function, diseases / D. N. Phalen, S. Ambrus, D. L. Graham // Proc Annu Conf Assoc Avian Vet. – 1990. – P.44–57.
194. Portillo-Loera J. J. Carcass characteristics in mixed groups of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) in fattening slaughtered at different ages / J. J. PortilloLoera, F. G. Ríos-Rincón, C. B. Castro-Tamayo, C. Angulo-Montoya, G. Contreras-Pérez // Rev Cient FCV-Luz. – 2014. – 24. – P.164–171.
195. Prakash R. K. Serum Biochemical Profile of Japanese Quails (*Coturnix coturnix japonica*) / R. K. Prakash // Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences. – 2013. – 3 (1). – P. 182–183.
196. Rahmat Allah Fatahian Dehkordi Stereological and electron microscopic study on the internal organization of the urinary secretory units in three species of birds / Dehkordi Rahmat Allah Fatahian, Habibi Atefe // Journal of Applied Animal Research. – 2015. – 43:1. – P. 118–124.
197. Ramzi A. A. Histological study on the development of kidney and ureter in hatching and adulthood racing Pigeon (*Columb livla domestica*) / A. A. Ramzi, S. Fadhil // I.J.S.N. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 665–677.
198. Reeve W. O. Renal function. In: Physiology of Domestic animals / W. O. Reeve // 12nf Ed. Scawerd Cornp. University press, Ithaca. – 2004. – P. 107–113.
199. Reffitt D. M. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro / D. M. Reffitt, N. Ogston, R. Jugdaohsingh [et al.] // Bone. – 2003. – Vol. 32. – № 2. – P. 127–135.
200. Ritchison G. Avian osmoregulation; urinary system, salt glands and osmoregulation / G. Ritchison // J. Exp. Biol. – 2008. – 554. P. 17–31.
201. Ross M. H. Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology / M. H. Ross, W. Pawlina // Fifth edition. Libbincot Williams: – 2006. – 906 pp.
202. Sathiyaseelan M. Pathology of Gout in Commercial Broiler Chicken / M. Sathiyaseelan, R. Kumar, A. W. Lakkawar, M.G. Nair, J. Thanissalass, K. C. Varshney // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences ISSN: 2319-7706 2018. Vol. 7. – № 07.

203. Schmidt R. E. Urinary system. Pathology of pet and aviary birds / R. E. Schmidt, D. R. Reavill, D.N. Phalen // Ames (IA): Iowa State Press. – 2003. – P. 95–107.
204. Jugdaohsingh R. Dietary silicon intake and absorption / R. Jugdaohsingh, S. H. Anderson, K. L. Tucker [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2002. – Vol. 75. – № 5. – P. 887–893.
205. Jugdaohsingh R. Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet / R. Jugdaohsingh, M. R. Calomme, K. Robinson [et al.] // Bone. – 2008. – Vol. 43. – № 3. – P. 596–606.
206. Scholtz N. Serum chemistry reference values in adult Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) including sex-related differences / N. Scholtz, I. Halle, G. Flachowsky, H. Sauerwein // Poultry Science. – 2009. – 88. – P. 1186–1190.
207. Simoyi M. F. Manipulation of plasma uric acid in broiler chicks and its effect on leukocyte oxidative activity / M. F. Simoyi, K. Van Dyke, H. Klandorf // Amer. J. Physiol. Reg. Int. Comp Physiol. – 2002. – 282. P. 791–796.
208. Singh N. Pathology of gout induced by high protein diets in growing broilers / N. Singh, R. C. Ghosh // Asian J. Animal. Sci. – 2014. – 9(2). P. 149–153.
209. Singh N. Prevalence and haemato; biochemical studies on naturally occurring gout in Chhattisgarh / N. Singh, R.C. Ghosh, A. Singh // Adv. Anim.Vet.Sci. – 2013. – 1 (3S). – P. 9–11.
210. Sreeranjini A. R. Histological study on the fibrous architecture of kidney and ureter of japanese quail (*Coturnix coturnix* Tamilnadu) / A. R. Sreeranjini // J. Veterinary and Animal Science. – 2010. – 6(2). – P. 107–110.
211. Tsukamoto Y. Epithelial cell proliferation of collecting duct and ureter in the regenerating process of interstitial nephritis caused by infectious bronchitis virus / Y. Tsukamoto, T. Kotani, Y. Shirashi, H. Kawamura, S. Sakuma // Avian Pathology. – 2006. – 25. – P. 95–102.

212. Wideman R. F. A wire-flooring model for inducing lameness in broilers: evaluation of probiotics as a prophylactic treatment / R. F. Wideman, K. R. Hamal, J. M. Stark [et al.] // Poultry science. – 2012. – Vol. 91. – № 4. – P. 870–883.
213. Wideman R. F. Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis and lameness in broilers: a review / R. F. Wideman // Poultry science. – 2016. – Vol. 95. – №2. – P. 325–344.
214. Wideman R. F. Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis in broilers: Influence of sires and straight-run versus sex-separate rearing / R. F. Wideman, A. Al-Rubaye, D. Reynolds [et al.] // Poultry Science. – 2014. – Vol. 93. – № 7. – P. 1675–1687.
215. Wideman R. F. Bone circulatory disturbances in the development of spontaneous bacterial chondronecrosis with osteomyelitis: a translational model for the pathogenesis of femoral head necrosis / R. F. Wideman, R. D. Prisby // Frontiers in endocrinology. – 2013. – Vol. 3. – Article 183. – P. 1–14.
216. Wideman R. F. Dexamethasone triggers lameness associated with necrosis of the proximal tibial head and proximal femoral head in broilers / R. F. Wideman, I. Pevzner // Poultry Science. – 2012. – Vol. 91. – № 10. – P. 2464–2474.
217. Wideman R. F. Prophylactic administration of a combined prebiotic and probiotic, or therapeutic administration of enrofloxacin, to reduce the incidence of bacterial chondronecrosis with osteomyelitis in broilers / R. F. Wideman, A. Al-Rubaye, Y. M. Kwon // Poultry Science. – 2015. – Vol. 94. – № 1. – P. 25–36.
218. Uma C. A. Pathology of gout in poultry / C. A. Uma [et al.] // Indian J Vet Pathol. – 1999. – Vol. 23. – P. 94–95.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рассмотрено и одобрено Ученым советом
ФГБНУ «Краснодарский научный центр
по зоотехнии и ветеринарии»
Протокол № 12 от 19 ноября 2025 года
Председатель совета, доктор с.-х. наук
Д. В. Осепчук
2025 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата СТИЛУРАН в ветеринарии и животноводстве
(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, д.1.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Стилуран (Stiluran) представляет собой комплексный препарат, обладающий урикозурическим, противовоспалительным и детоксикационным действием. Применяется для профилактики и терапии мочекишечного диатеза (подагры) различного генеза у сельскохозяйственной птицы.

2.1 В качестве действующих веществ стилуран содержит (г/100): кукурузы столбики с рыльцами (*Zea mays stili cum stigmatibus*) – 30,0; рисовая мучка (*Oryza Sativa Bran*) – 17,0; натрия салицилат (*Natrii salicylas*) – 3,0; бентонит (*Bentonite*) – 50,0.

3.1 Стилуран не содержит в своем составе генно-инженерно-модифицированных продуктов.

4.1 Предельно допустимые нормы вредных примесей не превышают значения, действующие в Российской Федерации.

5.1 По внешнему виду представляет собой сыпучий мелкодисперсный порошок от светло-бежевого до коричневатого цвета с глинисто-растительным запахом, однородной консистенции, без посторонних включений.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1. Выпускают стилуран расфасованным по 0,5 кг в герметичных светонепроницаемых многослойных бумажных пакетах с полиэтиленовым вкладышем или металлизированных пакетах с термосвариваемым слоем.

2.2. Каждую единицу фасовки маркируют с указанием: наименования организации-производителя, ее адреса, названия, назначения и способа применения препарата, состава и гарантируемых показателей, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, информации о соответствии, регистрационного номера, надписи «Для животных» и снабжают инструкцией по применению на русском языке.

2.3. Хранить препарат рекомендуется в закрытой герметичной упаковке организации-производителя, в сухом, защищенном от солнечных лучей и влаги месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С, относительная влажность не более 70 %.

2.4. Срок годности стилурана, при соблюдении условий хранения со дня производства составляет 18 месяцев. Использование после истечения срока годности не рекомендуется.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Оптимальное соотношение компонентов препарата оказывает выраженное метаболическое и урикозурическое действие за счет потенцирования его компонентов. *Бентонит* и *рисовая мука* обеспечивают адсорбцию мочевой кислоты и токсинов, восполняют дефицит кремния и витамина Е. *Кукурузные рыльца* стимулируют диурез и восстанавливают коллоидно-кристаллоидное состояние мочи. *Натрия салицилат* купирует воспаление, снижает гиперурикемию и усиливает элиминацию уратов. Комплекс нормализует белковый обмен, оказывает гепатопротекторное действие и снижает уровень эндогенной интоксикации.

3.2 В рекомендуемых дозах препарат оказывает профилактическое и терапевтическое действие при мочекишечной диатезе, нарушениях пуринового обмена и метаболических заболеваниях опорно-двигательного аппарата у сельскохозяйственной птицы.

3.3. Стилуран относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает местно-раздражающим, алергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1. Стилуран назначают птице для профилактики и в комплексной терапии мочекишечной диатезы (подагры), коррекции пуринового и минерального обмена, а также для стимуляции диуреза и снижения метаболической нагрузки на почки.

4.2 С профилактической целью стилуран применяют в смеси с кормовым рационом из расчета 0,5–1,0 % препарата к массе полнорационного комбикорма 1 раз в день в течение 21–30 дней.

4.3 С лечебной целью стилуран применяют в смеси с кормовым рационом из расчета 1,5 % препарата к массе полнорационного комбикорма 1 раз в день в течение 28–30 дней.

4.4. При использовании препарата в рекомендуемых дозах и схемах побочных явлений и осложнений не установлено. Симптомы передозировки не установлены.

4.5. Применение стилурана не исключает использования других лекарственных препаратов этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

4.6. Продукция птицеводства после применения препарата, а также после вынужденного убоя может использоваться без ограничений.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. При применении стилурана следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности.

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.*



АКТ

По оценке фармакологической активности препарата стилуран

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакологических свойств препарата стилуран для выявления основных механизмов его действия на организм птицы и идентификации потенциальных мишеней для терапевтического применения.

В рамках данного эксперимента в качестве модели была выбрана здоровая птица яичного направления продуктивности – куры-несушки кросса Хайсекс Браун в возрасте 74 недель, находящиеся на пике яйценоскости.

Птица содержалась в виварии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института в клеточных батареях с сетчатым полом, желобковыми (наружными) кормушками, вакуумными и ниппельными поилками.

Для эксперимента было сформировано 4 группы по 10 кур в каждой. Контрольная группа находилась на кормах основного рациона, в остальных группах в состав ПК включался препарат стилуран в следующих дозировках: 1 опытная – 0,5 % к массе ПК; 2 опытная – 1,0 % к массе ПК; 3 – опытная – 1,5 % к массе ПК соответственно. Стилурин вводился в корма групповым методом в утренние часы кормления. На момент эксперимента все куры-несушки, участвующие в эксперименте, были клинически здоровы, без внешних признаков подагры.

Длительность экспериментального периода составила 35 дней, на протяжении которого осуществлялась комплексная оценка физиологических, клинических и гравиметрических параметров здоровья птицы, а также влияние на гомеостаз крови.

Установлено, что применение стилурана в дозах 0,5–1,5 % к массе комбикорма в течение 35 дней способствует улучшению гравиметрических параметров, что проявляется увеличением относительного прироста массы тела кур по группам на 6,2–8,9 %. Одновременно с улучшением гравиметрических показателей у птицы экспериментальных групп отмечается достоверное повышение интенсивности яйцекладки на 4,7; 10,5 и 8,6 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Препарат обеспечивает стабилизацию белкового обмена и снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на 8,4–8,8 % в зависимости от вводимой в рацион дозы при высокой степени достоверности ($p \leq 0,01$), а также проявляет выраженные гепатопротекторные свойства, обеспечивая снижение функциональной нагрузки на гепатоциты печени, что проявляется

ослаблением активности аланинаминотрансферазы в 1,31–1,62 раза и аспартатаминотрансферазы – на 16,5 %.

Под действием стилурана уровень глюкозы увеличивается на 15,0–23,3 %, триглицеридов – в 1,33; 1,54 и 1,65 раза, общего кальция – в 1,26–1,47 раза, неорганического фосфора – в 1,25–1,5 раза при степени достоверности $p \leq 0,05$.

Таким образом, использование стилурана в составе полнорационных кормов приводит к предотвращению гиперурикемии, способствуя профилактике мочекишечного диатеза. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на минеральный гомеостаз, что имеет важное значение для поддержания оптимального состояния костной ткани и общего метаболизма сельскохозяйственной птицы.

На основании полученных данных и проведенного экономического анализа, дозы, составляющие 0,5–1 % от массы ПК отнесены к профилактическим, тогда как дозу 1,5 % от массы комбикорма следует считать терапевтической.

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

Семененко М. П.

Старший научный сотрудник отдела
фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н

Абрамов А.А.

Аспирант отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ

Акопян Р.А.

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель КФХ

«Ермакова Наталья Леонидовна»

Ермакова Н.Л.

2023 г



АКТ

Производственных испытаний профилактической эффективности
препарата стилуран при суставной форме подагры у индюков

Нами, технологом КФХ «Ермакова Н.Л.» Ермаковым И.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М. П., заведующим отделом эпизоотологии, микологии и ВСЭ ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», к.в.н. Мирошниченко П.В. и аспирантом отдела фармакологии Акопян Р.А. в период с июня по август 2023 г. проведены испытания профилактической эффективности препарата стилуран.

Для исследований было отобрано 40 двухмесячных индюшат обоего пола кросса мясного направления Биг-6 без клинических признаков поражения суставов нижних конечностей и отсутствия (при вскрытии) мочекислых отложений в внутренних органах, сформированных в две группы – опытную и контрольную (n=20). Опытная группа индюков получала препарат из расчета 1 % к массе полнорационного комбикорма на протяжении 56 дней. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

На протяжении всего периода наблюдения отслеживалась динамика массы тела птицы, начиная с первого дня и затем с двухнедельным интервалом до полного завершения опыта. Для анализа биохимических показателей методом случайной выборки осуществлялся забор крови индюшат на 1, 28 и 56 дни эксперимента от 5 птиц из группы.

Применение стилурана обеспечило увеличение массы тела индюшат на 17,8 %, а также стимулировало эритро- и гемопоз, что проявилось повышением уровня эритроцитов на 10,7 %, гемоглобина – на 5,9 % при одновременном снижении лейкоцитов на 24,0 %.

Стилуран способствовал более стабильной динамике большинства исследуемых биохимических показателей. Регистрируемый в начале эксперимента высокий уровень общего белка снизился на 25,8 %, АсАТ – на 18,8 %, мочевой кислоты – в 1,5 раза, концентрация глюкозы, напротив, возросла на 8,7 %.

В минеральном обмене выявлены следующие закономерности: уровень кальция в опытной группе колебался в диапазоне 2,26–2,65 ммоль/л, фосфора – 2,2–2,5 ммоль/л. Соотношение Са : Р находилось в допустимых пределах, варьируясь от 0,84 до 1,76, что указывает на сбалансированность минеральных составляющих корма.

Произошло достоверное снижение уровня молекул средней массы (маркеры эндогенной интоксикации) на 21,3 % (МСМ 254) и 17,2 % (МСМ 280) при статистически достоверных результатах ($p \leq 0,05$).

Таким образом, стилиран в дозе 1 % от суточной нормы корма способствовал более стабильной динамике большинства исследуемых показателей, оказывая положительное влияние на метаболические процессы организма индеек, что позволяет говорить о его выраженной профилактической эффективности в коррекции метаболических нарушений индеек.

Технолог КФХ «Ермакова Н.Н.»

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

Заведующий отделом эпизоотологии,
микологии и ВСЭ, к.в.н

Аспирант отдела фармакологии ФГБНУ
КНЦЗВ

Ермаков И.В.

Семененко М. П.

Мирошниченко П.В.

Акопян Р.А.





АКТ

Производственных испытаний терапевтической эффективности препарата стилуран при суставной форме подагры у индюков

Нами, технологом КФХ «Ермакова Н.Л.» Ермаковым И.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М. П., заведующим отделом эпизоотологии, микологии и ВСЭ ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», к.в.н. Мирошниченко П.В., старшим научным сотрудником отдела фармакологии к.в.н. Абрамовым А.А. и аспирантом отдела фармакологии Акопян Р.А. в период с сентября по ноябрь 2024 г. проведены испытания терапевтической эффективности препарата стилуран при суставной форме подагры у индюков.

Эксперимент проводился на индюках тяжелого кросса мясного направления Биг 6 18-недельного возраста с признаками патологических процессов в области суставов тазовых конечностей. Птица была сформирована в 2 группы: опытную и контрольную. Опытная группа индюков в течение 30 дней получала препарат стилуран в дозе 1,5 % от массы потребляемого корма. Контрольная птица содержалась только на кормах рациона, применяемого в хозяйстве.

Терапевтическая эффективность стилурана оценивалась по сохранности поголовья, клиническому состоянию птицы, массе тела, результатам гистологических исследований, а также гомеостазу крови.

Установлено, что уже через 10 дней после начала скормливания препарата, у опытной группы проявились первые изменения клинической картины, характеризующиеся усилением двигательной активности, улучшением аппетита, общего состояния и внешнего вида оперения и кожных покровов. К 20 дню эксперимента птица с нарушением постановки конечностей стала меньше подворачивать ноги, визуально уменьшилась отечность суставов, а к 28 дню терапии произошла нормализация клинического состояния всех опытных индюков. Случаи падежа не регистрировались, тогда как в контроле сохранность составила 80 %.

При близких начальных показателях массы тела индюков уже через 14 дней терапевтических мероприятий была отмечена тенденция к более усиленному набору массы тела птицы опытной группы. Межгрупповые различия в

этот период составили 14,2 % ($p \leq 0,05$). Через 28 дней различия по массе тела между опытными индюками и их контрольными аналогами только увеличились, сохраняясь на уровне 18,8 %. Общий прирост птицы за 28 дней исследовательского периода в группах составил 51,3 % (опытная) против 28,5 % (контрольная).

Введение в рационы стилурана способствовало нормализации гомеостаза крови индюков. Лейкоцитоз, выявляемый при фоновых исследованиях, под влиянием препарата достоверно снизился в 1,57 раза, подтверждая эффективность медикаментозной терапии.

Стилуран обеспечил увеличение общего белка на 30,7 % ($p \leq 0,05$) против 10,6 % группы контроля, при этом общая динамика повышения общего белка у опытных индюков находилась на уровне 32,8 %, что напрямую коррелировало с активностью их роста. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови индюков опытной группы снизился на 42,9 % ($p \leq 0,05$), тогда как в группе контроля наблюдалось возрастание данного метаболита на 13,2 %, характеризующее усиление развития патологического процесса.

На фоне применения стилурана снизилась ферментная активность, что указывает на нормализацию функциональной активности печени птицы. Межгрупповые различия по гепатоиндикаторным ферментам к концу исследований составили 2,52 раза (по АлАТ) и 14,8 % (по ЩФ). Препарат оказал стимулирующее влияние на содержание фосфора, концентрация которого в опытной группе увеличилась в 1,52 раза, сохраняясь в этих значениях до конца опытного периода, тогда как в группе контроля при анализе гомеостатических показателей крови выявлено снижение фосфора на 11,9 %.

Гистологическими исследованиями тканей суставов было подтверждено купирование воспалительных инфильтратов и рассасывание уратных отложений.



Технолог КФХ «Ермакова И.В.»

Ермаков И.В.

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

Семененко М. П.

Заведующий отделом эпизоотологии,
микологии и ВСЭ, к.в.н

Мирошниченко П.В.

Старший научный сотрудник отдела
фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н.

Абрамов А.А.

Аспирант отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ

Акопян Р.А.

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», доктор биологических наук, профессор, академик РАН

А.Г. Коцаев А.Г. Коцаев

04

2026 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Акопян Риммы Артемовны по диссертационной работе на тему: «Разработка, оценка безопасности и лечебно-профилактической эффективности препарата стилуран при мочекишечной диатезе у сельскохозяйственной птицы», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по фармакологии и токсикологии при изучении следующих дисциплин «Внутренние незаразные болезни» и «Ветеринарная фармакология. Токсикология» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей института ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина».

Директор института ветеринарной
медицины, зоотехнии и биотехнологии

Гнеуш А.Н.

УТВЕРЖДАЮ:

Врио ректора ФГБОУ ВО Самарский ГАУ,

В. В. Герасименко

2026 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Аюпян Риммы Артемовны по диссертационной работе на тему: «Разработка, оценка безопасности и лечебно-профилактической эффективности препарата стилуран при мочекишечной диатезе у сельскохозяйственной птицы», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по фармакологии и внутренним незаразным болезням и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета биотехнологии и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет».

Декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины,
доктор ветеринарных наук, профессор

А.В. Савинков

