

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

На правах рукописи



ВЛАСЕНКО АРТЕМ АНДРЕЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА, ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СИЛИОСТИН
ПРИ ДИСХОНДРОПАЗИИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ**

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, доцент

Семененко Марина Петровна

Краснодар 2023

СОДЕРЖАНИЕ

1	ВВЕДЕНИЕ	4
2	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
	2.1 Биология костной ткани сельскохозяйственной птицы.....	14
	2.2 Остеопатологии, встречаемые в промышленном птицеводстве	20
	2.2.1 Рахит.....	23
	2.2.2 Остеодистрофия.....	28
	2.2.3 Дисхондроплазия бройлеров.....	32
	2.2.4 Некроз головки бедренной кости.....	37
	2.3 Фармакотерапия и фармакопрофилактика остеопатологий у сельскохозяйственной птицы.....	42
3	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
4	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
	4.1 Фармацевтическая разработка препарата силиостин.....	56
	4.1.1 Обоснование компонентного состава препарата.....	56
	4.1.2 Состав и технология получения препарата силиостин.....	62
	4.1.3 Определение стабильности и сроков хранения препарата силиостин.....	66
	4.2 Токсикологическая оценка препарата силиостин.....	69
	4.2.1 Острая токсичность.....	70
	4.2.2 Субхроническая токсичность.....	75
	4.2.3 Влияние на пищеварение.....	84
	4.2.4 Оценка алергизирующих свойств препарата силиостин	87
	4.2.5 Эмбриотоксическое и тератогенное действие.....	91
	4.2.6 Ветеринарно-санитарная экспертиза качества продуктов убоя после применения препарата силиостин.....	94
	4.3 Фармакологические свойства препарата силиостин.....	98
	4.3.1 Влияние на клиническое состояние и ростовые характеристики цыплят-бройлеров.....	100
	4.3.2 Влияние на гомеостаз крови цыплят-бройлеров.....	102
	4.3.3 Влияние на уровень эндогенной интоксикации цыплят- бройлеров.....	106

4.3.4	Влияние на механические и морфометрические характеристики костей цыплят-бройлеров.....	108
4.3.5	Влияние силиостина на рентгенологические характеристики костной ткани цыплят-бройлеров.....	114
4.3.6	Влияние на гистоморфологические изменения костной ткани цыплят-бройлеров.....	115
4.4	Оценка терапевтической эффективности препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров.....	118
5	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛИОСТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ДИСХОНДРОПАЗИИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ....	125
6	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
	ПРИЛОЖЕНИЯ	171

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, что в условиях экономической санкционной политики и ограничений может служить дополнительным импульсом для наращивания объемов производства мяса птицы.

Промышленное птицеводство способно в кратчайшие сроки реализовать эти возможности благодаря интенсивному росту птицы, более высокому выходу продукции с единицы производственной площади, низким затратам кормов и быстрой окупаемости вложенных инвестиций (Буяров А. В., Буяров В. С., Воронцова Е. В. 2022). При этом высокая рентабельность отрасли достигается, в первую очередь, за счет генетического прогресса мясных кроссов птицы, имеющих хорошие продуктивные качества и высокий выход мяса, а также внедрения технологических новаций (Никитин И. Н., 2022; Дорофеева С. Г., Луговая И. С., 2016).

Селекционные разработки всегда делают упор на раннюю скороспелость молодняка, качество мяса и его структурных элементов (мышечных волокон) – показатели, которые позволяют современным мясным кроссам птицы быть конкурентноспособными и экономически выгодными. Однако селекционеры зачастую не учитывают особенностей формирования костной ткани (остеогенеза) бройлеров, что приводит к снижению физиологических резервов и возможности проявления генетического потенциала, цель которого – обеспечение равновесия между высокой продуктивностью и оптимальным здоровьем цыплят-бройлеров (Almeida Paz I. C. L. et al., 2008).

В этом случае выращивание бройлеров современных высокопродуктивных кроссов часто сопровождается нарушением роста и развития костной

ткани конечностей, формирование которой связано с особенностями минерализации в остеогенезе. Нарушения минерального гомеостаза приводят к возникновению метаболических остеопатологий с синдромом дисхондроплазии, включающих такие заболевания, как рахит, большеберцовая дисхондроплазия, остеодистрофия и некроз головки бедренной кости (Гречкина В. В. с соавт., 2022; Минченко В. Н. с соавт., 2018; Захарчук Н. О., Зеленская Л. А., 2018; Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К., 2017; Williams B. et al., 2004; Genin O., et al., 2012). Процесс характеризуется нарушением развития костей, их деформациями с дальнейшим затрагиванием мягких тканей (Жуков В. М., 2022; Самигулина С. И. с соавт., 2020).

При этом степень тяжести дисхондроплазии может быть различной, варьируя от незначительных ограничений двигательной активности до отсутствия полной способности к передвижению, что не только оказывает влияние на продуктивность птицы, но и может привести к ее гибели (Дегтярев В. П., Дегтярев И. В., 2004; Бессарабов Б. Ф. и др., 2007; Нуралиев Е. Р., Кочиш И. И., 2017; Жуков В. М., 2022; Dinev I., 2009).

В России данная патология и способы ее фармакокоррекции изучены мало. Большая часть исследований проводилась европейскими и американскими учеными (Pelicia K. I. et al., 2012), установившими, что дисхондроплазия в птицеводческих хозяйствах может регистрироваться у 30 % птицы от общего поголовья.

В этом случае разработка лекарственных средств, обладающих остеотропным действием, оказывающих влияние на процессы остеогенеза, может иметь большое практическое значение. Препараты, содержащие в своем составе компоненты минерального и органического происхождения, позволят не только профилактировать дисхондроплазию, но также устранить ее в случае выявления, что будет способствовать благополучию птицеводческих предприятий и здоровью птицы в целом.

Степень разработанности темы. Изучением вопросов костной патологии у сельскохозяйственной птицы, включающих в себя определение этиологии, патогенеза, частоты распространения и клинической картины занимались такие ученые, как В. М. Жуков (1990–2022); В. П. Дегтярев, И. В. Дегтярев (2004); В. Н. Никулин и др. (2006); М. В. Волкова с соавт. (2008); Л. А. Сельманович, А. А. Мацинович (2008); А. В. Косов (2009); В. А. Соловьев, Т. В. Шинкаренко (2011); С. Г. Дорофеева, И. С. Луговая (2016); А. С. Заикина (2017); Е. Р. Нуралиев, И. И. Кочиш (2017); В. О. Ежков, А. М. Ежкова с соавт. (2018–2019); Н. О. Захарчук, Л. А. Зеленская (2018); Н. В. Сахно с соавт. (2018); В. Н. Минченко и др. (2018); С. И. Самигулина с соавт. (2020); T. G. Knowles et al. (2008); I. Dinev (2009); O. Genin et al. (2012); K. Pelicia et al. (2012); P. J. Groves, W. I. Muir (2017); R. F. Wideman et al. (2013–2017); S. Huang (2017–2019).

Разработка методов диагностики костной патологии, а также способы фармакотерапии и профилактики костной патологии отражены в работах А. В. Косова, Н. В. Картамышевой (2004); Е. С. Иванникова (2006); М. А. Малышева, А. П. Брылина (2006); Л. В. Чернышовой (2007), В. И. Котарева с соавт. (2009); А. А. Иванова, А. Н. Ильященко (2010–2011); Г. А. Каримовой (2014); Д. О. Лавреновой, В. М. Усевича (2016); Е. М. Марьина, Ю. В. Пичугина с соавт. (2019–2022); А. В. Савинкова (2011, 2017); Б. В. Суворова (2019); Л. В. Клетиковой с соавт., (2020); Е. И. Лаптевой (2020); Е. В. Репко (2021).

Исследованиями в области оценки остеотропных свойств кремнийсодержащих соединений занимались такие ученые, как Л. А. Мансурова с соавт. (2009); М. П. Семененко, В. А. Антипов (2009); О. Е. Ерисанова (2011); И. А. Скрипникова, А. В. Гурьев (2014); Л. И. Подобед (2014–2016); С. В. Еремин (2016); В. Н. Зеленков, В. В. Потапов (2016); А. А. Дрогалев (2017); Е. В. Тяпкина (2018); R. Jugdaohsingh, M. R. Calomme, K. Robinson et al. (2008); C. T. Price, J. R. Langford, F. A. Liporace (2012); A. Manchón, M. Alkraisat, C. Rueda-Rodriguez et al. (2015).

Однако, несмотря на значительный опыт изучения проблемы, в арсенале ветеринарных фармакологических средств препараты целевого назначения, обладающие направленным действием на процессы остеогенеза у сельскохозяйственной птицы, практически отсутствуют, что и стало основой для определения цели и задач исследований.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационной работы явилась разработка препарата на основе природных кремниевых соединений, обладающего выраженным действием на процессы остеогенеза при дисхондроплазии цыплят-бройлеров, изучение его фармако-токсикологических свойств и терапевтической эффективности.

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

- провести фармацевтическую разработку препарата силиостин;
- оценить параметры его общетоксического действия на организм животных;
- изучить фармакологические свойства силиостина;
- провести оценку терапевтической эффективности препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров;
- рассчитать экономическую эффективность использования силиостина в птицеводстве.

Научная новизна диссертационной работы. Впервые на основании комплексных экспериментальных исследований разработан препарат силиостин, обладающий выраженным остеотропным действием на процессы остеогенеза, изучены его физико-химические свойства, определен комплекс токсикологических параметров, позволяющих выявить степень его безопасности для животных и птицы, изучена фармакологическая активность. В производственных условиях экспериментально доказана эффективность препарата при дисхондроплазии цыплят-бройлеров, проявляемая улучшением клинического состояния и повышением прочности костей тазовых конечностей птицы.

Выявлено положительное влияние препарата на ростовые показатели и гомеостаз крови цыплят-бройлеров, механические и морфометрические характеристики костей и улучшение метаболического статуса организма птицы.

Обоснована экономическая эффективность применения препарата силиостин в рационах сельскохозяйственной птицы мясного направления.

Полученные данные послужили основой для разработки показаний к применению силиостина в ветеринарной медицине и птицеводстве.

Научная новизна исследований защищена патентом РФ № 2785118 «Композиция, стимулирующая репаративный остеогенез у собак и кошек». Подана заявка на изобретение № 2022117782/10(037471) «Фармакологическое средство, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы».

Результаты проведенных экспериментов позволяют расширить представления о механизме действия силиостина на костную ткань животных и птицы и проводить исследования в направлении дальнейшего создания новых препаратов на основе кремнийорганических соединений и расширения спектра показаний к их применению.

Теоретическая и практическая значимость. По результатам проведенных исследований для практического применения в ветеринарии и животноводстве предложен новый комплексный препарат, обладающий широким спектром фармакологической активности, направленным остеотропным действием на костную ткань и ее минерализацию у высокопродуктивных кроссов птицы мясного направления. Результаты по оценке безопасности и специфического действия препарата силиостин на лабораторных животных и сельскохозяйственной птице позволили экспериментально обосновать его клиническую эффективность при дисхондроплазии, а также возможность использования в комплексе мероприятий по профилактике остеопатологий в мясном птицеводстве.

По результатам исследований разработана нормативная документация (временная инструкция по применению), определяющая условия применения силиостина в ветеринарии и животноводстве, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 12 от 09.12. 2022 г).

Методология диссертационной работы. Работа выполнена в соответствии с соблюдением этических норм и принципов доказательной исследовательской базы. Основой методологии диссертационного исследования явилась постановка и решение обоснованной проблемы разработки комплексного препарата, обладающего направленным действием на процессы остеогенеза, изучение его основных фармако-токсикологических характеристик и терапевтической эффективности в мясном птицеводстве. В работе применен комплексный подход с использованием фармацевтических, фармакологических, токсикологических, диагностических и других методов исследования.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов исследований обусловлена четко сформулированной схемой постановки экспериментов в соответствии с целью и задачами диссертации. Цифровой материал обработан с использованием современных математических и программных средств статистики, обеспечивающих объективность полученных данных. Анализ экспериментальных проб выполнялся на значительном материале на высокотехнологичном современном лабораторном оборудовании, позволяющем минимизировать ошибочность результатов.

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 (2020–2023 гг.); XIV Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья животных» (Краснодар, 2020);

VI Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» (Майкоп, 2020); IV Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования, общества, производства и экономики» (Уфа, 2021); XIV International scientific and practical conference «State and development prospects of agribusiness» (Ростов-на-Дону, 2021); XI Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса» (Михайловск, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии» (Республика Казахстан, Костанай, 2021); Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки» (Республика Азербайджан, Баку, 2021); конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии» (Майский, 2021); X Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (ИТНО 2022) (Дивноморское, 2022); Международных научно-практических конференциях «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных» (Краснодар, 2021, 2022).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- обоснование выбора компонентов, фармацевтическая разработка и физико-химические свойства препарата силиостин;
- экспериментальные данные по изучению токсикометрических свойств силиостина;
- фармакологические свойства препарата и его влияние на организм птицы;
- терапевтическая эффективность силиостина при дисхондроплазии у цыплят-бройлеров.

Личный вклад соискателя. Основные исследования, приведённые в диссертации, выполнены лично соискателем на современном методическом уровне и в достаточном объеме. В работах, выполненных в соавторстве, вклад

автора является определяющим. Доля участия автора в получении результатов исследований составляет 86 %, а в статистической обработке и анализе материалов – 92 %.

В проведении ряда исследований принимали участие М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева, А. А. Абрамов и другие, которым автор выражает огромную благодарность за оказанную помощь и сотрудничество.

Все авторы не имеют возражений на использование в диссертации совместных данных, на что дано их письменное согласие.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 3 – в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, и 2 в изданиях, включенных в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus», получен патент РФ.

Объем и структура диссертационной работы. Работа выполнена на 188 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 включает 282 источника, в том числе – 112 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками.

2 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно теории эволюции, птицы являются потомками динозавров (текодонттов). Их геном содержит большое количество крошечных мини-хромосом, являющихся довольно богатыми на гены областями генетического материала, которые присутствовали и у динозавров (Курочкин Е. Н., 2006; Курочкин Е. Н., Богданович И. А., 2008).

Особенность класса птиц учитывает конкретные морфологические критерии для интерпретации видов в конкретную таксономическую единицу (класс). В процессе естественного отбора птицы обрели способность передвигаться по воздуху и приспособились к полету, благодаря чему они получили ряд эволюционных особенностей, таких как крылья и оперение, хорошо развитый плечевой пояс и дифференцированную мускулатуру, четырехкамерное сердце, высокую постоянную температуру тела (гомойотермия организма), легкий и прочный скелет, особую систему дыхания. У птиц хорошо развит уровень высшей нервной деятельности, позволяющий им совершать как индивидуальные, так и групповые действия (Лысов В. Ф., Максимов В. И., 2003; Longrich N., 2006; Wang M., Zhou Z., 2017).

Вышеперечисленные характеристики свойственны только представителям данного класса, что позволяет им обособиться от других классов позвоночных животных (Куранов Б. Д., 2009; Osorno-Cepeda Jose Luis J., 1996; Бейчек В., 2004).

Межклассовые различия учитывают особенности в анатомическом строении данных животных и определенные факторы физиологического уровня. Отличия в строении обусловлены филогенетическим происхождением от рептилий, приспособленных к полетам. Помимо этого, особенности в анатомическом строении можно объяснить еще средой обитания и способностью к передвижению по литосферной оболочке Земли (Галушин В. М., Дроздов Н. Н.,

Ильичев В. Д. и др., 1991; Мотузко Н. С. с соавт., 2008; Сеин О. Б., Жеребилов Н. И., 2009).

К классу птиц принадлежат около 9 000 видов, подразделенных на два инфракласса: бескилевых – *Ratidae* и килевых – *Carinatae*. Из них сельскохозяйственных только двенадцать. Вся сельскохозяйственная и домашняя птица имеет принадлежность к инфраклассу килевых (новонебных), который отвечает или делится на две клады (надотряда) (Бейчек В., Штясны К., 2004).

– курообразные птицы – *galliformes* – в данную единицу входят куры, индейки, фазаны, тетерева;

– гусеобразные птицы – *anseriformes* – представители – утки, гуси, лебеди.

Человек, одомашнив некоторые виды птиц, научился использовать их как источник полноценных, диетических продуктов питания (Кочиш И. И., Петраш М. Г., Смирнов С. Б., 2007).

Благодаря возможности использования искусственного отбора, селекционерам удалось создать высокопродуктивные породы, линии и кроссы птицы.

В яичном птицеводстве яйценоскость кур за один продуктивный период может составлять до 300 и более яиц, тогда как их родоначальники – дикie куры – откладывали около 30 яиц за весь период жизни (5–6 лет) (Буяров А. В., Буяров В. С., 2015).

В мясном птицеводстве масса тела бройлеров к 42-дневному возрасту достигает 2,5 кг. При этом селекционеры делают упор на раннюю скорость роста молодняка, мясные формы телосложения, качество мяса и размер мышечных волокон. Однако селекционные мероприятия, направленные на увеличение скорости роста массы тела бройлеров, зачастую не учитывают процессы формирования костной ткани и ее минерализации, приводя к снижению физиологических резервов и возможностей проявления генетического потенциала, призванного обеспечить равновесие между высокой продуктивностью и оптимальным здоровьем птицы (Ежков Д. В., Герасимов А. П., Яппаров И. А., Ежков В. О., 2022; Almeida Paz I. C. L. et al., 2008).

В этом случае выращивание бройлеров современных высокопродуктивных кроссов часто сопровождается нарушением роста и развития костной ткани конечностей, формирование которой связано с особенностями минерализации в остеогенезе (Николаев А. Д., Тельцов Л. П., 2006; Нестеров Д. В., Бирюков А. А., Сипайлова О. Ю., 2009; Иванов А. А., Ильяшенко А. Н., 2010; Хеннинг А., 2010; Гребенщиков А. В. с соавт., 2016; Сидоренко Л. И., Щербатов В. И., 2016; Williams B., Waddington D., Murray D., 2004; Waldenstedt L., 2006; Cao S., Li T., Shao Y. et al., 2021).

2.1 Биология костной ткани сельскохозяйственной птицы

Скелет птиц, как и других хордовых, представляет собой каркас, несущий конструкцию тела, защищающий органы животных и служащий местом крепления мышечной ткани. В процентном соотношении скелет составляет около 12–13 % от массы тела у кур и около 15 % у гусей. Вопреки видимой легкости костной системы, она обладает свойствами прочности и упругости, обеспечивающейся за счет тонкости и сформированных полостей структурных единиц скелета – костей и их сращением. При этом компактное вещество костей богато солями извести (Борисевич В. Б., 1994; Нохрина К. А., Дроздова Л. И., Никитин А. П., 2020; Вракин В. Ф., Сидорова М. В., 2021; Никонов Н. А., 2022; Plateau O., Foth C., 2020; Orkney A., Bjarnason A., Tronrud B. C. et al., 2021; Serano F. J., Costa-Pérez M., Navalón G., Martín-Serra A., 2020).

Хрящевая ткань – является одной из составляющих кости, как органа. Это упругая и эластичная ткань, покрывающая диафизы длинных костей. Хрящ делят на гиалиновый, эластический и волокнистый. На эмбриональном развитии гиалиновый хрящ представляет собой будущий скелет зародыша. У животных в постэмбриональный период данный вид хрящевой ткани покрывает суставы, образует хрящи ребер, а также представляет собой весь хрящевой скелет в дыхательной системе (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В.,

2022). Волокнистая хрящевая ткань в составе промежуточного вещества содержит коллагеновые волокна с параллельным или перекрещивающимся расположением их пучками. Локализация данного вида хряща – межпозвоночные и некоторые суставные хрящи (Гудин В. А., Лысов В. Ф., Максимов В. И., 2022; Nakki S. S., Bozkurt B. S., Nakki E. E., 2010).

Эластическая хрящевая ткань – в составе промежуточного вещества содержит эластические соединительнотканые волокна, представляющие по расположению тонкую густую сеть. Отличительная особенность данной разновидности хряща – эластичность и желтый цвет. Локализация данной разновидности – надгортанный хрящ с клиновидными отростками, слуховые трубы и ушные раковины и др. (Быков В. Л., 1998; Зеленецкий Н. В., Щипакин М. В., Былинская Д. С., 2022).

По цитологическим и гистологическим характеристикам клетки данного вида соединительной ткани имеют определенную круглую или овальную форму, количество клеточных ядер находится в интервале 1–2, реже больше.

В постэмбриональный период рост хрящевой ткани осуществляется посредством оболочки-надхрящницы, в которой находятся молодые клетки соединительной ткани (аппозиционный рост). Данная оболочка построена из плотной волокнистой соединительной ткани, богатой молодыми соединительно-ткаными клетками. За счет прилегания к зрелому хрящу путем наслаивания образуется хрящ и его промежуточное вещество. Помимо наружного наслаивания хрящ также может расти и изнутри за счет сложного деления клеток хрящевой ткани (Ежов М. Ю., Ежов И. Ю., Кашко А. К. с соавт., 2015; Сулейманов С. М., Павленко О. Б., Курдюков А. А., 2018; Смолин С. Г., 2022).

По общим структурно-функциональным свойствам хрящевая ткань не имеет кровеносных сосудов, способна непрерывно расти, сама по себе является прочной и эластичной и обладает способностью к обратной деформации. При этом имеет сравнительно низкий уровень метаболизма, ее питание осу-

ществляется посредством диффузии через просачивание вышедшей из кровеносных сосудов надхрящницы питательной жидкости в ткань и дальнейшим проникновением ее в хрящевые клетки, тем самым питая ее (Елисеев А. П., Сафонов Н. А., Бойко В. И., 2021).

При достижении животными возрастной зрелости и при возникновении патогенетических процессов и заболеваниях хрящевой ткани за счет отложения в ней известковых солей идет потеря упругости хряща (Скопичев В. Г., Шумилов В. Б., 2022).

Костная ткань – представляет собой разновидность плотной соединительной ткани. По гистоструктуре костная ткань состоит из промежуточного вещества по строению, содержащего соединительнотканые коллагеновые волокна, пропитанные минеральными известковыми солями (Дерхо М. А. с соавт., 2004; Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2022; Fleming R., 2008; Sanchez-Rodriguez E. et al., 2019).

Клетки костной ткани.

1) *Остеогенные клетки* — клетки предшественники остеобластов представляют собой малодифференцированные клетки мезенхимного происхождения. Особая многочисленность данных клеток отмечается в эмбриональном развитии костей у плода. По гистологической структуре представлены светло ядерными отросчатыми клетками с крупными ядрами. В постэмбриональный период данные клетки встречаются в соединительной ткани взрослого организма, где имеют мелкий размер и веретенообразную форму со слабым развитием органелл. Также данные клетки могут встречаться в периферической крови. Дифференцировка в остеобласты представляет собой сложный процесс с индуцирующим воздействием рядом факторов, наиболее изучена группа костных морфогенетических белков (Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А, Котовский Е. Ф. и др., 2016).

2) *Остеобласты* — молодые клетки полигональной формы, имеющие большое количество органелл в цитоплазме, в том числе округлые или овальные ядра. Главная функция этих клеток заключается в синтезе и секреции матрикса (остеоида) кости – межклеточного вещества. Они принимают непосредственное участие в его обызвествлении, регулируя при этом поступление кальция и фосфора как в кость, так и из нее (Mackie E. J., 2003; Rubin J., Rubin C., Jacobs C.R., 2006).

3) *Остеоциты* – зрелые клетки костной ткани с низкой активностью и локализованные в межклеточном веществе, в особых пещерках, имеющих овальную форму, соответствующую форме клеток кости. По особенностям цитологического строения клетки костной ткани имеют овальную форму и многочисленное количество отростков, через которые они соединяются друг с другом. Промежуточное вещество (межклеточное вещество) костной ткани имеет сеть специальных каналов, называемых гаверсовыми, в которые открываются каналы костных телец. Функция данной группы клеток заключается в поддержании стабильности органического и неорганического (минерального) состава кости и в метаболических процессах всего организма (транспорт ионов Ca^{2+} из кости в кровяное русло и обратно) (Артишевский А. А., Леонтьук А. С., Слука Б. А., 1999; Сахно Н. В., Андреева О. Н., Ивлева Н. А. и др., 2018).

4) *Остеокласты* – крупные многоядерные клетки, имеющие гематогенное происхождение (из моноцитов). Остеокласты являются клетками-разрушителями, принимая участие в перестройке и резорбции костной ткани, в сочетании с остеобластами, являющимися остеобразующими клетками. В покое остеокласты имеют большие размеры и округлую или овальную форму. При активации выполнения своих основных функций остеокласты приобретают вытянутую уплощенную форму с щеточной каемкой, состоящую из цитоплазматических выростов, которые как бы являются выводными протоками, обращенными к участку ткани-мишени для проведения процессов костной резорбции, осуществляемых посредством выведения через данную каемку

ряда гидролитических ферментов цитоплазмы (Данилов Р. К., Клишов А. А., Боровая Т. Г., 2004; Гололобов В.Г., Деев Р. В., 2003; Соловьев В. А., Шинкаренко Т. В., 2011; Vonewald L. F., 2006; Teitelbaum S. L., 2007).

Особенность строения кости позволяет питательным веществам из крови поступать в гаверсовы каналы с последующим проникновением из последних в костные каналы, обеспечивая тем самым питание глубоко лежащих структур костной ткани (Лукьяновский В. А., Козлов Н. А., 2001; Конопатов Ю. В., Васильева С. В., 2022).

Окружающая гаверсовы каналы костная масса построена в виде костных пластинок, которые расположены концентрически, так называемая «гаверсова система», а в костях со стороны наружной и внутренней части мозгового канала группа костных пластинок расположена параллельно поверхности кости – данная система имеет название «общая» (Иванов А. А., Войнова О. А., Ксенофонтов Д. А., Полякова Е. П., 2015).

Таким образом, гаверсов канал в совокупности с окружающими его концентрическими костными пластинками называется остеон, являющимся структурной единицей компактного вещества пластинчатой кости.

Что касается губчатой части костной ткани, в ней перекладины также построены из клеток и костных пластинок, но наличие гаверсовых каналов отмечается только в толстых перекладинах.

Таким образом, костная ткань свойственна исключительно типу Хордовые. Главная функция данного вида ткани – обеспечение твердой основы тела позвоночных животных (скелета) за счет прочности и упругости (Issack P. S., Helfet D. L., Lane J. M., 2008; Fukumato S., Martin T. J., 2009).

Кость, как орган, по строению состоит из компактного и губчатого веществ, а также костномозговой полости. Длинные кости состоят из 3 анатомических частей: эпифизы (проксимальный и дистальный) – концы костей; диафиз – средняя часть кости. Периферия кости покрыта надкостницей, за исключением суставов, в которых локализован гиалиновый хрящ. Костномозговая

полость покрыта разновидностью плотной соединительной ткани – эндостом, клетки которого в ходе дифференцировки становятся остеобластами (Хрусталева И. В., Михайлов Н. В., Шнейберг Я. И., 2000).

По строению компактное вещество содержит наружные и внутренние генеральные пластинки, параллельно расположенные со стороны костномозговой полости и периоста. Периост, как и эндост, также является разновидностью плотной соединительной ткани. Медиальная часть компактного вещества состоит из остеонов, вставочных пластинок и циркулярно-параллельных структур (Сельманович Л. А., Мацинович А. А., 2008; Климов А. Ф., Акаевский А. И., 2021).

У птиц количество остеонов в сравнении с млекопитающими ниже, расположены они более беспорядочно и рыхло, при этом у птиц большее количество остеонов расположено на латеральной и медиальной сторонах трубчатых костей. Дорсальная же и плантарная части трубчатых костей имеют меньшее число остеонов. Толщина компактного вещества на протяжении трубчатой кости также отличается от млекопитающих.

В ходе эволюционного процесса скелет птиц приобрел ряд особенностей для осуществления организма к полету. Функциональные особенности птичьих костей своеобразны, что находит отражение в их строении. Кости птиц пневматичны, имеют в некоторых из них наличие воздухоносных полостей, что обеспечивает их легкость (Кудрявец Н. И., Петрукович Т. В., 2018).

Как и в других тканях организма, в костной ткани происходят непрерывные изменения, которые представляют собой сложный комплекс взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов метаболизма и функциональной деятельности, которые объясняются своеобразной жизнью кости и ее участием в большинстве функций скелета и процессах метаболизма организма в целом. Характерные особенности кости – ее высокая реактивность, пластичность и способность к постоянной перестройке (Пичугин Ю. В., Марьин Е. М., Ермолаев В. А. и др., 2022; Хазипов Н. З., Аскарлова А. Н., 2003; Сгибнева Н. В. с

соавт., 2016; Косимов А. А., Ходжанов И. Ю. и др., 2019; Любин Н. А., Дежаткина С. В., Ахметова В. В., 2020; Florencio-Silva R., Sasso G. R., Sasso-Cerri E., Simões M.J., Cerri P.S., 2015; Ansari M., 2019).

2.2 Остеопатологии, встречаемые в промышленном птицеводстве

Нормальное развитие костей имеет решающее значение для домашней птицы. Учитывая быстрый рост цыплят-бройлеров, высокая частота слабости ног и хромоты является распространенной проблемой у молодняка мясной птицы, что затрагивает вопросы экономики и благосостояния птицеводческой отрасли. Заболевания ног, такие как угловая деформация костей и дисхондроплазия большеберцовой кости, стали обычным явлением у бройлеров и связаны с плохим ростом, высоким уровнем падежа, повышенным браком туш и понижением качества на убой (Бессарабов Б. Ф., Мельников И. И., Сушкова Н. К., 2007; Карпуть И. М., Бабина М. П., 2011; Адельгейм Е. Е., 2019; Симонова Л. Н., Симонов Ю. И., 2019).

Согласно данным В. М. Жукова (1990), у цыплят, не достигших 3-х недельного возраста, чаще встречается рахит (6,3 %) и хондродистрофия (6,0 %). С ним согласны И. И. Кочиш, В. И. Смоленский, В. И. Щербатов (2019).

В 1992 г. «Советом по проблемам благополучия продуктивных животных» был представлен отчет, в котором было отмечено, что патологические процессы конечностей у бройлеров разной степени выраженности регистрируются на всех птицеводческих предприятиях, обследование в которых было проведено ветеринарными врачами данных предприятий. Степень тяжести данной патологии варьирует от отсутствия полной способности к передвижению до ограниченности движений к местам источника корма и воды. Группа остеопатологий у сельскохозяйственной птицы, предназначенной для быстрого высо-

копродуктивного выращивания, включает такие заболевания, как дисхондроплазия большеберцовой кости, некроз головки бедренной кости, а также остеодистрофии (Козлова С. В., 2014; Жуков В. М., 2022; Pattison M., 1992).

Было отмечено, что игнорировать данную проблематику нельзя. Экспертами было заявлено, что производители птицеводческой продукции нарушают сельскохозяйственный акт, по которому запрещено причинять боль и мучения продуктивным животным в тех случаях, если существует альтернативная технология выращивания, которая может исключать данные явления (Knowles T. G., Kestin S. C., Haslam S. M., Brown S. N., Green L. E., Butterworth A., Pope S. J., Pfeiffer D., Nicol C. J., 2008).

Специальный метод, предложенный S. C. Kestin et al. (1992), для определения количественной оценки случаев распространения патологий конечностей бройлеров позволил многим ученым и авторам определить масштабы данной проблематики в условиях птицеводства Великобритании. На модельных фермах были зарегистрированы патологические процессы в тазовых конечностях, которые проявлялись изменениям в походке цыплят. У 26 % видимого проявления неблагополучия зарегистрировано не было, однако животные испытывали хронически переносимую боль и дискомфорт. В масштабах соединенного королевства было отмечено, что у 150 млн. бройлеров был низкий уровень благополучия из-за хронической боли. У 24 млн. (4 % от поголовья) цыплят отмечались трудности при передвижении. Около 12 млн. бройлеров по всей стране (2 %) полностью были лишены способности к какому-либо передвижению на ногах, для доступа к кормушкам и поилкам животные могли добраться посредством ползков и при помощи крыльев.

По мнению ряда авторов, порядка 2–4 % птицы имеет тяжелую степень уродств, являющихся предпосылкам их гибели. Больные бройлеры затаптываются в подстилку более сильной и здоровой птицей. Таким образом, эта группа животных без сомнений имеет очень низкий уровень благополучия, страдает

от боли, голода и дегидратации (Никитин И. Н., 2022; Ковалев С. П., Курдеко А. П., 2022; Иванов А. А., 2022).

Нормальное развитие костной ткани у бройлеров мясного типа имеет важное значение, как фактор предотвращения развития остеопатологии. Эндохондриальная оссификация имеет решающее значение в процессах формирования продольного роста и длины костей (Салимов В. А., 2003; Косов А. В., Картамышева Н. В., 2004; Киселев А. И., Ерашевич В. С., Косьяненко С. В., Петрукович Т. В., 2021; Rutten M., Leterrier C., Constantin P., Reiter K. and Bessei W., 2002; Dumont E.R., 2010;).

Нормальное развитие костей очень важно для бройлеров мясного типа. В процессе продольного роста кости эндохондральная оссификация имеет решающее значение для роста и достигаемой длины кости (Xian C. J. et al., 2007).

Во время этого процесса эндохондральные хондроциты медленно подвергаются пролиферации покоящихся хондроцитов пластинки роста, затем дифференцируются в гипертрофированные хондроциты, в конечном итоге хондроциты атрофируются, апоптоз, минерализация и хрящевой матрикс замещаются остеобластами и костным матриксом, соответственно (Xian C. J. et al., 2007; Yan, B., Zhang Z., Jin D., Cai C., et. al., 2016).

Более того, для формирования эндохондральной кости требуется не только молодой участок хрящевой ткани (известный как ростовая пластинка), но и сосудистая инвазия (Loveridge N., et al., 1993; Kozhemyakina E., Lassar A. B., Zelzer E., 2015; Yan B. et. al., 2016).

Исследования, проведенные M. Pines и S. Hurvitz (1991), показали, что у птиц, в отличие от млекопитающих, столбцы хондроцитов гораздо длиннее, а метафизарные кровеносные сосуды глубже проникают в зону роста хряща.

Для роста костей кровеносные сосуды имеют важную роль (Pines M., Hurvitz S., 1991; Fong L. K., et al., 2009; Wuelling M., Vortkamp A., 2011; Yan B. et al., 2016).

По мере роста бройлеров и развития костей, гипертрофированные хондроциты ростовой пластинки большеберцовой кости не могут полностью осуществлять кальцификацию, но большая часть гипертрофированных хондроцитов будет апоптозироваться в терминально дифференцирующихся хондроцитах в гипертрофических областях, которые предшествуют эндохондральному формированию кости (Gibson G., 1998; Rath N. C. et al., 1998).

Апоптозные хондроциты характеризуются ядерным пикнозом и ядерным лизисом клеточной морфологии с неповрежденными клеточными мембранами (Huang S. C. et al., 2018a; Zhang H. et al., 2019a, b).

Большинство случаев апоптоза хондроцитов происходит в ростовой пластинке при чрезмерной механической нагрузке на тазобедренный сустав или усилении нагрузки на всю конечность (Huang S.C. et al., 2017). Как и внутренние органы животного, кости тоже обладают мощными восстановительными функциями. Незначительное количество мертвых хондроцитов может своевременно транспортироваться кровеносными сосудами без депонирования в области ростовой пластинки большеберцовой кости (Duff S. R. I. et al., 1985).

Таким образом, у медленно растущих бройлеров обычно не возникает большеберцовой дисхондроплазии из-за равномерного нарастания мышечной массы и малого количества мертвых хондроцитов.

2.2.1 Рахит

Рахит (от греч. *ράχις* – позвоночник) – хроническое заболевание молодняка птицы с нарушением фосфорно-кальциевого минерального обмена веществ и последующим затрудненным образованием костной ткани. Относится к группе остеодистрофий и регистрируется у молодняка цыплят-бройлеров в возрасте от 2–4 недель. Болезнь приносит существенный экономический ущерб птицеводческим хозяйствам. Чаще всего рахит преобладает и стреми-

тельное развивается у мясных пород и кроссов кур (Riddell C., 1992). Сопутствующим фактором, способствующими развитию этого заболевания, является неправильный баланс рациона по кальцию, фосфору и витамину Д₃, из-за чего в организме происходит нарушение обмена вышеперечисленных веществ (Bradshaw R. H., Kirkden R. D., Broom D. M., 2002).

Одной из причин рахита является дисбаланс соотношения Са и Р. Высокий уровень фосфора и магния в кормовых рационах, также, как и низкий уровень кальция приводят к нарушению минерального обмена с дальнейшим развитием рахита (Whitehead C. S., 2002). Низкий уровень витамина Д способствует появлению рахитических изменений в проксимальных отделах большеберцово-преплюсневых костей. Если в организме птиц отмечается дефицит витамина Д₃, то у птиц возникают поражения, сходные с гипозлементозом кальция (Имангулов Ш. А., Папазян Т. Т., Кавтарашвили А. Ш., 2002).

Наиболее часто регистрируемый субклинический рахит возникает у бройлеров при избыточной концентрации фосфора и недостаточном содержании кальция. S. A. Vaiano et al. (1994) проведены исследования эндохондральных дефектов в костях тазовых конечностей у австралийских бройлеров. Было установлено, что у 50 % обследованной птицы на участках голени и плюсны были выявлены рахитические изменения в возрасте 2 недель. В некоторых стадах родительского поголовья количество случаев было более благополучным и составило 12–16 % от общего числа птиц. При этом поражения не были существенными, чтобы вызвать хромоту или падение на ноги. Тяжелые клинические поражения встречались редко.

Основываясь на патологических поражениях, можно выделить 2 типа рахита. Первый, гипокальциемический, обусловлен низким содержанием кальция в организме, характеризуется накоплением в участках костей пролиферирующих хондроцитов. Второй, гипофасфатемический, связан со снижением концентрации органического фосфора, характеризуется накоплением гипертрофированных хондроцитов в метафизарной зоне большеберцовой кости.

У бройлеров при рахите отмечается изогнутость позвоночного столба и искривление грудины. Возникающие структурные изменения способствуют уменьшению размеров грудной клетки с последующим осложнением в виде компрессии (сдавливания) органов грудной клетки (Картамышева Н. В., 1993; Бессарабов Б. Ф., 2006).

Недостаточное обеспечение рационов витамином Д зависит от ряда факторов, в том числе – это качественный и количественный состав корма и баланс витамина в нем. Так, наиболее распространенными формами витамина Д, которые применяются как антирахитические вещества, являются эргокальциферол (Д₂) и холекальциферол (Д₃). Стоит отметить, что накапливание и использование эргокальциферола организмом птицы происходит очень плохо. Хорошую усвояемость имеет холекальциферол, который зачастую выпускает в комплексе с витамином А (Вальдман А. Р., Сурай П. Ф., Ионов И. А., Сахацкий Н. И., 1993; Каримова Г. А., 2014; Клетикова Л. В. с соавт., 2020).

Большое внимание следует уделять ультрафиолетовым инсоляциям, поскольку ультрафиолетовые лучи способствуют выработке в коже витамина Д₃. При этом действие света должно рассматриваться не только с точки зрения продолжительности, но и интенсивности.

В. И. Петров (2001) установил, что УФ лучи, вырабатываемые лампами ПРК, способствуют увеличению в организме витамина Д, а также нормализации уровня кальция и неорганического фосфора, за счет чего идет более интенсивная минерализация в костях и укрепление костяка в целом. Ультрафиолет оказывает воздействие на стимуляцию деятельности органов кроветворения, усиливает регуляцию кислотно-щелочного равновесия, а также способствует улучшению состояния ретикулогистиоцитарной системы (Нефёдова В. Н., Семенченко С. В., Дегтярь А. С., 2015).

Плохому усвоению кальция, а именно снижению его активности и отложению в костной матрице, способствуют микотоксины (Литусов Н. В., Семухина И. Н., 2008).

Стрессовые факторы, обусловленные нарушением зоотехнологических норм – высокая плотность посадки, нарушение кормового режима, несоблюдение параметров микроклимата и экстремальные температуры, могут оказывать негативное действие на систему иммунитета за счет стимуляции адренокортикостероидов, что косвенно может быть причиной возникновения рахита у птиц (Першин Б. Б., 1994).

Доказано, что при расстройствах пищеварительной трубки, в особенности патологических процессов в слизистых желудка и кишечника, может нарушаться всасываемость витамина Д (Бабарыкин Д. А., 1990).

Предрасполагающими факторами к развитию данной патологии может явиться недостаток в рационах молодняка бройлеров белков, жиров, углеводов, витаминов А, Е, С и изменения микроэлементного состава в организме по цинку, меди, кобальту железу, марганцу и др. (Позднякова Л. В., 2014).

В зависимости от степени тяжести заболевания, клиническая картина может варьироваться. Так, у цыплят в возрасте с 12–14 дней отмечается потеря аппетита, вследствие чего происходит задержка роста и общая слабость организма. У птиц отмечается размягчение клюва и костей, иногда с их искривлением, чаще всего патологические процессы отмечаются в килевой кости. Редко регистрируются изменения пигментации и образования пера. При отсутствии своевременных лечебно-профилактических мероприятий у птиц отмечается выраженная слабость конечностей и катаральное воспаление тонкого отдела кишечника. При тяжелой форме рахита передвижение кур становится практически невозможным, так как бройлеры не могут стоять на ногах и перемещаются за счет опущенных крыльев (Клетикова Л. В., Маннова М. С., Якименко Н. Н. и др., 2020; Репко Е. В., 2021).

Тяжесть рахита зависит не только от дефицита витамина Д, немаловажную роль играет недостаточность солей кальция и фосфора (Помещиков И. А., 2014).

У кур-несушек, больных рахитом, отмечаются трудности при передвижении и слабость конечностей. В запущенных стадиях рахита куры беспомощно лежат с вытянутыми конечностями с последующей гибелью (Нуралиев Е. Р., Кочиш И. И., 2017).

В некоторых случаях у несушек идет поражение отдельных участков скелета, а также искривление грудной кости и ребер, тем самым уменьшается глубина и длина грудной клетки. При яйцекладке нарушается регуляция сноска яиц, и нередко отложенные яйца имеют признаки нарушения формирования скорлупы, либо полное ее отсутствие. Зачастую (около 40 % случаев) после снесения нескольких яиц у несушек возникает слабость и скованность движений (Лимаренко А. А., Дубов И. С., Таймасуков А. А. и др., 2005).

При вскрытии птицы, павшей или болеющей рахитом, визуализируются признаки поражения костной ткани. Так, у птиц отмечаются патологические изменения в грудных и седалищных костях скелета. Между грудной костью и позвонками отмечаются участки образовавшейся хрящевой ткани, при этом хрящевая зона часто отграничена от костной гиперемированной капиллярной зоной. У рахитических костей повышается порозность и расширение гаверсовых каналов.

Очень часто у сельскохозяйственной птицы килевая кость приобретает форму английской буквы «S». Искривление костей объясняется механическим напряжением мускулатуры. Происходит общее недоразвитие всех костей у птиц и их непропорциональность относительно всего скелета (Иванов А. А., Ильященко А. Н., 2011).

Диагностика рахита основана на изучении клинической картины и патологоанатомических признаков. Кроме того, необходимо проводить анализ кормовых рационов с целью определения в них баланса кальция, фосфора и витамина Д. При лабораторной диагностике необходимо обращать внимания на уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также количество кальция и неорганического фосфора (Чернышова Л. В., 2007).

2.2.2 Остеодистрофия

Остеодистрофия представляет собой хроническое метаболическое заболевание, связанное с дефицитом остеотропных элементов – кальция и фосфора, а также витамина Д. Данное заболевание имеет свое проявление в костной системе у птиц, вызывая функциональные и структурные изменения костей (нарушение процессов оссификации). У молодняка заболевание проявляется рахитом, у взрослой птицы остеодистрофия может иметь различные формы, такие как остеопороз, остеомалация, фиброзная костная дистрофия, гиповитаминоз Д (Ткаченко Т. Е., 2002; Пичугин Ю. В., Ермолаев В. А., Марьин Е. М., 2019; Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2022).

Основными причинами патологии является ряд факторов, к которым относят дефицит белка, микро- и макроэлементов, витаминов групп А, Д, Е, нехватка солей кальция и фосфора, недостаточность солнечных инсоляций, нарушение санитарных норм при содержании птицы (Шауки А. М., 1991; Мищенко В. А., Гетманский О. И., Павлов Д. К. и др., 2001; Полозюк О. Н., Лысухо А. С., Лысухо Т. Н., 2002).

Поступление остеотропных элементов и витаминов в организм животных должно осуществляться через корма. В растительных компонентах кормового рациона почти всегда наблюдается дефицит фосфора, часто идет нехватка кальция, серы и магния (Бурдилов А. Л., Соколов В. В., 2011; Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2015).

В производственных условиях выращивания поголовья родительского стада не всегда соблюдаются зоотехнологические нормы и руководства по содержанию и выращиванию. При антисанитарном выращивании с высокой скученностью, плохим освещением, вентиляцией, а также отклонением от референсных значений других параметров микроклимата проблемы остеодистрофий могут усугубиться. Данная патология может развиваться при высоком содержании углекислого газа, аммиака, сероводорода и примесей пыли в воздухе

птицеводческого комплекса (Тучемский Л. И., 1999; Салимов В. А., 2010; Бесарабов Б. Ф., Кочиш И. И., Киселева А. Л., Клеткина Л. В., 2015).

Дефицит в организме солей кальция и фосфора с нарушением их метаболизма приводит недостаточной минерализации трубчатых костей молодых цыплят, что влечет за собой рахит. При дефиците минеральных веществ у взрослой птицы происходит обеднение кальция, фосфора и других остеотропных элементов в костной ткани, вследствие чего идет развитие различных форм остеодистрофий (Борисевич В. Б., Мельникова Н. Н., Кудрявченко А. В., 1991; Ван А. В., 1997; Siegel P. V. et al., 2019).

Чаще всего деминерализация идет в костях, которые не имеют опорного значения. Остеодистрофия при таком процессе имеет проявление остеомаляции (размягчение костей), а также остеопороза и фиброзной остеодистрофии. При данных патологических процессах в костях наблюдаются изменения их физических свойств, костная ткань становится более хрупкой, тонкой и имеет повышенную степень ломкости, в некоторых местах можно заметить очаги бугристости, которые обусловлены разрастанием фиброзной ткани. Кости, имеющие вышеуказанные физические свойства, становятся деформируемыми (искривляются) за счет тяжести массы тела, а также мышечных сокращений и физических нагрузок. Цыплята-бройлеры испытывают при этом боль, которая связана со сдавливанием нервных окончаний.

При обеднении рационов солями кальция и недостаточным его поступлением в организм птицы идет нарушение кислотно-щелочного равновесия с дальнейшим развитием ацидоза, обусловленного ионами фосфорной кислоты (H_3PO_4^-). Для поддержания рН среды идет расход большого количества кальция, депонируемого в костной ткани, из-за этого наступают процессы деминерализации костной ткани. При этом низкий уровень данного элемента как общего, так и в форме ионов, сопровождается снижением скорости свертывания крови и увеличением порозности кровеносных сосудов, что сопровождается

кровоизлияниями и отеками. Как следствие вышеуказанного процесса наступает торможение нервно-мышечной системы с дальнейшей ее повышенной возбудимостью, что приводит к тетаническим судорогам и снижению тонуса мускулатуры. Стоит отметить, что ацидозная форма данного заболевания может наступать при избытке поступления в организм фосфора и кислых кормов в рационе. При избытке кальция и недостатке фосфора у цыплят-бройлеров возникает алкалозная форма остеодистрофии и рахита. Так за счет ионов Ca^{2+} идет значительное повышение резервной щелочности организма, на нейтрализацию которой идет фосфор, депонируемый в костной ткани, что также влечет за собой деминерализацию костной ткани (Дегтярев В. П., Дегтярев И. В., 2004).

Недостаточное поступление в организм различных форм витамина Д (эргокальциферол – Д₂, содержащийся в растениях; холекальциферол – Д₃, синтезируемый в эпидермисе коже под действием ультрафиолетовых лучей), ведет к ослаблению окислительно-восстановительных реакций, а также нарушениям процессов тканевого дыхания и углеводного метаболизма, что может приводить к расстройству минерального обмена. Так, нарушения, происходящие в цикле трикарбоновых кислот, могут вызывать ацидоз с избыточным накоплением в организме недоокисленных продуктов. При таком состоянии происходит усиленная выработка паращитовидными железами – паратормона, идет увеличение лимонной кислоты, что может еще больше усугублять ациidotическое состояние организма. Так, в реакциях нейтрализации кислот кальций образует с последними водорастворимые соединения, выводящиеся из организма. Гиповитаминоз Д сопровождается нарушением процессов синтеза кальцийсвязывающего белка, за счет которого идет усвоение и транспорт кальция в кишечнике. Паратормон, в свою очередь, снижает реабсорбцию солей фосфорных кислот в почечных канальцах и их выведение с мочой (Георгиевский В. И., Полякова Е. П., Хазин Д. А. и др., 1990).

Анализируя изменения клинического состояния при данной патологии, стоит отметить, что остеодистрофия протекает хронически. Так, у сельскохозяйственной птицы, в особенности цыплят и индюшат, отмечаются признаки, схожие при других костных патологиях, а именно взъерошенность оперения, с опусканием крыльев, снижение аппетита, либо его извращение. Реже у больной птицы регистрируются случаи вздутия зоба, атонии мышечного желудка и поноса, при более поздних стадиях данного заболевания у птиц появляются патологические признаки в тазовых конечностях, сопровождаемые падением на ноги, хромотой, трудностями при передвижении с приседанием на ноги, птица встает с трудом, в предлетальных случаях могут отмечаться тремор и судороги в тазовых конечностях (Васильев М. Ф., Воронин Е. С. Дугин Г. Л., Ковалев С. П., 2003).

У яичных кроссов бройлеров, а также индеек отмечается снижение яйценоскости, истончение и хрупкость яичной скорлупы вплоть до просвета содержимого яйца. На поздних стадиях заболевания яйца могут выходить до полного отсутствия на них скорлупы, а при отсутствии лечебных мероприятий кладка яйца прекращается на 45 день. При острой гипокальциемии в период формирования яичной скорлупы несушки порой не могут стоять на ногах. После снесения яйца птица может встать и спокойно передвигаться, однако у нее отмечается вялость, скованность движений, истощение, а также симптоматика поражений желудочно-кишечного тракта. Если не проводить лечение, на поздних стадиях происходит усиленное размягчение костей с их порозностью, мягкой консистенцией и ломкостью (Жуков В. М., 1990).

Клиническая картина при рахите молодняка представлена искривлением конечностей и пальцев на них с утолщением на их костях эпифизов, наблюдается вздутие костей черепа и их мягкая консистенция, голова становится непропорциональной туловищу, иногда регистрируется прогибание грудной клетки из-за длительного лежания, а на ребрах появляются «рахитические четки» (Щербаков Г. Г., Данилевская Н. В., Старченков С. В., 2022).

2.2.3 Дисхондроплазия бройлеров

Дисхондроплазия – трудноизлечимое метаболическое заболевание у быстрорастущей и высокопродуктивной сельскохозяйственной птицы, чаще у цыплят-бройлеров и индеек мясных пород и кроссов. Заболевание по-другому называется «слабость ног», представляет собой деформацию костей тазовых конечностей, характеризуемых нарушением их развития, угловыми и ротационными деформациями, а также деформацией скакательного сустава, вследствие чего, как осложнение, возникают патологические изменения мягких тканей. Чаще всего данная патология распространяется на большеберцовую кость тазового пояса сельскохозяйственной птицы (Самигулина С. И., Дроздова Л. И., Никитин А. П., 2020; Lynch M. et al., 1992; Pines M. et al., 1998; Julian, R. J., 2005; Жуков В. М., 2022).

Данная проблема влечет за собой большие экономические потери как в условиях промышленного мясного птицеводства, так и в условиях крестьянско-фермерских и личных подсобных хозяйств. Так, в общем поголовье количество птиц со слабостью ног может достигать 30–40 % (Whitehead C. S., Farquharson C., Rennie J. S., McCormack, H. A., 1994).

У животных возникает слабость в ногах, снижение двигательной активности и затруднения при ходьбе, в худших случаях у птиц могут возникать переломы. Данное клиническое проявление влечет за собой снижение производственных показателей продуктивности птицы, может приводить к истощению и гибели (Genin O., Hasdai A., Shinder D., Pines M., 2012; Groves P. J. and Muir W.I., 2017).

Отечественными учеными мало изучена данная патология. Большая часть исследований проводилась европейскими и американскими учеными. Но несмотря на широкомасштабные исследования, данная проблематика, ее этиология и патогенез до сих пор конкретно не выяснены (Pelicia K.I. et al., 2012).

Важнейшим клеточным элементом формирования эндохондральной кости в трубчатых костях птиц являются хондроциты ростовой пластинки гиалинового хряща, проходящие определенные стадии формирования. При гистологической оценке костной ткани сельскохозяйственных птиц с синдромом дисхондроплазии отмечаются изогенные группы хондроцитов с вакуолями в цитоплазме в поверхностной зоне хряща большеберцовых костей, также в ядрах таких хондроцитов выявляются сульфатированные гликозаминогликаны (Farquharson C., Whitehead, C. C., 1995; Li P. F. et al., 2015). Что касается глубоких слоев поверхностной зоны, то в них вакуолизованное количество хондроцитов в разы увеличено. Зона пролиферации в поверхностных слоях представляет собой образование из максимально уплощенных хондроцитов, при направлении вглубь хряща хондроциты приобретают овальную форму, из-за чего границы с зоной пролиферации отсутствуют. Таким образом, зона хряща диффузно утолщена, имеет опущение в диафиз в виде широкого тяжа, видны также участки бессосудистой хрящевой ткани. (Rath N. C. et al., 2007; Жуков В. М., 2022).

Другими словами, при дисхондроплазии возникают пробки неваккуляризованного хряща (бессосудистого), который лежит под пластинкой роста кости. Он состоит из скопления регипертрофических хондроцитов, размеры при этом могут варьировать от небольшого очагового скопления в конкретной части костной пластинки до значительного крупного очага, который может занимать всю ширину ростовой пластинки и распространяться на глубину более 1 см (Huang S. et al., 2017, 2018).

Таким образом, на клеточном уровне дисхондроплазия обусловлена нарушением процесса дифференцировки хондроцитов и накоплением регипертрофических хондроцитов (Huang S. C., Zhang L. H., Zhang J. L., et al., 2018; Fan R., Liu K., Zhou Z., 2021).

Основной причиной возникновения дисхондроплазии может быть ряд факторов, связанных с кормлением (Волкова М. В., Исаенков Е. А., Тимофе-

ева Г. С., Козлов А. Б., Фисенко М. П., 2008). Так, современные кормовые рационы зачастую ограничены по необходимому содержанию ряда макро- и микроэлементов и витаминов.

Jr. H. M. Edwards и Jr. J. R. Veltmann (1983) было представлено, что соотношение таких элементов, как кальций и фосфор, а именно смещение данного соотношения в сторону фосфора может спровоцировать проявление синдрома дисхондроплазии. Но в то же время оптимизация одного лишь соотношения этих элементов не может однозначно профилактировать заболевание (Wepruk J., Church S., 2003).

Такие ученые, как C. Riddel, D. A. Pass (1987), установили, что цыплята, кормление которых осуществлялось рационами с высоким содержанием фосфора, имели высокую степень утолщения ростовых пластинок в большеберцовых костях в 14-ти дневном возрасте.

В то же время проводимые в последнее время в медицине исследования показали, что для поддержания структуры органического матрикса костной ткани необходимым и важнейшим элементом является кремний, относящийся к остеогенным микронутриентам, принимающим непосредственное участие в механизмах роста и репарации остеоцитов (Ерисанова О. Е., 2011; Подобед Л. И., 2014; Jugdaohsingh R., Calomme M. R., Robinson K., et al., 2008; Price Ch. T., Langford J. R., Liporace F. A., 2012). Его максимальная концентрация находится внутри активных клеток кости – цитоплазме остеобластов (в митохондриях), участвующих в образовании межклеточного вещества и локализованных в области активного роста молодых костей. Формирование костной ткани зависит от активности остеобластов, которые синтезируют органический матрикс и модифицируют процессы кальцификации. На стадии формирования костной ткани концентрация соединений кремния оказывается в 25 раз выше, чем в прилегающих областях, уменьшаясь по мере повышения степени минерализации костного матрикса (в молодом возрасте при активном росте и формировании костей кремний повышает скорость кальцификации в 1,5 раза, улучшая

включение кальция в костную ткань). Тогда как его недостаток приводит к тому, что кальций, вытесняя из суставов синовиальную жидкость, оседает в них в виде солей, являясь одной из причин артрозов (Семененко М. П., Антипов В. А., 2006; Тяпкина Е. В. Семененко., М. П., Кузьминова Е. В., 2015).

При ремоделировании костной ткани (переломах) основная функция кремния сводится к улучшению минерализации вновь образованного матрикса. При этом его концентрация в месте перелома костей уже на 2–10 сутки формирования новообразованной костной ткани, заполняющей дефект между отломками, увеличивается в 50 раз. Причем кремний оказывает существенное влияние на матрикс костной ткани независимо от витамина Д.

Доказано, что на фоне дефицита поступления кремния в организм даже при нормальном содержании в рационе кальция и фосфора может формироваться типичный рахит и остеомаляция (Захарчук Н. О., Зеленская Л. А., 2018; Manchon A., Alkraisat M. et al., 2015; Van S., Van H. et al., 2017).

Связанный кремний обнаружен и в другом важнейшем биополимере соединительной ткани – коллагене, где он играет фундаментальную роль в поперечно-связывающем механизме формирования коллагена, способствуя развитию архитектуры фиброзных элементов соединительной ткани, и вносит вклад в их структурную целостность, обеспечивая упругость и эластичность (Колесников М. П., 2001; Мансурова Л. А., Федчишин О. В., Трофимов В. В., Зеленина Т. Г., Смолянок Л. Е., 2009; Wang X., Schröder H. C., Wiens M., Ushijima H., Müller W. E. G., 2012).

Помимо сопряжённой кальциево-фосфорной недостаточности дефицит кремния стимулирует развитие ряда гипомикроэлементозов. Особенно это заметно при проявлении недостаточности микроэлементов железа, марганца, кобальта. К тому же считается, что всасывание микро- и макроэлементов в кровь из желудочно-кишечного тракта подконтрольно наличию доступного кремния в составе корма. 75 из 100 химических элементов корма могут всасываться

только в сопряжённом взаимодействии с кремнием (Мансурова Л. А., Федчишин О. В., Трофимов В. В., Зеленина Т. Г., Смолянок Л. Е., 2009; Подобед Л. И., Мальцев, А. Б., Полубояров Д. В., 2012; Скрипникова И. А., Гурьев А. В., 2014).

Оценивая значимость холекальциферола при дисхондроплазии, Н. М. Jr. Edwards (1990) отмечает, что пищевые добавки с 1,25-дигидроксиохолекальциферолом могут снижать частоту возникновения большеберцовой дисхондроплазии. J. S. Rennie et. al. (1993), используя гистологические методы для точной диагностики данного заболевания, доказали, что 1,25-D может полностью его предотвратить, тогда как увеличение количества холекальциферола в рационе выше нормы не влияет на частоту случаев дисхондроплазии. С ними согласны и другие авторы (Люддышев В. А., Люддышев А. В., 2010).

Органическим веществом, способным влиять на дисхондроплазию, является аскорбиновая кислота. Было установлено, что кормовые добавки, содержащие только аскорбиновую кислоту, не оказывают влияния на дисхондроплазию. Но введение в рацион аскорбинки с низким содержанием 1,25-D привело к устранению данной патологии. Это говорит о том, что витамин С может действовать синергически вместе с 1,25-D. Но при этом возможные синергические эффекты аскорбиновой кислоты с другими метаболитами холекальциферола выявлены не были (Leach R. M., Burdette J. H., 1985; Whitehead C. C. et al., 1994).

На тазовые конечности птицы оказывает влияние интенсивный рост цыплят-бройлеров и их большие привесы. В птицеводстве куры мясного типа являются быстрорастущей породой сельскохозяйственной птицы. Среди них на сегодняшний день распространены кроссами являются бройлеры Arbor Acres и КОББ-500, живая масса которых может достигать 3000 г в 42-м возрасте (Praul C. A. et al., 2000; Pelicia K. et al., 2012; Huang S. C. et al., 2018a).

Для достижения такой массы тела птица должна получать высокоуглеводные и высокобелковые корма для интенсивного набора мышечной массы. Чрезмерное увеличение массы цыплят-бройлеров в основном отражается на увеличении грудных мышц. Так, массивность и большой вес данной группы

мышц приводит к тому, что центр тяжести цыпленка смещается в сторону передней части туловища, за счет чего идет изменение биомеханики костей ног бройлеров (Zhang M. et al., 2017; Huang S.C. et al., 2018a).

Исследования, проведенные S. C. Huang et al. (2017), на крысах показали, что механическая сила, воздействующая на хондроциты, способна вызывать патологические изменения, подобные остеоартриту, а также апоптоз хондроцитов. Таким образом, можно утверждать, что скорость роста массы тела цыплят-бройлеров играет важнейшую роль в заболевании конечностей (Gibson G. J. et al., 1998).

2.2.4 Некроз головки бедренной кости

Некроз головки бедренной кости является патологией в костях тазового пояса, а именно бедренной кости и тазобедренного сустава, и связано с нарушением кровоснабжения головки бедренной кости. Данное заболевание относится к группе остеохондропатологий и приносит существенный урон птицеводческой отрасли, в частности здоровью и благополучию родительского стада (Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К., 2017; Knowles T. G. et al., 2008; Olkowski A.A. et al., 2011; Dinev I., 2012).

Впервые об этом заболевании было сообщено в 1926 г (McNamee P. T., Smith J. A., 2000), которое характеризуется отделением эпифизов от суставного хряща, либо остеомиелитом (Emslie K. R., Ozanne N. R., Nade S. M. L. 1983).

Гистологически можно наблюдать апоптоз хондроцитов в пластинке роста головки бедренной кости. Наиболее часто данная патология распространена у цыплят-бройлеров мясного направления, поэтому можно предположить, что апоптоз хондроцитов играет значительную роль в патогенезе у кур (Durairaj V. et al., 2009; Jones L. C., Allen M. R., 2011). Однако роль апоптоза хондроцитов в этиологии у современных бройлеров до конца не изучена

(McNamee P. T., Smyth J. A., 2000; Packialakshmi B., Liyanage R., Lay J., Okimoto Jr. R., Rath N., 2015).

Хондроцит является одной из основных клеток, которые образуют пластинки роста и суставной хрящ. Поскольку в хряще отсутствует иннервация и кровоснабжение, хондроциты получают питание и кислород путем осмоса и имеют высокую чувствительность к внеклеточной среде.

Нехватка кислорода во внеклеточной среде приводит к гипоксии, оксидативному стрессу и в дальнейшем к апоптозу клеток. Также недостаток питательных веществ в хондроцитах тоже может способствовать апоптозу. Апоптоз, или запрограммированная смерть клеток, строго контролируется многими сигнальными путями (Wideman R. F., 2012; 2013).

Существует версия возникновения данного заболевания, обусловленного микотоксинами, которые ухудшают минеральное использование веществ рациона. При этом у бройлеров к 20-му дню жизни отмечается замедление роста, депигментация кожи, взъерошенность пера, падение на ноги, хромота, энтерит. Суставы конечностей увеличиваются в объеме, кости размягчаются. К 4-недельному возрасту выражена деформация бедренной кости. На 5-й неделе жизни сохраняются только дефекты скелета. Падеж достигает 15 % (Wideman R. F. et al., 2012).

Остеомиелит представляет собой гнойно-некротический процесс в костях и костном мозге, затрагивая при этом мягкие ткани (Griffiths G. L., Norkinson W. L. Lloid J., 1984).

Этиологическим фактором остеомиелита является золотистый стафилококк – *Staphylococcus aureus*. Остеомиелит с проявлением остеонекроза головки бедренной кости был зарегистрирован у бройлеров на территории Российской Федерации и различных стран мира, в том числе европейских стран, США, Австралии и Канады (Дорофеева С. Г., Луговая И. С., 2019; Wideman R. F., Namal K. R., Stark J. M., 2012; Wideman R. F., Al-Rubaye A., Kwon Y. M., 2015).

Канадскими учеными было установлено, что деформации длинных трубчатых костей являлась основной причиной хромоты, тогда как артрит и остеомиелит был зарегистрирован у 10 % животных с характерными признаками, данные регистрировались на мясных кроссах бройлеров в период последней недели перед убоем (Riddell C., 1997).

Кроме того, по данным британских ученых, было установлено, что остеомиелит обычно диагностировался у птиц с хромотой (Thorp V. H. et al., 1993); Thorp V. H., Waddington D., 1997).

По данным I. Rojas-Núñez, A. F. Moore, A.G. Lorenzoni (2020), бактериальный остеомиелит регистрировался в Австралии и США у индеек, где наиболее частым изолятом являлся возбудитель *S. aureus*. Исследованиями по изучению остеомиелита, связанного с золотистым стафилококком у родительского стада самцов бройлеров во Франции, занимался R. F. Wideman, et al., 2013, 2016.

A. A. K. Al-Rubaye et al. (2017) утверждают, что распространенность хромоты, вызванной бактериальным хондронекрозом с остеомиелитом у цыплят-бройлеров может достигать около 50 %, а смертность поголовья родительского стада может превышать более 5 %.

В конце прошлого века изучалась распространенность возбудителей бактериального остеомиелита с остеомиелитом в Великобритании и Северной Ирландии (Thorp V. H. et al., 1993; McNamee P. T., 1998). В ходе исследований были изолированы бактерии из проксимального эпифиза бедренной кости с пораженными участками, указывающими на наличие бактериального хондронекроза с остеомиелитом. Из пораженных образцов были выделены коагулазоположительные стафилококки в количестве 22,2 %, коагулазонегативные стафилококки в количестве 11,1 %, также были выделены возбудители кишечной палочки *E. Coli* и другие смешанные культуры в количестве 13,3 %.

В западной Канаде С. Riddell (1997) отмечено, что основной бактерией, выделяемой у кур с артритом, тендинитом, остеомиелитом является

Staphylococcus spp. Также им было отмечено, что рост распространения скелетно-мышечной инфекции может связан с кишечной палочкой.

Тенденцию, выявленную С. Riddell (1997), относительно увеличения числа проблем с опорно-двигательным аппаратом, связанных с инфекциями, вызванными кишечной палочкой, среди бройлеров в Западной Канаде подтверждают результаты крупномасштабных исследований по заболеваемости некрозом головки бедренной кости, проведенные I. Dinev (2009, 2012). В предыдущей работе, учитывая отсутствие попыток воспроизвести заболевание с помощью выделенных штаммов *E. Coli*, авторы вряд ли могли задуматься над тем, было ли участие инфекционного агента первичной причиной или вторичным событием в случаях некроза головки бедренной кости.

На самом деле гипотезы могли быть верными, так как в одной части случаев некроза головки бедренной кости (25 %) бактериологические результаты были отрицательными, а гистологически был выявлен только остеохондроз, а не остеомиелит. Данные результаты являются близкими к точке зрения авторов, которые предполагают, что большинство нарушений в скелете, вызывающих хромоту, связаны с нарушением роста трубчатых костей, частыми поражениями ростовой пластинки или проявляющимися костными деформациями (Poulos P. W. et al., 1978).

В 75 % случаев некроза головки бедренной кости имелось наличие остеомиелитических поражений с наличием инфекционного агента (в основном кишечной палочки), что является серьезной предпосылкой для предположения инфекционной этиологии. Считается, что инфекция может распространяться через кровоток, дыхательные пути либо пищеварительный тракт. Дополнительно это подтверждается сопутствующими признаками колисептицемии (полисерозит, целлюлит) с некрозом головки бедренной кости и остеомиелитом.

R. J. Julian (1985) утверждает, что остеомиелит является наиболее частой причиной некроза длинных костей у кур и индеек. Помимо мнения о том, что дисхондропластические поражения могут играть роль ядра бактериального

некроза и остеомиелита, было также отмечено, что рахит играет предрасполагающую роль в этом отношении, так у половины птиц, страдающих переломами, имелись признаки рахита (Dinev I., 2009). В последнем отчете у бройлеров не было обнаружено ни одного случая остеомиелита без сопутствующего некроза головки бедренной кости. Существенным отличием выявленных случаев остеомиелита у цыплят-бройлеров от описанных на сегодняшний день являлась бактериальная этиология. Так, более чем у 90 % бактериологически исследованных образцов с признаками некроза головки бедренной кости, связанных с остеомиелитом, была выделена кишечная палочка. Данный этиологический признак отличался от рассмотренных приведенных фактов, согласно которым причина остеомиелита и некроза головки бедренной кости у бройлеров была связана с золотистым стафилококком (McNamee P. T., Smyth J. A., 2000; Wideman R. F., Al-Rubaye A., Reynolds D., et al., 2014).

На основании этих данных можно сделать краткий вывод, что у цыплят-бройлеров *E. coli* играла основную роль в этиогенезе остеомиелита и некроза головки бедренной кости, в отличие от растущей птицы родительского стада, у которых этиогенетическим фактором был *S. aureus*. Это не могло объяснить различия в средстве к любому агенту в соответствующей категории домашней птицы. Основываясь на полученных данных, была выдвинута гипотеза о том, что *S. aureus* не всегда является распространенным бактериальным агентом, который обнаруживается при инфекциях костной ткани коммерческого поголовья цыплят-бройлеров, как утверждали многие авторы.

Возраст, при котором у цыплят наблюдались поражения, составлял около 35 дней и был связан с интенсивным ростом мышечной массы к данному периоду. Поэтому интенсивное увеличение и набор массы тела цыплят может свидетельствовать о прогнозе вышеуказанных повреждений (Alrubaye A. A. K., Ekesi N. S., Hasan A., Koltes D. A., Wideman R. F. Jr., Rhoads D. D., 2020).

Таким образом, анализируя исследования зарубежных авторов, можно говорить, что некроз головки бедренной кости у кур связан поражением метафиза, головки бедренной кости, проксимальной пластинки роста бедра и сустава. Данное заболевание чаще всего было вызвано остеомиелитом, который связан с возбудителем *E. coli*.

2.3 Фармакотерапия и фармакопрофилактика остеопатологий у сельскохозяйственной птицы

Хромота у цыплят-бройлеров является основной проблемой благополучия, поскольку считается болезненной. Снижение роста и выбраковка птицы с патологиями конечностей влияет на рентабельность фермы. Выявление факторов риска, связанных с хромотой (таких как патологические состояния, связанные с отбраковкой при патологоанатомическом осмотре), может стать важным инструментом для оценки благополучия стада (Малышев М. А., Брылин А. П., 2006; Bassler A. W. et al., 2013).

На российском и мировом рынке имеется значительный ассортимент различных кормовых добавок, активных веществ и фармацевтических субстанций, направленных на профилактическую коррекцию нарушений метаболизма минеральных веществ у сельскохозяйственных животных и птицы. Как было отмечено в предыдущем разделе данного обзора, дефицит в рационах кальция, фосфора и других остеотропных макро- и микроэлементов является пусковым звеном остеопатологии. Современными ученым регулярно проводятся исследования по разработке различных средств профилактики, терапевтических средств лечения и других ветеринарных мероприятий, способных предотвращать развитие патологий костной системы у сельскохозяйственных животных и птицы (Имангулов Ш., 2003; Малышев М. А., Брылин А. П., 2006).

Однако на рынке лекарственных средств для ветеринарного применения не имеется препаратов, которые могут не только восполнять гомеостаз минеральной составляющей организма, но и обладать выраженным фармакологическим действием, направленным на нормализацию процессов остеогенеза.

За последние 20 лет ученым из области ветеринарии и зоотехнии проводились широкие исследования по разработке и изучению кремнийсодержащих соединений, а также разработанных на их основе премиксов и кормовых добавок. Адекватная обеспеченность организма птицы кальцием, фосфором и витамином Д является важным условием целостности костной ткани, но не компенсирует всех ее нутрициальных потребностей (Fritts C. A., Waldroup P. W., 2003; Atencio A., Edwards Jr. H. M., Pesti G., 2006).

Л. И. Подобед (2014) утверждает, что кремний, являясь жизненно важным неорганическим элементом, обладает выраженным действием на костную ткань. Его результаты, полученные в ходе исследований, также подтверждаются и другими экспериментальными данными, проводимыми в гуманной и ветеринарной медицине (Семененко М. П., Антипов В. А., 2004; Скрипникова И. А., Гурьев А. В., 2014; Дрогалев А. А., 2017).

Таковыми учеными, как М. П. Семененко, В. А. Антипов, Л. А. Матюшевский, А. С. Фонтанецкий, Е. В. Тяпкина (2009), установлена эффективность применения в животноводстве бентонитов для коррекции нарушений минерального обмена у сельскохозяйственных животных. В особенности у птиц отмечается стабилизация постоянства содержания остеотропных минералов, в частности кремния в организме. Бентониты способствуют увеличению кремния в сыворотке крови у цыплят-бройлеров 40-дневного возраста на 22,0–34,9 % в зависимости от получаемой дозы.

На основе бентонита и других минеральных соединений разработана комплексная кормовая добавка остеомин, содержащая в своем составе бентонит кормовой – 38,1 %, монокальцийфосфат – 28,6 %, мел кормовой – 19 %, автолизат дрожжей – 14,3 %. Установлено, что применение данной добавки у

лактующих коров стабилизирует фосфорно-кальциевое отношение за счет увеличения уровня кальция на 19,9 %, фосфора – на 14,3 %. Терапевтическое применение добавки остеомина в дозе 1,5 % к рациону стимулирует минеральный обмен, нормализуя фосфорно-кальциевое соотношение до 1/1,6, увеличивая показатель кальция в крови на 21,5 % и снижая уровень фосфора на 47,2 %. Под действием добавки происходит повышение минерализации костей скелета за счет увеличения структурной плотности костной ткани на 48 % (Суворов Б. В., Савинков А. В., Лаптева Е.И., 2017; Лаптева Е. И., 2020).

В. Н. Минченко с соавт. (2018) также считают, что для ускорения роста костей и интенсивных процессов кальцификации, а также повышения минеральной плотности и объема трубчатых костей животных и птицы необходимо вводить в рацион кормовые добавки Ковелос-сорб (доза 0,14 г/кг массы тела), которая содержит в своем составе аморфный диоксид кремния со специальной пористой структурой, а также Экостимул-2 (1 г/кг массы тела), содержащей в своем составе природный флавоноид дигидрокверцетин.

Отмечено, что одновременное введение данных добавок в рацион оказывает положительное влияние на гравиметрические показатели бедренной кости. Так, у цыплят-бройлеров, получавших данные добавки, было отмечено увеличение прироста массы бедренной кости на 5,9 %, увеличение длины бедренной кости на 11,82 %, ширины и толщины диафизов бедренной кости до 7,14 % и обхвата суставного блока на 1,27 %. Выявлено влияние на увеличение уровня кальция до 14,4 % и фосфора до 7,3 % в трубчатых костях тазовых конечностей. Также отмечалось интенсивное образование остеонов и, следовательно, рост кости в толщину.

Установлено, что в возрасте 38 суток у цыплят под действием данных добавок увеличивается диаметр больших, средних и малых остеонов на 6,92, 0,36 и 14,37 % соответственно. Диаметр гаверсовых каналов больших, средних и малых остеонов цыплят бройлеров в возрасте 38 суток был выше на 17,19, 23,44 и 45,99 % соответственно. Интенсивный рост количества остеонов был

выше на 47,61%. В возрасте 38 суток у цыплят отмечалось увеличение уровня остеоцитов в больших, средних и малых остеонах на 19,44, 19,74 и 9,84%. Также отмечалось увеличение толщины периоста бедренных костей на 56,57%. Все показатели сравнивали со значениями, полученными в группе цыплят, которые не получали добавки Ковелос-сорб и Экостимул (Минченко В. Н., Донских П. П., Штомпель А. Е., Бас Е. С., 2018).

С. В. Еременым (2016) проведены исследования по изучению влияния кормовой кремнийсодержащей добавки НаБиКат на обмен веществ и резистентность организма бройлеров. В своем составе НаБиКат содержит зародышевые пленки риса и галлокатехины зеленого чая и сорок девять микроэлементов в хелатной форме. Автор установил, что в большеберцовых костях цыплят, получавших НаБиКат, произошло увеличение содержания кальция на 3,55–4,37% и на 1,49–1,75 % фосфора. Также был происследован микроэлементный состав костной ткани. Данная добавка способствует увеличению в костях марганца на 41,4 %, железа – на 18,6 % и меди – на 38,1 %.

Исследования на крупном рогатом скоте препаратов на основе природных минеральных ископаемых опалкристобалитов (Сорби) и бентонитов (Силимикс) способствуют стимуляции кальций-фосфорного обмена, что подтверждено полученными в ходе исследований результатами. Так, при алиментарной остеодистрофии у коров при использовании препарата Сорби отмечается увеличение кальция на 7,5 % и снижение фосфора на 4,7 %, что способствует увеличению соотношения Са : Р (Михалева Т. В., Савинков А. В., 2013).

В ходе изучения влияния Силимикса отмечается выраженное влияние на показатели метаболического гомеостаза лактирующих коров при алиментарной остеодистрофии, а именно происходит повышение общего кальция на 25,3 %, понижение уровня фосфора на фоне гиперфосфатемии – на 47,9 %, что привело к восстановлению фосфорно-кальциевого соотношения (1:1,6) (Савинков А. В., 2002; 2011; Савинков А. В., Датченко О. О., Лаптева Е.И., Суворов Б. В., 2017).

В ходе проведения рентгенографических исследований отмечены затемнения зон проксимальных и дистальных участков позвонков, которые были выше на 9,4 %, а масса и плотность – больше на 9,6 % соответственно. Также отмечалось увеличение устойчивости к механической нагрузке на 25,1 %. Применение препарата Силимикс при остеодистрофии лактирующих коров приводит к увеличению контрастности, массы плотности и прочности костей осевого скелета на рентгеновских снимках, что обуславливается увеличением минерализации и восстановлением костной структуры, которая была нарушена в процессе болезни (Суворов Б. В., 2019).

Доказана эффективность добавки ПМКД, содержащий до 80 % содали-топодобных алюмосиликатов натрия (канкренин, нозеан-канкренин), обеспечивающих молекулярно-ситовое разделение и поглощение ионов тяжелых металлов, микотоксинов (Гертман А., Самсонова Т., 2020). Кроме того, в состав добавки входит гидроксид кальция, алюмогель, железистый гидрогранат.

Так, по данным Д. О. Лавреновой, В. М. Усевич (2016), данная добавка при введении в рацион цыплятам бройлерам с первого дня жизни оказывает положительное влияние на их развитие, а также снижает угрозу возникновения патологий опорно-двигательного аппарата (Щеглова Г. Н., 2000).

Е. С. Иванников (2006) предлагает средством для коррекции и нарушений фосфорнокальциевого и белковых обменов, а также для снижения кумуляции тяжелых металлов препарат ДАФСЦ. В данном препарате в оптимальных соотношениях содержатся: адсорбент, источники остеотропных и других жизненно важных макро- и микроэлементов, таких как кальций, фосфор, сера, кремний, азот, марганец, железо, цинк, натрий, калий и т. д., а также протеолитический фермент пепсин А, D, S.

С. В. Шабуниним и В. Н. Долгополовым (2015) изучались болезни витаминной недостаточности, их профилактика и лечение, в частности профилактика гиповитаминоза Д, при дефиците которого может возникать остеопатология. Авторы предлагают для предотвращения развития данной патологии

препарат Кальцийферол (Intra calferol). Данный препарат содержит в своем составе биологически доступную форму кальция, магний и высокостабильный витамин Д. Особенностью данного препарата при сравнении с другими кальций содержащими препаратами является отсутствие в составе фосфора.

А. С. Заикиной (2017) проводилась научно-исследовательская работа по изучению влияния минерального комплекса Протикал ТРИ Плюс на нормализацию кальциевого обмена у кур-несушек. Данный комплекс содержит комбинацию оригинальных источников микроэлементов: цинк, марганец в сульфатной и халатной формах, растительные экстракты растений. Установлено, что Протикал ТРИ Плюс оказал положительное влияние на уровень фосфора в большеберцовых костях у кур несушек в возрасте 28 недель на 1,11 %, а в 62-х недельном возрасте – на 9,62 %. Анализируя содержание кальция в большеберцовых костях, было отмечено увеличение данного элемента как в 28-недель, так и в 62-недельном возрасте в интервале 1,44–1,23 %.

В целом автор утверждает, что введение данного комплекса курам-несушкам способствует увеличению ширины бедренной кости, хорошему развитию медуллярной ткани, что свидетельствует о хорошей минерализации скелета у племенных кур, получавших Протикал ТРИ Плюс (Заикина А. С., 2017).

Бетацинол – витаминно-минеральная добавка на основе бета-каротина (2 %), альфа-токоферола ацетата (5–8 мг/г), аскорбината цинка (2,5 %). Включение данной добавки в рацион сельскохозяйственной птицы в количестве 250 мл/т корма в возрасте до 28 дней и 200 мл/т корма с 29–42 суток у цыплят-бройлеров кросса Arbor Acres увеличивает соотношения Ca : P; Ca : N; Ca : коллаген, что указывает на повышение минерализации и плотности костной ткани в целом и в критические периоды роста и развития птицы. Так, у цыплят повышение кальция в костной ткани отмечается в возрасте 28 и 42 суток на 4,5 % и 3,4 %. Наибольшая скорость кальцификации скелета отмечается на ранних этапах формирования органического матрикса кости – в ранний период

постнатального онтогенеза. А максимальное депонирование кальция отмечалось у цыплят 28-суточного возраста и в конце периода откорма птицы, в возрасте 42 суток. Включение в рацион данной добавки в разных дозировках способствует снижению концентрации фосфора во всех исследуемых участках костей в 28– 35– и 42-суточном возрасте (Косов А. В., 2009).

Ряд авторов (Никулин В. Н., Герасименко В. В., Тараканов Б. В., 2006; Дорофеева С. Г., Луговая И. С., 2016; 2019) считают, что для снижения риска проникновения бактерий и их роста в организме птицы и предотвращения развития заболевания необходима превентивная терапия комплексными лекарственными средствами: Клинда-спектином®, Спелинком-660®, Спелинком-44®. Важной особенностью представленных препаратов является то, что входящие в них действующие вещества препятствуют распространению и колонизации бактериями желудочно-кишечного и респираторного трактов, костной и суставной тканей. Указанные свойства препаратов обеспечивают комплексное решение по профилактике и лечению некроза головки бедренной кости. Время назначения лекарственных средств зависит от эпизоотической обстановки в хозяйстве, возраста и вида птицы.

Водорастворимая кормовая добавка Ликвипро за счет содержания в своем составе спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis* 1–85 способствует усилению антагонистической активности в отношении патогенных и условно патогенных штаммов микроорганизмов, нормализует работу желудочно-кишечного тракта, что способствует хорошему усвоению кальция из комбикормов (Котарев В. И., Лядова Л. В., Иванова Н. Н., 2019). Так, содержание кальция в большеберцовых костях цыплят-бройлеров увеличивается на 23,2–24,6 %; данная добавка способствует лучшему усвоению фосфора на 23,9–25,3 %. Авторы связывают это со свойством кормовой добавки повышать процент всасывания минералов через систему кальцийсвязывающего белка (Гречкина В. В., Лебедев С. В., Шейда Е. В., Петруша Ю. К., 2022; Wideman R.F. et al., 2012; 2015).

М. Э. Бураев, Л. П. Луцкая, В. М. Усевич и др. (2018) предложили лечебную схему способа профилактики костно-суставной патологии у бройлеров. Способ характеризуется тем, что с 1-го дня жизни в течение периода выращивания и откорма или с 7 дня жизни по 28 день жизни цыплятам вводят в корм добавку минеральную кормовую – белый шлам со стабилизированным йодом в дозе 2 кг на 1 т комбикорма, в 1, 9, 12, 13, 14 дни жизни вводят Вит Окей из расчета 0,16 мл на голову, на 15 день жизни – премикс Broiler Up из расчета 0,06 г на голову, а с 23 по 25 дни добавляют «Интра Кальций-ферол» из расчета 0,6 мл на голову. Использование изобретения позволит профилактировать костно-суставные патологии у бройлеров.

Икариин – это флавоноид, выделенный из травы *Epimedium pubescens*, который используется для лечения различных заболеваний, включая переломы костей и остеопороз. Добавление икариина из расчета 10 мг/кг в питьевую воду цыплят-бройлеров с дисхондроплазией показало, что икариин помог восстановить нормальную структуру повреждения костей со значительной ($p < 0,05$) положительной регуляцией экспрессии костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) в пластинах роста большеберцовой кости, а также увеличивал площадь сосудов в пластинке роста (Iqbal M., Zhang H., Mehmood, K. et al., 2018).

Обобщив информацию, изложенную в данном обзоре, можно сделать вывод, что проблема костной патологии, проявляемая синдромом дисхондроплазии в мясном птицеводстве, является актуальной, принося существенный экономический ущерб разномасштабным птицеводческим предприятиям. Поскольку ассортимент кормовых добавок и лекарственных средств при данной патологии ограничен, возникает задача разработки эффективного и экономически выгодного препарата, обладающего выраженным остеотропным действием при дисхондроплазии сельскохозяйственной птицы.

3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в период с 2020 по 2023 годы в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» в соответствии с планом научно-исследовательских работ по направлению 160. Молекулярно-биологические и нанобиотехнологические методы создания биопрепаратов нового поколения, технологии и способы их применения с целью борьбы с особо опасными инфекционными, паразитарными и незаразными болезнями животных с № госрегистрации АААА-А19-119111590044-2.

Объект исследования – новый комплексный препарат силиостин, составляющими компонентами которого являются трава хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*), почки березы повислой (*Gemmae Betulae*), витамин Д₃ (*Cholecalciferol*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

Доклинические и клинические исследования, представленные в диссертации, проведены с учетом этических правил по гуманному обращению с животными и с соблюдением требований к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов в зависимости от цели и характера испытания.

Экспериментальными моделями служили лабораторные животные и сельскохозяйственная птица: белые беспородные мыши обоего пола (n=12); белые беспородные крысы обоего пола (n=78); морские свинки (n=6); самцы кроликов породы белый великан (n=2); цыплята-бройлеры кросса КОББ-500 (n=160), кросса Arbor Acres (n=20) и кросса РОСС-308 (n=100). Все исследования *in vivo* осуществлялись в осенне-весенние периоды года.

Органолептические и физико-химические свойства препарата силиостин определяли согласно требованиям ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки»; ОФС 1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании»; ОФС.1.4.2.0016.15

«Степень сыпучести порошков»; ОФС 1.1.1.0015.15 «Ситовой анализ». Количественное содержание общего кремния в силиостине проводилось на основании методики, представленной в работе Н. Э. Коломиец, Г. И. Калинкина (2009).

Изучение фармако-токсикологических свойств препарата силиостин и его терапевтической эффективности проведено на базе вивария Краснодарского НИВИ, вивария Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии, а также в птицеводческих хозяйствах Краснодарского края.

При проведении экспериментов были использованы следующие виды исследований: клинические (n=536), гравиметрические (n=372), гематологические (n=730), биохимические (n=1264), гистологические (n=46), рентгенографические (n=72), бактериологические (n=44).

Доклинические исследования препарата силиостин регламентировались следующими методическими рекомендациями, положениями и руководствами: «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 ред. Хабриева Р. У. (2005); «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (ч. 1), под ред. Миронова А. Н. (2012); «Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

Оценка острой токсичности силиостина проведена в двух сериях эксперимента на лабораторных крысах с массой тела 220–235 г и на цыплятах-бройлерах с массой тела 421–463 г, отобранных методом «случайных чисел» с учетом клинического состояния. В каждой серии по принципу парных аналогов было сформировано по 2 группы – опытные и контрольные.

Предварительно все животные были подвергнуты карантинированию с целью выявления возможных отклонений от физиологических показателей (температура, пульс, дыхание) и развития патологических изменений.

Образец препарата силиостин вводился в виде 20 %-ной взвеси крысам – непосредственно в желудок, птице – в зоб с помощью атравматичного зонда с затупленным концом в максимальных объемах – 5,0 и 20,0 мл (количество содержащегося во взвеси препарата составило 8800 и 8890 мг/кг массы тела соответственно). Контрольным аналогам в том же режиме дозирования вводилась дистиллированная вода.

Субхроническая токсичность препарата силиостин изучалась на лабораторных крысах обоего пола, сформированных в четыре группы – 3 опытные и контрольную. Опытным группам грызунов на протяжении 30 дней силиостин скармливался в индивидуальном порядке в форме болюсов, приготовленных путем смешивания навески препарата с небольшим количеством воды и овсяной муки в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимальной внутрижелудочной дозы, установленной в остром опыте. Контрольная группа крыс получала болюсы без исследуемого образца в эквивообъеме и в том же режиме дозирования. Общетокическое действие препарата оценивалось по клиническому состоянию, возможному числу павших особей и срокам их гибели, гравиметрическим показателям массы тела, гематологическим и биохимическим показателям крови, а также макро- и микроструктуре внутренних органов животных согласно «Морфологическим исследованиям в ветеринарных лабораториях» (2008).

Функциональное состояние пищеварительной системы птицы под влиянием препарата силиостин проводилась на основании комплексных исследований помета, массы органов пищеварительного тракта и микробиологического анализа слепых отростков кишечника.

Изучение аллергенных свойств силиостина проводилось в трех сериях эксперимента при тестировании на лабораторных животных: местно-раздражающих свойств – на морских свинках провокационной кожной пробой, раздражающего действия на слизистые оболочки – на кроликах методом конъюнктивальной пробы и сенсибилизирующего действия – на белых мышах при воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа по тесту опухания лапы у мышей (ТОЛМ) при внутрикожном введении надосадочной жидкости препарата.

Опыты по оценке эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата силиостин проведены в соответствии с «Методическим указанием по изучению репродуктивной токсичности веществ» (2012).

Подробные схемы опытов и дозы препарата, применяемые в токсикологических экспериментах, представлены в соответствующих разделах диссертации.

Ветеринарно-санитарная оценка продуктов убоя цыплят-бройлеров проведена согласно действующим нормативным документам: «Правила ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов» (1983 г с дополнениями и изменениями 1988 г); «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (Сан-ПиН 2.3.2.1078-01), ГОСТ 31962-2013 «Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части)» и ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы».

Фармакологические свойства препарата силиостин изучались по его влиянию на физиологические/клинические, морфометрические показатели, гомеостаз крови и механическую прочность костной ткани цыплят-бройлеров кросса РОСС-308. Опытная группа цыплят с 7 по 42 день жизни получала препарат силиостин из расчёта 1 % к массе полнорационного комбикорма. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

Оценка физиологического состояния и ростовых характеристик птицы осуществлялась по результатам регулярного клинического осмотра и динамического изменения массы тела. Гравиметрические измерения проводились на электронных весах (M-ER 122 ACF (JR), НПВ-300).

Морфологические исследования крови проводились на гематологическом анализаторе фирмы «OR-PHEE» – Mythic 18 (производство – Швейцария), биохимические исследования сыворотки крови – на биохимическом автоматическом анализаторе Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N. V. Netherlands). Для измерения показателей были использованы реактивы фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия). Степень эндогенной интоксикации оценивалась по концентрации МСМ по методу Н. И. Габриэлян и В. И. Липатовой (1984).

Компрессионные испытания костей тазовых конечностей цыплят-бройлеров для определения прочности костной ткани выполнялись на электрогидравлическом испытательном прессе «ПИ-5000 кН» с силой сжатия от 1кН до 5000 кН с предварительной пробоподготовкой образцов костей, подвергшихся распилу под углом 90° в виде цилиндров с целью отделения диафизов. Из образцов был удален костный мозг, после чего проведен макроскопический осмотр цилиндров костных распилов для визуальной оценки структуры компактного слоя на отдельных сегментах бедренных костей и костей голени. Показатели морфометрических характеристик костей тазовых конечностей бройлеров были получены за счет проведения замеров опытных образцов линейкой и штангенциркулем.

Оценка рентгенографической картины костной ткани проводилась на аппарате Orange 1040HF Collimator (S/N : 1908-5CL01) в прямой проекции.

Отбор проб для проведения гистологического исследования микропрепаратов костей цыплят-бройлеров был проведен согласно общепринятым гистотехническим методам. Отобранные пробы фиксировались в 10 %-ном водном растворе формальдегида. Гистосрезы были выполнены на микротоме МЗП-01. Микроскопический осмотр препаратов осуществлялся на микроскопе МС 300 (Австрия) с увеличением $\times 5$ и $\times 10$. Окраска препаратов проводилась гематоксилин-эозином.

Терапевтическая эффективность препарата силиостин определялась по снижению заболеваемости и падежа птицы с клиническими признаками дисхондроплазии, обусловленной метаболическими нарушениями, восстановлению клинико-физиологического состояния бройлеров, а также нормализации показателей биохимического статуса.

Экономическая эффективность рассчитана согласно «Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» и рекомендаций И. Н. Никитина по ее применению (2012).

Достоверность результатов, полученных в ходе экспериментальной обработки материалов, проводилась с помощью программного обеспечения фирмы Microsoft ®, фирмы Carl Zeiss ®, оценивалась по t-критерию Стьюдента и выражалась в виде средней арифметической ($M \pm m$). Полученные цифровые данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

4 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Фармацевтическая разработка препарата

4.1.1 Обоснование компонентного состава препарата силиостин

Разработка новых препаратов является комплексным исследованием, включающим в себя различные стадии и этапы технологии изготовления. Основным первоначальным звеном при разработке новых фармакологических средств является подбор оптимального компонентного состава, который в последнее время нацелен на создание комбинированных средств, содержащих два или более действующих веществ в одной лекарственной форме, что объясняется их преимуществами по сравнению с монокомпонентными препаратами за счет применения более низких доз компонентов комбинации. При этом компоненты, входящие в конкретную фармацевтическую субстанцию, как основные, так и вспомогательные, должны обладать потенцированным действием, а также физико-химической и фармакодинамической совместимостью с целью проявления максимальной фармакологической активности при целевом применении у основных потребителей.

Пользуясь данным подходом, в отделе фармакологии был произведен фармацевтический скрининг компонентного состава нового препарата, включающего растительные, минеральные и витаминные соединения, потенцирующие друг друга и обладающие необходимым остеотропным действием при дисхондроплазии у сельскохозяйственной птицы.

Основной упор при выборе компонентов был направлен на соединения, содержащие в своем составе кремний в различных формах (двуокись кремния, кремнезем, олиго- и поликремниевые кислоты, силикаты и алюмосиликаты), поскольку рядом авторов (Антипов В. А., Семененко М. П., Фонтанецкий А. С. и др. 2007; Семененко М. П., Антипов В. А., 2006, 2009; Жолобова И. С., Хусид С. Б., Семененко М. П., Лопатина Ю. А., 2014) доказано, что для поддер-

жания структуры органического матрикса костной ткани необходимым и важнейшим элементом является кремний, относящийся к остеогенным микронутриентам, принимающим непосредственное участие в механизмах роста и репарации остецитов. Продолжительный гипомикроэлементоз кремния в организме способствует развитию аномалий в осевом скелете (деформации черепной коробки, истончение костей конечностей и позвоночного столба, приводящих к переломам (Скрипникова И. А., Гурьев А. А., 2014; Подобед Л. И., 2014; Тяпкина Е. В., 2018).

Рядом зарубежных авторов (Jugdaohsingh R. et al., 2002; Reffitt D. M. et al., 2003) установлено, что ортокремниевая кислота при концентрации на физиологическом уровне способствует активации дифференцировки остеобластов и увеличивает на биохимическом уровне количество маркеров остеоформирования, в том числе и коллагена I типа, который является главным органическим компонентом костного матрикса. Концентрация соединений кремния на стадии оксификации в сравнении с концентрацией данного элемента в прилегающих областях оказывается выше в 25 раз, при этом постепенно снижаясь по мере увеличения степени минерального костного матрикса (Price C. T., Langford J. R., Liporace F. A., 2012; Price C. T., Koval K. J., Langford J. R., 2013).

Кремний выступает как связующее звено между поступлением и усвоением большинства минеральных соединений в организме. Он оказывает положительное влияние на всасывание ряда остеотропных микро- и макроэлементов, таких как кальций, фосфор, марганец, цинк, кобальт и др. за счет влияния на систему усвоения конкретных элементов в органах и тканях. Помимо этого, опосредованным влиянием биорганическая форма кремния нормализует обмен в хрящевой и соединительной тканях (Еремин С. В., 2016; Вапиров В. В., 2017).

Учитывая биогенную роль кремния в живом организме, обоснование выбора основных и вспомогательных веществ разрабатываемого препарата основывалось на их характеристиках, которые могут повлиять на функциональные свойства лекарственного вещества.

В качестве компонентов остеотропного препарата были отобраны следующие соединения:

- Трава хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*)
- Почки березы повислой (*Gemmae Betulae*)
- Витамин Д₃ (*Cholecalciferol*)
- Бентонит (*Bentonite*)

Хвощ полевой (*Equisetum arvense*) – многолетнее травянистое споровое растение, имеющее стебли двух видов: весенние – спороносные, увядающие после созревания спор, и летние – вегетативные (бесплодные), растущие до осени. Высота вегетативных стеблей достигает 62 см. Измельченное сырье представляет собой кусочки стеблей и ветвей частично с узлами и влагалищами, проходящие сквозь сито с отверстиями размером 7 мм. Цвет серовато-зеленый, желтовато-зеленый со светло-желтыми и коричневыми вкраплениями. Запах слабый. Трава хвоща полевого содержит сапонины эквизетонины около 56 мг %, кремниевой кислоты до 20–27 мг %, находящейся в связанной с органическими соединениями в растворимой форме, органические кислоты (линолевая, аконитовая, яблочная, щавелевая, фумаровая, малоновая и др.), дубильные вещества, флавоноиды (эквизетрин, лютеолин-7-глюкозид, лютеолин-5-глюкозид, изокверцитрин, лютеолин, кемпферол-3, 7-диглюкозид, кемп-ферол-7-глюкозид), горечи, ситостерин диметилсульфон, белки до 1,6 %, жирного масла до 3,5 %, следы алкалоидов (палюстрина, 3-метоксипиридина и никотина), каротиноиды до 4,7 мг % (β-каротин и γ-каротин), витамин С от 30 до 190 мг %, кальций, калий, железо, медь, магний, цинк и др. Потенцированием активных веществ хвоща достигается обменостимулирующее действие, детоксикационные свойства, а также нормализация процессов минерализации и реминерализации костной ткани в организме.

Кремниевая кислота, содержащаяся в хвоще, представлена несколькими формами – органогенной (22 мг% или 80,6 % от общего количества), растворимой (2 мг% или 7,7 % от общего количества) и нерастворимой (3 мг% или

11,7 % от общего количества). То есть в данном растении преобладает форма кремния, которую можно назвать «биофильной» (связанной с высокомолекулярными органическими соединениями компонентами растительной ткани, которые легко усваиваются организмом) (Яковлев Г. П., Челомбитько В. А., 1990; Коломиец Н. Э., Калинкина Г. И., 2009; Яковлев Г. П., Блинова К. Ф., 2004).

Почки березы – *Gemmae Betulae*. Представляют собой побеги листопадного дерева березы повислой *Betula pendula*, имеющие конически-продолговатую форму с заостренным или притупленным краем. Длина почек составляет 3–8 мм, поперечное сечение 1–3 мм. Побег покрыт плотно прижатыми, похожими на черепицу чашуйками, при растирании имеет консистенцию клея, со специфичным, смолистым запахом.

В своем составе березовые почки содержат около 8 % эфирного масла, основным компонентом которого являются сесквитерпеновые лактоны, богатые смолистыми веществами, до 5–7 % дубильных веществ, сапонины, флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны, фитонциды, витамин С и ряд различных макро- и микроэлементов, в том числе необходимых для формирования костной ткани у животных и человека. Так, кремния в почках содержится около 50 мг/кг, кальция – около 10000 мг/кг, магния – около 550 мг/кг. При этом Si содержится в виде геля кремнезема, неорганических силикатов, кремнийорганических комплексов (Яковлев Г. П., Челомбитько В. А., 1990; Муравьева Д. А., Самылина И. А., Яковлев Г. П., 2002; Коломиец Н. Э., Полуэктова Т. В. и др., 2014).

Витамин Д₃ (*Cholecalciferol*) – органическое соединение, жирорастворимый витамин, представляет собой органическое соединение, образующееся в коже под действием ультрафиолетовых лучей из 7-дигидрохолестерина, также может поступать с пищей.

По свойствам представляет собой белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде. Обладает способностью растворяться в жирах, растительных маслах, сложных и простых эфирах, спиртах, хлороформе. Витамин Д₃ мало устойчив к воздействию солнечного света, легко окисляется.

Холекальциферол участвует в регуляции соотношения Ca : P в крови и стимулирует их всасывание в кишечнике, способствует переносу ионов Ca^{2+} из стенки кишечника в плазму крови и в костную ткань, активирует деятельность щелочной фосфатазы в очагах окостенения и поддерживает в плазме крови на определенном уровне произведение концентрации $(\text{Ca}_2^+)(\text{HPO}_4^{2-})$. Существует связь между регулирующей функцией витамина Д₃, тиреокальцитонином и паратгормоном. Витамин Д увеличивает задержание ионов Ca^{2+} костной тканью, усвоение серы хондроцитами при образовании хрящевой ткани и остеоцитами – при синтезе оссеомукоидов и оссеина. При уменьшении содержания ионов Ca^{2+} в крови витамин Д ускоряет его переход из костей в кровь. Витамин Д₃ стимулирует также всасывание неорганического фосфора в двенадцатиперстной кишке животных. После приема внутрь холекальциферол абсорбируется из тонкой кишки, период полувыведения составляет несколько дней, выводится с мочой и калом (Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2015; Савинова А. А., Фалынскова Н. П., Семенченко С. В., 2016; Савинова А. А., и др., 2017).

Бентонит (*Bentonitum*) – представляет собой тонкодисперсное глинистое соединение, в состав которого входит смесь природных алюмосиликатных минералов. Из данных минералов ведущее место занимает монтмориллонит – $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. В зависимости от месторождения бентонитов концентрация данного минерала в общем соотношении может находиться в интервале 62–75 %. Помимо монтмориллонита в своем составе бентониты могут содержать другие различные минералы такие как сапонит, бейделлит, нонтронит, пирофиллит, иллит, цеолит и др., а также разновалентные соединения железа, алюминия, марганца, кремния и других элементов, представленных оксидами и гидроксидами (таблица 1) (Ежкова А. М., Яппаров И. А., Ежков В. О. и др., 2018).

Таблица 1 – Химический состав бентонита Кантемировского месторождения
(Воронежская область)

Показатель	Исследуемые участки		
	Майдан-Бентонитовый	Ново-Марковский	Шевченково
Оксид кремния	67,7	64,67	68,52
в т. ч аморфный	37,20	28,7	24,6
Оксид алюминия	14,56	14,81	13,23
Оксид железа	4,83	5,51	4,34
Захись железа	0,19	0,18	0,20
Оксид кальция	0,65	0,98	0,70
Оксид магния	1,42	1,31	1,36
Оксид калия	2,23	2,38	3,39
Оксид натрия	0,33	0,75	0,3
Оксид титана	0,91	0,93	0,91
Оксид фосфора	0,07	0,06	0,06
Оксид серы	0,15	0,07	0,12
Содержание микроэлементов, мг/кг			
Медь	13,1	13,0	16,8
Марганец	40,0	42,9	56,6
Цинк	35,0	29,0	49,4
Кобальт	4,0	4,0	4,5
Йод	0,15	0,08	0,1
Ванадий	16,5	14,2	21,8
Хром	70,0	62,9	108,7
Молибден	0,8	1,3	1,1
Серебро	следы	следы	следы
Олово	0,4	0,8	0,8

По химическому строению монтмориллонит представляет собой двух-структурную ионную кристаллическую решетку, первым структурным звеном которой является кремнийкислородная тетраэдрическая сетка с атомом кремния в центре. Вторым структурным звеном кристаллической решетки являются компактно упакованные атомы кислорода или гидроксильных групп, связующим звеном между которыми является алюминий.

Отличительной особенностью бентонитов Кантемировского месторождения является наличие в их составе аморфного кремнезема (кристобалита) – до 40 %. При pH – 7,0–7,2 молекула кристобалита распадается, и кремний выходит в свободное состояние, принимая участие в формировании костной, соединительной, эпителиальной тканей, тем самым обеспечивая их прочность, устойчивость, непроницаемость. Поступая в воспалительные очаги, кремний повышает иммунитет и резистентность организма, стабилизирует обмен веществ, оказывает благотворное влияние на рост и развитие животных (Dobbie J. W., Smith M. J. B., 1982; Carlisle E. M., 1984; Семенов М. П., 2008; Матыченков В. В., 2008; Зеленкова Г. А., Горлов И. Ф., 2013; Зеленков В. Н., Потапов В. В., 2016).

Таким образом, компонентный состав препарата силиостин может оказывать выраженное остеотропное действие за счет потенцирования его компонентов, способствуя процессам осси- и кальцификации, костной резорбции и остеогенеза, восполняя при этом запасы костного депо по остеотропным микро- и макроэлементам, нормализуя соотношения кальция и фосфора в организме, а также содержания кремния в костной ткани.

4.1.2 Состав и технология получения препарата силиостин

При определении оптимального состава компонентов препарата силиостин особое внимание обращалось на возможную токсичность компонентов, их совместимость, а также количественное содержание кремния. Помимо этого, при определении композиции состава препарата учитывался вопрос наличия прямых аналогов и результаты патентного поиска.

Предложенная нами лекарственная форма препарата – порошок, состоящий из различного соотношения отдельных твердых частиц, представленный следующим соотношением компонентов в масс. %: трава хвоща полевого – 15,0; почки березы повислой – 10,0; холекальциферол – 1,0; бентонит – 74,0.

Данная композиция препарата получила название **силиостин**.

Обоснованность данного соотношения объясняется потребностью растущей птицы в активных веществах, входящих в состав препарата – кремния, ряда остеотропных микро- и макроэлементов (Ca, P, Mg, Zn) и витамина Д₃.

В предложенной дозе бентонита, который содержит неорганическую легкоусвояемую форму Si, содержание диоксида кремния составило 490 г, что является наиболее оптимальным по содержанию данного микроэлемента и его усвоению птицей (Подобед Л. И., Ленкова Т. Н., Буряков Н. П. и др., 2016; Тяпкина Е. В. 2018).

При конструировании препарата особое внимание было уделено концентрации травы хвоща полевого. Растения семейства Equisetum содержат в своем составе алкалоид эквизитен и сапониноподобное вещество эквизетонин (около 5 % в зависимости от вида), а также фермент тиаминидаза, разрушающий витамин В₁. Повышенное потребление животными растений данного семейства может привести к серьезным отравлениям с проявлением синдрома гиповитаминоза В₁ и поражению нервной системы. С учетом этого количество травы хвоща полевого в препарате в перерасчете на кг препарата не превышает 100 г.

Однако подобная концентрация травы хвоща полевого не может обеспечить оптимальную потребность животных в органических формах кремния, поэтому в состав препарата дополнительно было введено 150 г/кг высушенных почек березы повислой, что позволило дополнить состав препарата органически связанными соединениями кремния (орто- и олигокремниевые эфиры углеводов, стериннов, холина и фосфолипидов), а также гарантировать оптимальный баланс содержания кальция, фосфора и магния (Коломиец Н. Э., Полуэктова Т. В., Федько И. В. и др., 2014).

Содержание холекальциферола (витамина Д₃) в препарате учитывалось исходя из физиологических потребностей животных и особенностей витаминного питания по данному витамину. В 1 кг препарата уровень витамина Д₃ составил 5000000 МЕ. Причем количественное содержание данного компонента

в препарате учитывает концентрацию холекальциферола в комбикормах, потребляемых бройлерами на птицеводческих хозяйствах различного масштаба (Рядчиков В. Г., 2015; Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2015).

Технология получения препарата. Препарат силиостин имеет твердую лекарственную форму – порошок (таблица 2).

Таблица 2 – Органолептические и физико-химические свойства препарата
силиостин

Показатель	Характеристика
Цвет	молочно-коричневатый с зеленым отливом
Запах	глинисто-травяной
Дисперсность	мелкодисперсный
Размер частиц	не более 160 мкм
Сыпучесть	способность высыпаться из отверстия под воздействием силы тяжести
Включение посторонних механических компонентов	отсутствуют
Количество содержания общего кремния	35 %
Влажность	не более 10 %

Отличительной особенностью данной лекарственной формы является содержание твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающих свойством сыпучести (ОФС. 1.4.1.0010.15 ГФ XIII). По классификации порошков является сложным не дозированным порошком для внутреннего применения, удобным при приеме основными потребителями – цыплятами-бройлерами (удобство дозирования и замеса с кормом).

Этапы изготовления препарата силиостин:

Измельчение. Растительные компоненты – трава хвоща полевого и почки березы повислой предварительно подвергались измельчению на мельнице тонкого помола для получения компонентных частиц ≤ 160 мкм. Такие компоненты как бентонит и витамин Д₃ в измельчении не нуждаются, так как представляют собой мелкодисперсные порошки.

Просеивание. Для достижения максимальной однородности препарата силиостин и отделения крупных частиц составных компонентов каждая составная субстанция подвергалась просеиванию через аптечное сито согласно требованиям ОФС. 1. 1.0015.15 «Ситовой анализ».

Смешивание. Дальнейшим этапом технологии изготовления силиостина явилось смешивание компонентных составных. Смешивание осуществлялось в лабораторном смесителе СПШ-20 (ООО «Техно-центр», г. Ярославль) со следующей этапностью: первоначально в смеситель загружалась навеска бентонита, затем навески растительных компонентов и холекальциферола (рис. 1). Смешивание длилось до момента достижения однородности смеси. Время смешивания, необходимое для достижения однородности одного килограмма силиостина, составило 15 с.

Дозирование и упаковка. Полученная порошкообразная однородная масса препарата дозировалась и расфасовывалась по 0,5 кг для дальнейшей упаковки. Упаковка силиостина осуществлялась согласно требованиям ОФС.1.1.0019.15 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». Навески препарата массой 500 г упаковывались в светонепроницаемые пакеты из пергаментной бумаги 20×20 см, имеющие клеевую прослойку и запаивались (рис. 2).



Рисунок 1 – Навеска препарата



Рисунок 2 – Упаковка препарата

4.1.3 Определение стабильности и сроков хранения препарата силиостин

Одним из этапов фармацевтической разработки лекарственных препаратов является изучение стабильности. Важность данного исследования заключается в определении временного промежутка, в течение которого препарат сохраняет химические, физические, биофармацевтические свойства, а также оценка необходимости введения стабилизаторов или корректировки состава для достижения максимальной способности сохранять вышеуказанные свойства.

При рациональной композиции состава препарата для энтерального применения с лекарственной формой в виде порошка введение каких-либо стабилизаторов и других вспомогательных веществ не требуется, в отличие от жидких и мягких лекарственных форм твердая форма порошка является более стабильной. На процессы стабильности могут оказывать влияние внешние факторы, такие как температура окружающей среды, воздействие ультрафиолетовых лучей солнечного света, относительной влажности воздуха и другое. Кроме того, одним из критериев стабилизации является правильная для конкретного средства упаковка, которая учитывает особенности хранения каждого из компонентов, составляющих лекарственное средство.

Оптимальным испытательным способом определения стабильности является метод *«ускоренного старения»*. Особенностью данного метода является проведение испытаний при значениях температуры и влажности, превышающих значения естественных условий хранения лекарственного средства или фармацевтической субстанции.

Так, при повышении температуры среды хранения происходит ускорение химических и физических процессов, протекающих в фармакологическом средстве, которое со временем приводит к отклонениям от нормы качества и появлению нежелательных признаков в композиции препарата. Референсные значения температуры для данного исследования находятся в диапазоне от

+30...+60° С, при этом минимальный скачок от оптимальной температуры хранения должен составлять $\geq 10^{\circ}\text{C}$ при отсутствии прямых солнечных лучей на исследуемые образцы лекарственного средства.

Для проведения эксперимента было изготовлено 3 серии образца препарата силиостин, каждая из которых была разделена на 3 части, расфасованных по 200 г и закупоренных в бумажный однослойный светонепроницаемый пакет. Подготовленные испытательные партии помещались в термостат ТС-1/20 СПУ с последующим непрерывным выдерживанием при температуре 45° С в течение 120 дней. При этом с периодичностью 30 суток проводился учет качества каждой серии образцов препарата по таким показателям как цвет, сыпучесть, количество общего кремния, потеря в массе при высушивании, наличие посторонних механических компонентов, микробиологическая чистота (КМАФАнМ).

Исследования по определению стабильности и сроков годности проводились в соответствии с ОФС.1.1.0009.18 (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели качества силиостина при определении стабильности

Показатель	Исходные значения	Периодичность учета			
		30 день	60 день	90 день	120 день
Цвет	молочно-коричневатый с зеленым отливом	+	+	+	–
Запах	глинисто-травяной	+	+	+	+
Дисперсность	мелкодисперсный	+	+	+	+
Сыпучесть	способность высыпаться из отверстия под воздействием силы тяжести (11 с/100 г)	+	+	+	–
Количество общего кремния	35 %	+	+	+	+
Потеря в массе при высушивании	не более 5 %	+	+	+	+
Наличие посторонних механических компонентов	отсутствуют	–	–	–	–
Общая бактериальная обсеменённость	ОЧ аэробных микроорганизмов 10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г
	ОЧ дрожжевых и плесневых грибов 10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^3 КОЕ/г

Исходя из проведенного эксперимента, установлено, что препарат силиостин (все 3 серии образцов) теряет свою стабильность по истечении 120 суток хранения при температуре 45° С, что объясняется изменением цвета (незначительное потемнение); появлением слеживаемости частиц порошка и, как следствие, снижением времени текучести до 15 с/100 г (ОФС.1.4.2.0016.15). На 120 сутки в препарате отмечается снижение уровня микробиологической чистоты по плесневым и дрожжевым грибам. Так, количественное значение КМА-ФАНМ на 120 день эксперимента составило 10³ КОЕ/г (при норме ≤ 10² КОЕ/г), что говорит о недопустимом уровне данного показателя в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18.

После определения сроков стабильности проводился расчет срока годности по правилу Вант-Гоффа, суть которого заключается в оценке влияния температуры на скорость химической реакции, что позволяет установить конкретное значение температуры, являющейся оптимальной и задающей какой-либо срок годности.

$$C = K \times C_{\text{э}}$$

Где: C – срок годности с температурой хранения (t_{xp}) – 25° С;

$C_{\text{э}}$ – срок экспериментального хранения – 120 суток с ($t_{\text{э}}$) – 45° С;

K – коэффициент соответствия, рассчитываемый по следующей формуле:

$$K = A^{\frac{t_{\text{э}} - t_{xp}}{10}}$$

Где: A – температурный коэффициент скорости химической реакции, принятый значением 2,5; а $t_{\text{э}} - t_{xp}$ – разность температур экспериментального (45° С) и обычного хранения (25° С).

Проведенными математическими расчетами установлено, что при значении коэффициента соответствия (K), равного 6,25, срок годности (C) препарата силиостин может составлять ≈ 750 дней (2 года).

4.2 Токсикологическая оценка препарата силиостин

Разработка новых лекарственных средств, внедряемых в широкую ветеринарную практику, требует обязательной оценки их безопасности, основанной на сравнительном анализе эффективности и риска причинения вреда здоровью животных и человека.

К целям доклинической оценки безопасности лекарственного средства, как правило, относятся установление характеристик его возможного токсического действия в отношении органов-мишеней, зависимости от дозы, экспозиции, а также, в соответствующих случаях, потенциальной обратимости. Эти сведения используют для определения начальной безопасной дозы и диапазона доз, а также для определения параметров потенциальных нежелательных эффектов.

Успешное создание лекарственных средств может осуществляться только на основе соблюдения единых организационных принципов и подходов на всех стадиях изучения его безопасности и эффективности.

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10 – №2. – С. 76–79; Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 337–340; Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 267–270.

4.2.1 Острая токсичность

Острый токсикологический эксперимент используется для моделирования токсичности вещества, проявляющейся после его однократного или повторного введения через короткие (не более 6 часов) интервалы в течение суток. Целями изучения острой токсичности являются определение безвредных, токсических и летальных доз вещества, его способности к кумуляции, а также причин гибели животных.

Опыт по определению острой токсичности препарата силиостин был проведен в условиях вивария отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ в двух сериях экспериментов на белых нелинейных крысах и цыплятах-бройлерах.

В первой серии параметры острой токсичности препарата определялись на лабораторных крысах (n=12) в возрасте от 10 до 12 недель с массой тела 220–235 г, отобранных методом «случайных чисел» с учетом клинического состояния.

Предварительно все животные были подвергнуты карантинированию с целью выявления возможных отклонений от физиологических показателей (температура, пульс, дыхание) и развития патологических изменений. На всем протяжении эксперимента крысы содержались в условиях, соответствующих санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), в помещениях с температурой 20–22 °С, в типовых клетках на деревянно-стружечной подстилке, с относительной влажностью воздуха 40–60 %, при естественном освещении. Кормовой режим включал двухразовое скармливание зерносмеси (пшеница, ячмень, кукуруза) с дополнительным введением в рацион сырых овощей и фруктов (морковь, тыква, яблоки), белого и ржаного хлеба и витаминных добавок при постоянном доступе к воде.

Длительность акклиматизационного периода составляла 14 дней, при котором проводился ежедневный осмотр подопытных животных с оценкой поведенческих реакций, общего состояния, заболеваемости и смертности. Перед началом исследований крысы, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на две группы – опытную и контрольную (n=6).

За 4 часа до проведения эксперимента поение и кормление животных было прекращено.

Опытной группе грызунов образец препарата вводился в виде 20 %-ной взвеси с помощью атравматичного зонда с затупленным концом непосредственно в желудок в максимально возможной дозе – 5 мл (лимитируемый разовый объем вводимого вещества). При этом количество содержащегося во взвеси препарата по массе составило 2,0 г/животное ($\approx 8,8$ г/кг). Контрольным аналогам в том же режиме дозирования внутривентрикулярно вводилась дистиллированная вода (таблица 4).

Таблица 4 – Схема опыта по изучению острой токсичности препарата силиостин на лабораторных крысах (n=6)

Группа	Метод введения	Доза и объем введения препарата
Опытная	Внутрижелудочно	2,0 г силиостина (8810 мг/кг массы тела), в объеме до 5,0 мл воды на животное
Контрольная		5,0 мл дистиллированной воды на животное

Критериями оценки острой токсичности препарата служили любые проявляемые нарушения клинического и физиологического состояния, поведенческой активности и количественных показателей возможной гибели крыс и сроков ее наступления.

После введения препарата у грызунов ежедневно на протяжении двух недель оценивалось клиническое состояние для выявления признаков токсикоза. В первые сутки наблюдение проводилось каждый час, далее – каждые 8 часов (последующие трое суток после интоксикации). В оставшиеся дни оценка состояния крыс осуществлялась каждые 24 часа.

В ходе опыта установлено отсутствие гибели и острой интоксикации лабораторных крыс, однако в первые минуты после введения препарата у животных обеих групп наблюдалось двигательное беспокойство, учащенное дыхание, незначительный цианоз слизистых оболочек и хвоста, отказ от корма и воды. Возросла частота сердечных и дыхательных сокращений.

У животных контрольной группы через 30–50 минут после введения наблюдался еще и повышенный диурез, связанный с введением большого объема дистиллированной воды. Все эти явления самостоятельно исчезли в течение часа и были расценены как реакция на переполнение желудка.

В последующие дни исследования каких-либо изменений в состоянии подопытных животных обеих групп установлено не было. При оценке гравиметрических показателей крыс на 14 день эксперимента межгрупповые изменения по массе тела составили не более 2–3 грамм, что может служить подтверждением отсутствия у препарата токсических свойств и его угнетающего влияния на ростовые характеристики грызунов. Аналогичные результаты установлены по температуре тела животных и частоте дыхательных движений (рис. 3–4).

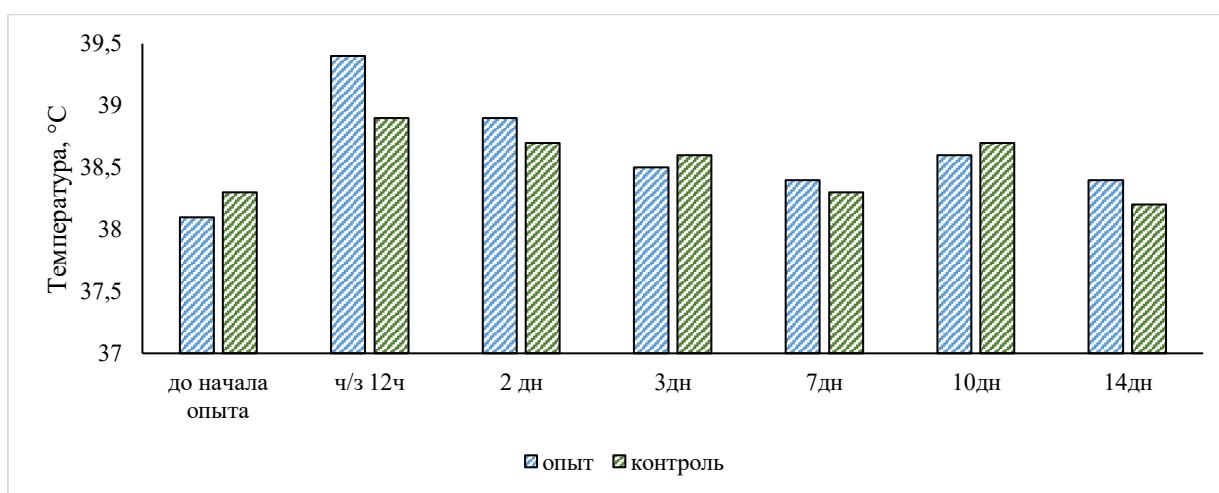


Рисунок 3 – Динамика температуры тела крыс за период опыта

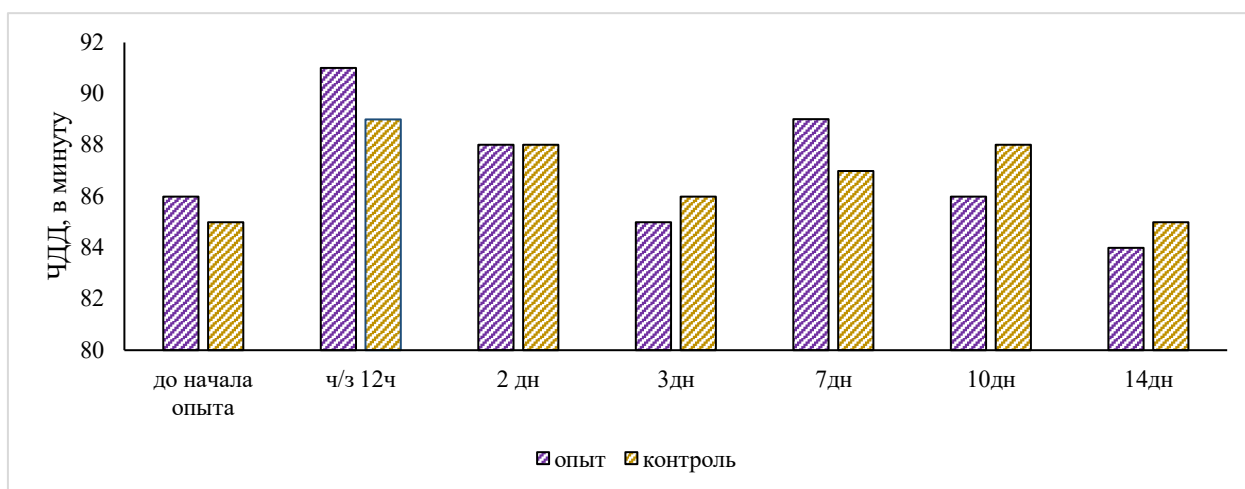


Рисунок 4 – Динамика частоты дыхательных движений крыс за период опыта

При оценке поведенческих реакций изменений в уровне двигательной активности, агрессивности и нервно-мышечной возбудимости (наличие спонтанного тремора, судорог, повышенного мышечного тонуса, указывающего на развитие атаксии, миорелаксации и других нарушений) не установлено.

Состояние вегетативных эффектов, оцениваемое по величине зрачка (миоз, мидриаз), наличию или отсутствию экзофтальма, изменений не претерпевало.

По истечении срока наблюдений из опытной группы животных из эксперимента было выведено 3 крысы, подвергшихся эвтаназии методом усыпления эфиром с соблюдением принципов биоэтики для учета патологоанатомических изменений внутренних органов. В ходе исследований анатомических и функциональных нарушений органов и систем организма ни у одного из подопытных животных выявлено не было. Кровенаполнения органов, повреждений, изменение их формы, массы и цвета не установлено, что может указывать на отсутствие тропности препарата силиостин к органам и тканям лабораторных животных.

Во второй серии эксперимента острая токсичность препарата изучалась на 14-ти дневных цыплятах-бройлерах кросса КОББ-500 с массой тела 421–463 г, сформированных по принципу парных аналогов в 2 группы – опытную и контрольную (n=10).

Согласно схеме опыта (таблица 5), силиостин птице вводился при помощи металлического зонда в зоб в виде 20 %-ной водной взвеси, разовая токсическая доза которого составила 4,0 г (8890 мг/кг массы тела). Контрольная группа цыплят получала аналогичный объем дистиллированной воды.

Таблица 5 – Схема опыта по изучению острой токсичности препарата силиостин на цыплятах-бройлерах (n=10)

Группа	Метод введения	Доза и объем введения препарата
Опытная	В зоб, через зонд	4,0 г силиостина (8890 мг/кг массы тела), в объеме до 20,0 мл воды на голову, в 2 этапа с интервалом 6 часов (по 10 мл водной взвеси на каждое введение)
Контрольная		20,0 мл дистиллированной воды на животное, в 2 этапа, с интервалом 6 часов по 10 мл на каждое введение

На протяжении эксперимента (14 дней с момента затравки) учитывался внешний вид и клинические показатели птицы (состояние перьевого покрова, окраска видимых слизистых оболочек), особенности их поведения (угнетение, возбуждение, агрессивность, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители), интенсивность и характер двигательной активности (координация движений, тонус скелетных мышц), частота и глубина дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, количество и консистенция фекальных масс, потребление корма и воды. Частота дыхания устанавливалась путем наблюдения за движением крыльев и хвоста. Особое внимание уделялось проявлению возможной интоксикации (характер, тяжесть и обратимость).

Сразу после введения и в последующие 30 минут у цыплят обеих групп отмечалось слабовыраженное угнетение, связанное с принудительной манипуляцией, необходимой для введения больших объемов водной взвеси препарата/дистиллированной воды. В последующем на протяжении всего периода наблюдений птица обеих групп была подвижной, с выраженным аппетитом,

без нарушений функции мочеотделения и пищеварения. Видимые слизистые оболочки имели нежно-розовый цвет, умеренную влажность, без повреждений; носовые истечения отсутствовали, дыхание было равномерным, грудобрюшного типа (частота дыхательных движений составила 19–27 в минуту).

В результате экспериментов установить среднесмертельную дозу (LD₅₀) для препарата силиостин не удалось, поскольку его однократное внутрижелудочное введение лабораторным крысам в дозе 8810 мг/кг массы тела и птице в дозе 8890 мг/кг массы тела переносится животными и птицей без видимых последствий, не вызывает признаков интоксикации и гибели, не влияет отрицательно на физиологическое и клиническое состояние и поведенческие реакции.

Данные токсикометрии, а также наблюдения за лабораторными крысами и цыплятами на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде острого отравления позволили отнести препарат силиостин к 4-му классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»).

4.2.2 Субхроническая токсичность

Разработка препарата силиостин представляла собой поэтапный исключительный отбор компонентного состава, на каждом этапе которого оценивались вещества, признанные по результатам соответствующих исследований не обладающими потенциальными токсическими свойствами. Результатами острого токсикологического эксперимента была подтверждена его безвредность, что позволило нам в последующих доклинических исследованиях использовать разумный экономический и ресурсный подход, направленный на сокращение продолжительности сроков изучения силиостина при его длительном применении животным.

В связи с чем определение степени возможного повреждающего действия силиостина при его длительном введении, выявление наиболее чувстви-

тельных органов и систем организма, а также исследование обратимости вызываемых им повреждений проводилось в рамках субхронического эксперимента на нелинейных (неинбредных) лабораторных белых крысах ($n=40$) со средней массой тела $120,3 \pm 4,8$ г, сформированных по принципу парных аналогов с учетом половой принадлежности в 4 группы (3 опытные и 1 контрольная). Животные были размещены в групповых клетках-контейнерах с возможностью контроля кормления и поения.

На протяжении всего экспериментального периода в помещении, в котором содержались грызуны, поддерживались основные параметры микроклимата – температура ($+21-23$ °C), влажность воздуха (55–60 %), уровень шума (не более 85 Дб), освещенность (12-часовой естественный цикл освещения).

Длительность карантина (акклиматизационного периода) составила 14 дней, после чего животным опытных групп ежедневно на протяжении 30 дней в индивидуальном порядке перорально задавался силиостин в форме болюсов, приготовленных путем смешивания навески препарата с небольшим количеством воды и овсяной муки. Контрольная группа крыс получала болюсы без исследуемого образца в эквивообъеме и в том же режиме дозирования.

Субтоксические дозы силиостина рассчитывались от максимальной внутрижелудочной дозы, установленной в остром опыте – 8810 мг/кг по следующей шкале доз:

I опытная группа → 1/10 от максимальной дозы – 881 мг/кг;

II опытная группа → 1/20 от максимальной дозы – 440,5 мг/кг;

III опытная группа → 1/50 от максимальной дозы – 176,2 мг/кг;

Контрольная группа → болюсы из овсяной муки.

В период проведения опыта за животными всех групп осуществлялся регулярный контроль, при котором обращалось внимание на такие параметры, как эмоциональная и двигательная активность, когнитивные функции, аппетит и реакции поведения (угнетение, апатия, агрессия), при которых исключалось

любое побочное влияние, не связанное с приемом препарата (особенности кормления, содержания, травмы и т.д.).

При клиническом осмотре животных оценивалось состояние видимых слизистых оболочек, шерстного покрова, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, а также характер мочеотделения и дефекации.

Динамика показателей массы тела грызунов определялась на момент начала опыта и далее – каждые 10 дней до его окончания. Забор крови для морфологического и биохимического исследования осуществлялся в конце опыта у 5 опытных животных каждой группы из сердечной мышцы.

Результатами эксперимента установлено отсутствие изменений в поведении крыс. Двигательная активность, ориентировочно-исследовательский характер, интерес к корму и воде, реакции на окружающие раздражители, а также другие биологически переменные поведенческие реакции, присущие нормальным здоровым животным, были сохранены. Изменений со стороны сердечных сокращений и дыхательных движений выявлено не было. Вегетативная деятельность (дефекация, мочеиспускание, чесывание, умывание) не нарушена.

При оценке состояния видимых слизистых оболочек, кожного и шерстного покровов, клинически наблюдалось отсутствие эрозий, язв и других элементов поражения, слизистые имели бледно-розовый цвет, равномерную увлажненность (ротовая полость), шерстный покров был блестящим, гладким, без алопеций.

Анализ гравиметрических показателей подопытных крыс во всех группах установил положительную динамику с приоритетом по первой опытной группе. Увеличение массы тела у крыс, получавших максимальную дозу силиостина от начальных показателей, составило 15,7 % (таблица 6).

По другим опытным группам грызунов приросты составили 14,2 и 14,0 % соответственно. И только в контрольной группе были отмечены минимальные значения ростовых показателей – 13,4 % от фоновых.

Таблица 6 – Динамика массы тела лабораторных крыс при проведении субхронической токсичности препарата силиостин

Группы	Масса тела, г				Приросты	
	1 день	10 день	20 день	30 день	г	%
1 опытная	119,13±6,07	122,23±4,6**	131,93±5,9***	137,77±3,4***	18,6	15,7
2 опытная	117,05±7,9	120,54±10,15	127,68±3,85**	133,65±9,2	16,6	14,2
3 опытная	117,95±5,4	120,70±7,60	126,05±6,61**	134,50±8,31	16,6	14,0
Контрольная	117,80±4,42	119,00±3,84	117,40±6,21	133,53±10,09	15,7	13,4

Степень достоверности – *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$ по отношению к группе контроля

В данном случае проявился отрицательный «дозозависимый эффект действия» препарата – максимальные дозы силиостина не только не угнетали физиологическое и биологическое состояние животных, но и способствовали его динамическому развитию. Это обусловлено тем, что компоненты силиостина оказывают стимулирующее влияние на метаболические процессы организма животных и, в первую очередь, белковый обмен.

Гематологические исследования, проведенные с целью оценки количественного и качественного состава клеточных элементов крови подопытных крыс, не выявили значимых межгрупповых различий. Концентрация эритроцитов во всех опытных группах превышала значения контроля на 2,9–4,3 %, однако подобные изменения регистрировались на уровне тенденции и в рамках референсных границ нормы. При оценке уровня гемоглобина можно установить прямую корреляционную зависимость его концентрации от количества клеток красной крови с увеличением по группам на 2,4–3,7 % (таблица 7).

Содержание лейкоцитов было более высоким в первых двух опытных группах грызунов. Превышение по показателю относительно контрольных аналогов составило 3,5 и 4,7 % соответственно. В третьей опытной группе абсолютное значение клеток белой крови было идентичным показателю группы контроля.

Таблица 7 – Влияние препарата силиостин на морфологические показатели крови лабораторных крыс ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группа			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контрольная
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,1 \pm 0,12	7,2 \pm 0,37	7,1 \pm 0,28	6,9 \pm 0,40
Гемоглобин, г/л	139,0 \pm 5,38	140,3 \pm 7,11	138,6 \pm 6,46	135,3 \pm 9,45
Лейкоциты, $10^9/л$	8,8 \pm 0,18	8,9 \pm 0,65	8,5 \pm 0,54	8,5 \pm 0,89
Тромбоциты, $10^9/л$	438,0 \pm 9,7	438,7 \pm 12,5	442,3 \pm 2,03	433,0 \pm 1,53
Лейкоформула, %:				
эозинофилы	3,7 \pm 0,33	1,3 \pm 0,33	4,0 \pm 0,58	5,2 \pm 0,33
нейтрофилы палочкоядерные	1,9 \pm 0,34	4,6 \pm 0,18	2,3 \pm 0,47	2,8 \pm 0,23
нейтрофилы сегментоядерные	30,5 \pm 2,88	32,3 \pm 1,43	31,0 \pm 1,05	33,3 \pm 2,11
лимфоциты	60,6 \pm 3,14	58,1 \pm 2,03	58,7 \pm 0,67	56,3 \pm 1,52
моноциты	3,3 \pm 0,25	3,7 \pm 0,09	4,0 \pm 0,28	2,4 \pm 0,37

Изучение лейкоцитарной формулы крыс, длительно получавших препарат силиостин, не выявило патологических нарушений и в клеточном составе белой крови. Все определяемые показатели в группах были сопоставимы между собой и находились в пределах видовой нормы лабораторных животных.

При оценке биохимического гомеостаза крови были установлены определенные изменения, проявляемые интенсификацией метаболизма подопытных крыс (таблица 8). Однако четкая корреляция от дозы получаемого препарата в группах не прослеживалась.

Так, в белковом обмене увеличение уровня общего белка на 12,8 % установлено только у животных первой опытной группы ($p \leq 0,005$), тогда как в других группах, включая контрольную, различий по данному показателю выявлено не было.

Аналогичная ситуация отмечена и при оценке показателя углеводного обмена – глюкозы, значения которой в 1 опытной группе превышали ее концентрацию во 2 и 3 группах на 9,3 и 12,3 %. Различия по содержанию глюкозы с контрольными крысами были минимальными – в пределах 3,4 %.

Таблица 8 – Влияние препарата силиостин на биохимические показатели крови лабораторных крыс ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группа			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контроль
Общий белок, г/л	75,9±1,84*	67,8±4,46	66,8±3,60	67,3±2,06
Мочевина, ммоль/л	10,8±0,32	10,2±1,10	10,5±0,10	10,6±0,43
Глюкоза, ммоль/л	9,1±0,41	8,3±0,99	8,1±0,58	8,8±0,27
Холестерин, ммоль/л	1,4±0,13	1,5±0,05	1,5±0,07	1,6±0,04
Триглицериды, ммоль/л	0,8±0,02	1,0±0,09	0,8±0,04	1,5±0,01
Билирубин, ммоль/л	9,8±0,38	9,8±0,39	10,2±0,32	10,2±0,32
АсАТ, Ед/л	162,7±12,72	179,3±17,40	181,0±2,00	199,0±6,00
АлАТ, Ед/л	48,0±3,21	44,7±2,73	41,5±1,50	40,0±2,00
Щелочная фосфатаза, Ед/л	702,3±12,03	749,3±16,56	793,5±16,50	782,0±39,00
Креатинин, ммоль/л	25,4±1,16	30,4±1,83	32,1±0,53	36,2±2,44
Кальций общий, ммоль/л	2,0±0,21*	2,1±0,04***	1,5±0,04*	1,3±2,00
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,0±0,15*	1,7±0,07**	2,6±0,18	3,2±0,23

Степень достоверности –; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ по отношению к группе контроля

Следует отметить определенную особенность в липидном обмене, проявляемую значительным увеличением триглицеридов в сыворотке крови контрольных крыс, межгрупповые различия которых по отношению к животным, получавшим силиостин, составили 1,88 (1 и 3 опытные группы) и 1,5 (2 опытная группа) раза. Триглицериды являются важнейшим источником энергии для мышц в организме, поэтому их значения в опытных группах могут указывать на стимулирование обменных процессов и более интенсивное использование в анаболизме мышечной ткани крыс.

В ферментном обмене выраженные изменения были зарегистрированы по уровню аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. В сравнительном аспекте минимальная концентрация АсАТ выявлялась в первой опытной группе – 162,7±12,72 ЕД/л, максимальная – в третьей опытной и группе контроля. Однако подобные колебания не имели достоверной разницы, поскольку происходили в пределах референсных границ видовой нормы.

При оценке активности щелочной фосфатазы ее более высокие значения были установлены только в контрольной и 3 опытной группах. Подобный эффект обусловлен возможной выработкой костной щелочной фосфатазы, продуцируемой остеобластами – крупными одноядерными клетками, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости, что чаще всего наблюдается в молодом возрасте, в том числе и у крыс. А поскольку препарат силиостин обладает выраженным влиянием на костную ткань, в опытных группах с применением более высоких доз процессы кальцификации идут более интенсивно, из-за чего костная ткань формируется быстрее, оказывая влияние на концентрацию костной щелочной фосфатазы.

Препарат оказал выраженное влияние на минеральный обмен, что проявилось более высоким уровнем общего кальция. Разница с контрольными крысами по данному показателю составила 1,54 (1 опытная), 1,62 (2 опытная) и 1,15 (3 группа) раза. При этом по фосфору в сыворотке крови установлена обратная динамика – во всех опытных группах идет снижение данного показателя за счет регуляции Ca : P соотношения.

На 30 день исследования из каждой группы с учетом принципов биоэтики из эксперимента путем эвтаназии диэтиловым эфиром было выведено по 5 животных для проведения патологоанатомического вскрытия. В ходе вскрытия проводился макроскопический осмотр внутренних органов с последующей перевеской и определением их абсолютной массы (рис. 5). В результате осмотра лабораторных крыс видимых изменений со стороны кожного покрова, анатомии и топографии внутренних органов не выявлено, жидкости в полостях и очагов некрозов не обнаружено. Серозные оболочки – брюшина и плевра – без патологических изменений, с гладкой и блестящей поверхностью.

Легкие – бледно-розового цвета, при погружении в воду – не тонут (отсутствие отека). Просвет бронхов и трахеи сохранен.

Сердце имеет анатомически правильную форму, желудочки не увеличены, сердечная сорочка без изменений.



Рисунок 5 – Топография внутренних органов лабораторной крысы, участвующей в эксперименте

Желудок имеет анатомически правильную форму и размеры, поверхность – гладкая, бледно-розового цвета, в просвете желудка сохранена жидкость соломенного цвета.

Поджелудочная железа – светло-розового цвета, имеет дольчатость, консистенция умеренно плотная.

Кишечник на всем протяжении без повреждений, спаек, уплотнений, выпячивания стенок, оба отдела (тонкий и толстый) не деформированы. В просвете тонкого кишечника содержится жидкость темно-коричневого цвета, толстый отдел кишечника содержит оформленные каловые массы.

Печень без изменений, правильной формы, плотной консистенции и однородной коричневой окраски, капсула не напряжена, при разрезе виден четкий сохраненный рисунок.

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

Почки имеют бобовидную правильную форму и гладкую поверхность, капсула плотная без патологических изменений и наложений, на разрезе видна четкая граница мозгового и коркового слоев.

Надпочечники имеют округлую форму, желтоватый цвет, гладкую поверхность и плотную консистенцию.

Мочевой пузырь у отдельных животных наполнен мочой, имеет упругую эластичную консистенцию, при разрезе слизистая оболочка имеет гладкую блестящую поверхность без патологических изменений.

Органы размножения – яичники, матка, семенники без патологических изменений, анатомически правильной формы.

У некоторых подопытных крыс были выявлены индивидуальные морфологические особенности внутренних органов, не имеющие отклонений от анатомических норм.

Анализ массовых коэффициентов внутренних органов (МК) при токсикологических исследованиях дает возможность обнаружения органа-мишени токсиканта, а также выявления признаков эндокринно-связанных эффектов. При оценке МК, извлеченных после некропсии крыс, установлены следующие особенности: масса сердечной мышцы во всех опытных группах превышала массу сердца контрольных крыс на 1,25 (1 опытная); 3,75 (2 опытная) и на 1,25 % (3 опытная). Положительной была и динамика массы печени, при которой различия составили 1,4; 0,4, 0,8 % в пользу животных опытных групп (таблица 9).

Таблица 9 – Масса внутренних органов лабораторных белых крыс по окончании определения субхронической токсичности препарата силиостин ($M \pm m$; $n=5$)

Органы	Группа			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контрольная
Сердце	0,81±0,04	0,83±0,02	0,81±0,02	0,80±0,03
Легкие с трахеей	2,05±0,7	2,02±0,05	2,06±0,08	2,02±0,06
Печень	7,25±0,10	7,18±0,16	7,21±0,20	7,15±0,12
Селезенка	0,56±0,02	0,57±0,03	0,56±0,02	0,56±0,02
Почки	2,00±0,06	1,99±0,04	1,98±0,05	2,01±0,04
Желудок	1,67±0,03	1,66±0,04	1,67±0,2	1,68±0,05

По остальным показателям все определяемые значения находились в пределах анатомо-физиологических норм, разница между группами была незначительной и не достоверной.

Таким образом, проведенное исследование субхронической токсичности препарата силиостин установило, что его многократное длительное пероральное применение в субтоксических дозах не оказывает негативного действия на организм белых лабораторных крыс и не вызывает функциональных нарушений со стороны различных систем органов животных.

Результаты субхронического токсикологического эксперимента позволили сделать вывод о том, что продолжение дальнейших исследований по определению токсикологических параметров препарата силиостин неоправданно с точки зрения экономических затрат и принципов биоэтики и гуманного обращения лабораторных животных, закрепленных в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», на основании чего хроническая токсичность препарата не проводилась.

4.2.3 Влияние на пищеварение

Оценка функционального состояния пищеварительной системы под влиянием препарата силиостин проводилась на цыплятах-бройлерах кросса Arbor Acres, сформированных в 2 группы – опытную и контрольную (n=5). Птица опытной группы с 14 по 42 день жизни получала препарат силиостин из расчета 1 % к массе корма основного рациона. Цыплятам группы контроля скармливались только полнорационные комбикорма.

Комплексные исследования включали в себя макро- и микроскопическую оценку помета опытной птицы, гравиметрические показатели органов пищеварения, а также оценку микробиологического анализа слепых отростков кишечника.

С этой целью на 42 день исследования у цыплят обеих групп осуществлялся забор птичьего помета. При визуальном осмотре установлено отсутствие различий между опытными и контрольными образцами. Помет имел темно-зеленоватый цвет с белесыми пленками слизи, представляющими собой мочевую кислоту, улиткообразной формы, кашицеобразной консистенции.

Микроскопическое исследование птичьего помета проводилось на влажном препарате – каловой водной эмульсии, полученной 1:4-кратным разведением кала с дистиллированной водой. Капля эмульсии наносилась на предметное стекло. Нативный препарат рассматривался под 10-кратным увеличением. В ходе микроскопического исследования установлено, что кал птиц опытной и контрольной группы был без изменений – форменные элементы крови, слизь, клетки эпителия, яйца гельминтов и простейших не обнаружены.

По окончании опыта цыплята-бройлеры были подвергнуты плановому убою для определения гравиметрических показателей органов пищеварительной системы и микробиологического анализа слепых отростков толстого отдела кишечника.

Как видно из таблицы 10 показатели массы органов пищеварения цыплят-бройлеров находились в пределах видовой нормы, отличия по группам были незначительными и недостоверными, что свидетельствует о том, что препарат силиостин не оказывает негативного влияния на пищеварительную систему.

Таблица 10 – Масса органов пищеварительной системы цыплят-бройлеров после применения препарата силиостин (n=5)

Орган	Масса, г	
	Опыт	Контроль
Железистый желудок	13,2±0,20	12,6±0,27
Мышечный желудок (без кутикулы и содержимого)	2,52±0,02*	2,41±0,04
Кишечник	155,7±0,71	152,4±2,31
Печень	93,5±0,75	94,7±0,67

Степень достоверности по отношению к контролю * $p \leq 0,1$

Так, разница в процентном соотношении массы железистого желудка между контрольной и опытной группами составила 4,76 %. Мышечный желудок без кутикулы и содержимого опытных цыплят по массе преобладал над группой контрольных аналогов на 4,6 %. Анализ значений массы печени показал, что данный орган в группе контроля на 1,27 % превышал массу печени опытной птицы, тогда как масса кишечника, напротив, была ниже на 2,17%.

После оценки гравиметрических показателей органов пищеварения для определения микробиоценоза кишечника птицы были отобраны слепые отростки толстого отдела кишечника (таблица 11).

Таблица 11 – Содержание лактобактерий и бифидобактерий в слепых отростках кишечника исследуемых цыплят-бройлеров после применения силиостина, $\times 10^9$ КОЕ/мл

Группа	Лактобактерии	Бифидобактерии
Опыт	2,9 \pm 0,04***	3,9 \pm 0,02***
Контроль	2,7 \pm 0,03	3,7 \pm 0,04

Степень достоверности по отношению к контролю *** – $p \leq 0,001$

Результаты микробиологического исследования показали, что содержание лактобактерий в образцах слепых отростков толстого отдела кишечника опытной птицы было выше на 7,4 %, а бифидобактерий – на 5,4 % относительно контрольных аналогов. Увеличение микробиома толстого кишечника у цыплят-бройлеров, получавших препарат, объясняется адсорбционными свойствами силиостина, снижающими, в том числе, количество эндогенных токсических веществ, что способствует развитию благоприятной кишечной микрофлоры.

Таким образом, введение в рацион птицы препарата силиостин в дозе 1 % к массе полнорационного комбикорма, не оказывает негативного влияния на систему пищеварения у цыплят-бройлеров, одновременно проявляя стимулирующее действие на микробиоценоз кишечника.

4.2.4 Оценка аллергизирующих свойств препарата силиостин

Возможным побочным эффектом при введении лекарственных средств в организм является проявление состояния гиперчувствительности организма к какому-либо компоненту, входящему в состав препарата. В связи с этим одним из этапов токсикологических исследований является изучение местно-раздражающего и аллергизирующего действия.

Изучение аллергенных свойств препарата силиостин проводилось на морских свинках с массой тела 337–353 г, кроликах породы белый великан с массой тела 2,8–3,2 кг и белых беспородных мышях с массой тела 22–25 г. Возможное аллергизирующее и местно-раздражающее действие изучалось с помощью следующих тестов: «метод накожных аппликаций», позволяющий оценить раздражающее действие лекарственного вещества и установить наличие реактивных изменений кожи, «конъюнктивальная проба» – аллергическая диагностическая проба для оценки интенсивности спровоцированной аллергической реакции и «тест опухания лапы мыши» (ТОЛМ) – проба для оценки сенсibilизирующей способности лекарственного вещества.

В первой серии оценка аллергизирующего действия силиостина проводилась на морских свинках (n=6) с помощью провокационной кожной пробы, для постановки которой было сформировано две группы – опытная и контрольная. Животным опытной группы на квадратный выбритый участок боковой поверхности тела размером 2x2 см пипеткой наносилась вытяжка 30 % взвеси препарата силиостин в объеме 0,2 мл с равномерным распределением и растиранием по выбритому участку (рис. 6).

Свинкам контрольной группы аналогичным методом в том же объеме наносился физиологический раствор. Исследование сенсibilизации проводилось 20-кратным повторением (по 5 раз в неделю на протяжении 4 недель).



Рисунок 6 – Нанесение взвеси силиостина на кожные покровы морской свинки

Реакция кожи учитывалась через 30 минут после нанесения, 1, 3, 6, 12, 24 часов и далее ежедневно по шкале оценки кожных проб с целью выявления опасности развития неаллергического контактного дерматита (таблица 12).

Таблица 12 –Шкала оценки кожных проб

Категория реакции	Средний показатель
Незначительная	0–0,4
Слабая	0,5–1,9
Умеренная	2–4,9
Сильная	5–8

При клиническом осмотре (наличие эритемы, отека, эрозии, болезненности) индивидуально оценивались показатели раздражения, которые затем суммировались в каждый из указанных моментов времени с последующим делением суммы на общее количество осмотров. В ходе данного опыта проявлений раздражающего действия препарата на кожу выявлено не было. Цвет кожных покровов морских свинок опытной группы был бледно-розовым, без отеков, эрозий и эритем. Нарушений двигательной активности и особенностей поведения не установлено.

Далее полученный показатель раздражения для каждой морской свинки делился на общее количество животных для определения индекса совокупного раздражения (ИСР), который в нашем эксперименте составил 0,1.

В соответствии с таблицей, средний показатель реакции раздражения препарата силиостин для морских свинок может быть определен как незначительная сенсibiliзирующая аллергическая реакция.

Во второй серии раздражающее действие силиостина оценено на кроликах при закапывании 30 % водной взвеси препарата в конъюнктивальный мешок. Для постановки пробы двум кроликам под верхнее веко левого глаза вносилось по одной капле взвеси, одновременно с этим в левый глаз животных аналогичным методом вводилось по одной капле дистиллированной воды (рис.7). Учет реакции проводился через 15 минут (быстрая реакция) и через 24–48 часов (гиперчувствительность замедленного типа).



Рисунок 7 – Внесение взвеси силиостина в конъюнктивальный мешок кролика



Рисунок 8 – Отсутствие сосудистой реакции на препарат через 15 минут после внесения взвеси силиостина

При офтальмологическом обследовании учитывалось общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секреция слезы по следующей шкале (в баллах):

- 1 – легкое покраснение слезного протока;
- 2 – покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;
- 3 – покраснение всей конъюнктивы и склеры.

К токсическим эффектам относили покраснение конъюнктивы, возможное развитие зуда, острого офтальмита, истончение роговицы, набухание сосудов, отек конъюнктивы, дегенеративные эффекты глаза.

В ходе проведения данной пробы сенсibilизация слизистой оболочки глаз не установлена (рисунок б), только на момент внесения взвеси силиостина было отмечено характерное учащение моргания и слезотечения, проходящее в течение 2 минут.

В третьей серии стерильный раствор 30 % водной взвеси препарата (простерилизованная надсадочная жидкость) вводился подушечку левой задней лапы (под апоневроз) белых мышей опытной группы (n=6) в дозе 0,1 мл. Группе контрольных грызунов (n=6) в той же последовательности и дозе вводился физраствор. О величине отека (показатель ТОЛМ) и развитии гиперчувствительности замедленного типа судили по разнице в толщине лапы, измеряемой до введения препаратов и через 24 часа после перкутанного тестирования с помощью инженерного микрометра.

Оценка ТОЛМ проводилась по следующей шкале:

до 0,10 мм	0 баллов;
0,11–0,20 мм	1 балл;
0,31–0,40 мм	2 балла;
0,41–0,50 мм	3 балла;
0,51 мм и более	5 баллов.

При этом сравнение среднегрупповых показателей ТОЛМ между опытной и контрольной группами оценивалось в абсолютных (мм) и относительных (балл) единицах.

В ходе проведённого исследования были получены результаты, подтверждающие, что препарат силиостин при внутрикожном введении не вызывает

сенсibilизации, поскольку различия по абсолютному показателю между животными, подвергшимися провокационному тесту, и контрольными грызунами были минимальными и составили 1,33 мм в опытной группе против 1,31 мм – в контрольной, что соответствует 1 баллу в относительных единицах, подтверждая отсутствие развития гиперчувствительности замедленного типа (таблица 13).

Таблица 13 – Величина отека лапы при исследовании сенсibilизирующего действия силиостина в тесте опухания лапы у мышей ($M \pm m$)

Показатели индукции гиперчувствительности замедленного типа	Группы	
	контроль	опыт
Величина толщины лапы мыши до введения разрешающей дозы, мм	1,08 (1,24–1,32)	1,1 (1,23–1,35)
Величина толщины лапы мыши через 24 ч после введения разрешающей дозы, мм	1,31 (1,26–1,35)	1,33 (1,30–1,37)

Таким образом, результаты алергодиагностического обследования показали, что препарат силиостин не обладает потенциальной раздражающей и сенсibilизирующей алергенной активностью, не индуцируя алергологически значимых проявлений, выявляемых в условиях токсикологического эксперимента.

4.2.5 Эмбриотоксическое и тератогенное действие

Одним из этапов токсикологических исследований является изучение воздействия лекарственных препаратов на половую систему, включающее определение возможных эмбриотоксических и тератогенных изменений, возникающих под действием применения конкретного препарата или его компонентов.

Опыт по определению эмбриотоксической активности препарата силиостин проведен на базе вивария ФГБНУ КНЦЗВ на 20 половозрелых здоровых самках белых крыс со средней массой тела 188–205 г. На момент начала

исследования животные были сформированы в 2 группы – контрольную и опытную (n=10) при одинаковых условиях кормления и содержания. С первого дня подсадки опытных самок к самцам (3 самца на группу) и до 19 дня их предполагаемой беременности препарат силиостин задавался в форме болусов индивидуально энтерально в дозе 881 мг/кг массы тела (доза, составляющая 1/10 от максимальной дозы, установленной в остром эксперименте).

Контроль эстрального цикла для определения начала эструса учитывался посредством взятия вагинальных мазков. При выявлении случаев спаривания проводилась фиксация оплодотворяемости самок в группах. После чего для контроля степени естественного оплодотворения учитывалось количество спермиев в вагинальной слизи самок опытных животных.

Оплодотворенные самки изолировались от общего поголовья крыс опытной группы с последующей фиксацией начала беременности.

Для оценки эмбриотоксической активности в период с 17 по 19 дни опыта из каждой группы было выведено по 5 крыс (эвтаназия диэтиловым эфиром, с соблюдением принципов биоэтики). После чего проводилось патологоанатомическое вскрытие на предмет осмотра органов репродукции самок (матки, яичников на наличие желтых тел), плодов и плаценты, а также количество живых и мертвых эмбрионов.

У остальной части беременных животных физиологические роды проходили естественным образом, согласно срокам видовой нормы – на 21–24 день. При этом у каждой крысы определялась продолжительность беременности, количество новорожденных крысят с измерением веса и длины тела, наличие возможных аномалий тела, уродств и выживаемости крысят в помете и их соотношение по половому признаку (таблица 14).

После рождения в период 21-дневного наблюдения за молодняком проводилась оценка гравиметрических показателей, увеличения длины тела, раскрытия глаз и степени физического развития.

Таблица 14 – Оценка параметров эмбриотоксической активности и тератогенного действия препарата силиостин на лабораторных крысах
(n=5; M±m)

Параметры оценки	Группы	
	Опыт	Контроль
Эмбриотоксическое действие		
Количество желтых тел на одну самку	10,8±0,5	10,5±0,4
Количество мест имплантации на одну самку	10,6±0,5	10,4±0,6
Количество живых эмбрионов на одну самку	10,4±0,3	10,2±0,4
Количество мертвых эмбрионов на одну самку	0,6±0,3	0,6±0,3
Эмбриональная смертность, %	6,9±0,4	7,0±0,5
Постимплантационная гибель, %	67,7±0,6	69,5±0,3
Предимплантационная гибель, %	37,8±0,4	35,6±0,5
Выживаемость, %	91,7±0,2	92,6±0,4
Средняя масса эмбриона, мг	866,3±17,7	869,5±20,5
Средний размер туловища эмбриона, мм	25,5±0,1	25,2±0,2
Тератогенное действие		
Число новорожденных крысят на одну самку	8,9±0,6	9,2±0,4
Средний вес крысенка, мг	6058,7±126,6	6055,4±118,9
Средняя длина туловища крысенка, мм	45,7±0,4	46,2±0,7
Аномалии развития внутренних органов и скелета, врожденные уродства	–	–

В ходе проведения эксперимента по определению эмбриотоксической активности токсического действия препарата силиостин на течение беременности и родов у опытных лабораторных крыс отмечено не было.

Силиостин не оказывает влияния на уровень желтых тел в яичниках, возникновение отклонений в показателях предимплантационной, постимплантационной и эмбриональной смертностей, на процессы формирования внутренних органов плодов в эмбриональном периоде.

В процессе наблюдения за новорожденными крысятами в течение 21 дня статистически значимых различий в физиологических параметрах (сроки открытия глаз, отлипания ушей, прорезывание резцов, появление первичного волосяного покрова) как в опытной, так и контрольной группах не установлено.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что препарат силиостин не оказывает отрицательного влияния на ранний постнатальный период новорожденных теплокровных животных.

4.2.6 Ветеринарно-санитарная экспертиза качества продуктов убоя после применения препарата силиостин

Для проведения ветеринарно-санитарной оценки продуктов убоя птицы после применения препарата силиостин по принципу парных аналогов было сформировано 2 группы (n=5) 28 суточных цыплят-бройлеров кросса Arbor Acres с массой тела 1456–1473 г. Опытной группе цыплят на протяжении двух недель в корма основного рациона добавлялся препарат силиостин в дозе 1 %. Птица контрольной группы находилась только на ПК. На 42 день исследования проводился плановый убой цыплят-бройлеров с целью проведения ветеринарно-санитарной экспертизы.

Оценка тушек бройлеров проводилась согласно действующим нормативным документам: «Правила ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов» (1983 г с дополнениями и изменениями 1988 г) с учетом требований санитарно-эпидемиологических правил и нормативов «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (СанПиН 2.3.2.1078-01). Органолептические и биохимические исследования мяса бройлеров проводились согласно ГОСТ 31962-2013 «Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части)» и ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы».

В ходе предубойного осмотра установлено, что за период потребления опытной птицей препарата силиостин признаков интоксикации выявлено не было. Послеубойным осмотром выявлено, что мышечная ткань цыплят в обеих группах хорошо развита, грудь имеет округлую форму без выделения

киля грудной кости, на груди, животе и спине имеются отложения подкожного жира (в виде сплошной полосы). При оценке мышц тазовых конечностей цыплят опытной группы установлена высокая степень развитости ткани (рис. 9), выраженная зона суставного гиалинового хряща, костей бедра и голени, что может говорить об усиленных процессах минерального генеза и оссификации.



Рисунок 9 – Органолептическая оценка мышечной ткани тазовых конечностей цыплят-бройлеров опытной группы

Птица имела анатомически правильное расположение органов, хорошую степень обескровленности. Комплексный осмотр тушек позволил отнести мясо бройлеров к первой категории.

Макроскопическим осмотром внутренних органов патологических изменений не установлено: цвет органов сохранен, кровоизлияния отсутствуют, полости без экссудата, в паренхиматозных органах, таких как печень и селезёнка, бугорки и узелки не обнаружены, слизистые оболочки имеют бледно-розовый цвет, кожа – кремового цвета без пятен и кровоподтеков.

Для дальнейшего проведения оценки органолептических и биохимических показателей исследуемые тушки были помещены в холодильную камеру

с температурой +2 °С на 24 часа для нормализации протекания процессов автолиза (ферментации).

В ходе определения органолептических показателей у бройлеров опытной и контрольной групп были получены следующие результаты. Кожа тушек имела небольшие насечки и желтоватый цвет. Запах, как на поверхности тушки, так и при глубоком разрезе, был специфическим, характерным для мяса данного вида. Внешний вид мяса имел бледно-розовый цвет с легкой корочкой подсыхания без ослизнения на поверхности, при надавливании на мясо образовывалась ямка, которая выравнивалась в течение 5 секунд. На разрезе мышечная ткань была упругой с низкой степенью влажности, что подтверждалось отсутствием следов влаги на фильтровальной бумаге. Абдоминальный и висцеральный жир имел мягкую консистенцию и бледновато-желтый цвет. Водный экстракт мяса был прозрачным с высокой степенью фильтрации через фильтровальную бумагу.

Оценивая качество бульона, полученного варкой мяса в дистиллированной воде (соотношение 1:3) на водяной бане при температуре 83–86 °С, установлено следующее: бульон был прозрачным, без хлопьев, с характерным ароматом, небольшими капельками жира на поверхности. Вареное мясо имело сероватый цвет, хороший вкус, характерный запах и высокую степень сочности.

Биохимические исследования показали, что концентрация ионов водорода в группах находилась в пределах референсных значений для данного вида мяса, составляя в контрольной группе 5,91 ед., в опытной группе – 5,96 ед. Проведение реакции на пероксидазу показало, что водная вытяжка из мясного фарша приобретала сине-зеленый цвет, переходящий через несколько минут в буро-коричневый, что свидетельствует о доброкачественности мяса. В ходе оценки результатов реакции с сернокислой медью в бульоне мяса птиц обеих групп хлопья и включения отсутствовали. Использование реактива Несслера в водном экстракте мяса (1 мл) приводило к появлению слабой желтой окраски бульона, подтверждая свежесть мяса.

Заключительным этапом ветеринарной-санитарной оценки мяса цыплят-бройлеров явился микроскопический анализ мазков-отпечатков с поверхностных слоев мышц, окрашенных по Граму для определения количества бактерий и следов распада волокон мышечной ткани. В ходе проведения исследований на поверхности мяса птицы обеих групп были выявлены единичные представители кокковых и палочковидных форм бактерий, следы распада волокон мышечной ткани не обнаружены. В глубоких срезах мышечных слоев бактерии отсутствовали.

Таким образом, включение в кормовые рационы птицы препарата силиостин не вызывает изменений органолептических и биохимических показателей мяса, а также не влияет на его качественные и вкусовые показатели, в связи с чем мясо и продукты убоя цыплят-бройлеров могут реализовываться в пищу без ограничений. Выдерживание сроков с момента окончания применения силиостина до момента убоя птицы не требуется.

4.3 Фармакологические свойства препарата силиостин

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: E3S Web of Conferences: 14th International Scientific and Practical Conference on State and Prospects for the Development of Agribusiness, INTERAGROMASH 2021, Rostov-on-Don, 24–26 февраля 2021 года. Vol. 273. – Rostov-on-Don: EDP Sciences, 2021; Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East: Agricultural Innovation Systems, Volume 2, Ussuriysk, 21–22 июля 2021 года. Vol. 354. – Ussuriysk, 2022. – P. 277–286; Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2020. № 87. – С. 134–140; Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2022. – № 2(66). – С. 306–313; Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2022. № 99. – С. 202–207; Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 34–37; Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы: Материалы VI Международной научно-практической онлайн-конференции, Майкоп, 25 ноября 2020 года. – Майкоп: Издательство «Магарин Олег Григорьевич», 2020. – С. 236–238; Научно-практический журнал: НОВОСТИ НАУКИ В АПК. Выпуск по материалам IX Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь, 2021. – 2021 – №1. – С. 282–285; Материалы конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии». Майский, 2021. – С. 103–104.

При оценке фармакологических свойств препарата ставится цель изучить основные механизмы его действия, способствующие достижению системной экспозиции у животных, а также определяющие основные терапевтические мишени в организме. Субъектами этих исследований могут являться

как животные с патологией, так и здоровые животные. Однако использование животных с искусственно смоделированным или спонтанным заболеванием, хотя и может предоставить терапевтически полезную информацию, связано с определенными трудностями и требует дополнительных исследований. Поэтому в нашем случае фармакологические свойства силиостина определялись по его влиянию на физиологические/клинические, морфометрические показатели, гомеостаз крови, механическую прочность костной ткани здоровой птицы.

Эксперимент проведен на базе ООО «Югмелпродукт» на семидневных цыплятах-бройлерах кросса РОСС-308, сформированных в 2 группы: опытную и контрольную (n=50).

Птица содержалась в одноярусных клеточных батареях с сетчатым полом, желобковыми (наружными) кормушками, вакуумными и ниппельными поилками. Условия содержания – световой и температурный режим, влажность, плотность посадки соответствовали рекомендациям ВНИТИП (2005). Кормление цыплят осуществлялось полнорационным комбикормом по следующей схеме: с момента рождения до 10 дня жизни – старт; с 11 до 28 дня – рост; с 29 дня до убоя – финиш. Опытная группа цыплят с 7 по 42 день жизни получала препарат силиостин из расчёта 1 % к массе полнорационного комбикорма. Контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

Определение массы тела птицы проводилось в динамике в начале опыта (на 7 день) и далее на 17, 30 и 42 дни эксперимента. Кровь для биохимических исследований отбиралась на 30 и 42 день исследований от 5 цыплят из группы без учета половой принадлежности методом случайной выборки.

4.3.1 Влияние на клиническое состояние и ростовые характеристики цыплят-бройлеров

Полученные в ходе эксперимента данные гравиметрических показателей бройлеров выявили следующие закономерности (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика массы тела цыплят-бройлеров по возрастным периодам ($M \pm m$, $n=20$)

Группа	Возраст			
	7 дней	17 дней	30 дней	42 дня
Опытная	143,0±2,6	470,0±8,4	1495,4±16,7	2729,5±24,3*
Контрольная	141,9±3,1	509,6±10,2	1496,8±15,5	2575,0±26,1

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

При одинаковых начальных показателях массы тела цыплят в 7-дневном возрасте через 10 дней исследований в контрольной группе бройлеров установлено увеличение весовых значений относительно опытной птицы на 8,4 %. Однако к 30 дню исследований межгрупповые различия по массе нивелировались, сохраняясь в границах, равных 1495,4–1496,8 г. А уже к концу экспериментального периода в группе опытных цыплят интенсивность роста значительно увеличилась, превысив показатели контрольных аналогов на 6,0 % ($p \leq 0,05$). Таким образом, исходя из результатов таблицы, можно отметить, что применение препарата, начиная с 30 дня жизни, оказало стимулирующее влияние на кормовую активность цыплят-бройлеров.

Это подтверждают наши предыдущие исследования, согласно которым введение в рационы бройлеров в ранний возрастной период препаратов, содержащих природные алюмосиликатные минералы, не имеющие питательной ценности, в дозах 1 % и выше от общего количества корма, приводит к некоторому снижению их ростовых характеристик. Однако в дальнейшем, когда количество потребляемого птицей корма увеличивается и концентрация введенного препарата уже не оказывает большого влияния на уровень питательности кормов,

благодаря монтмориллониту, в состав которого входит природно-сбалансированный комплекс эссенциальных макро- и микроэлементов, в организме бройлеров происходит активизация процессов биологического синтеза. Растворимые в водной фазе легкообменивающиеся катионы металлов включаются в регуляцию метаболизма, усиливая протеинсинтетическую функцию печени цыплят-бройлеров, обеспечивая устойчивую положительную динамику увеличения приростов массы тела (Semenenko M. P., Kononenko S. I., Kuzminova E. V., Zhabachta N. N., 2018; Semenenko M. P., Kuzminova E. V. et al., 2020).

Сохранность цыплят-бройлеров на протяжении всего эксперимента в обеих группах составила 100 %. Однако показательным явилось наблюдение за клиническим состоянием опытной и контрольной птицы. В опытной группе в течение всего исследовательского периода цыплята были более активными с хорошей скоростью оперяемости и ровным оперением. Выпадение перьев на ограниченных участках не наблюдалось, перо удерживалось в коже достаточно прочно. Гребень, сережки были эластичными, блестящими. В контрольной группе в последние 2 недели эксперимента регистрировались особи с низкой подвижностью, взъерошенным оперением и тускло окрашенными гребнем и сережками (рис. 10–11).



Рисунок 10 – Слабость тазовых конечностей (контрольная группа)



Рисунок 11 – Отсутствие хвостового оперения (контрольная группа)

4.3.2 Влияние на гомеостаз крови цыплят-бройлеров

При морфологических исследованиях крови установлено, что на заключительном этапе откорма практически все показатели клеточного состава крови в группах укладывались в рамки принятых референсных границ (таблица 16).

Однако у цыплят, получавших препарат силиостин, уровень лейкоцитов превышал значение контрольных аналогов на 11,5 % ($p \leq 0,05$), эритроцитов – на 10,3 %, эозинофилов – на 33,3 % ($p \leq 0,05$), псевдоэозинофилов – в 1,44 раза ($p \leq 0,01$). Следует отметить, что псевдофильные гранулоциты являются наиболее активными бактериальными фагоцитами, которые вместе с эозинофилами участвуют в нейтрализации чужеродных клеток и экзо- и эндотоксинов. Их возрастание в опытной группе служит косвенным подтверждением более выраженного формирования показателей защитной функции крови. Одновременно в крови опытных цыплят преобладала концентрация тромбоцитов (в 1,35 раза) относительно показателей контрольных аналогов.

Таблица 16 – Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров
($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы	
	Опытная	Контрольная
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	22,9±2,3*	20,53±1,5
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	2,68±0,33	2,43±0,18
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	55,64±2,41	41,20±1,04
Гемоглобин, г/л	82,89±2,12	81,05±3,17
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	1,52±0,76	1,14±0,24
Псевдоэозинофилы, $10^9/\text{л}$	8,45±1,86**	5,87±0,11
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	12,45±0,91	13,06±0,64
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,52±0,25	0,44±0,26
Эозинофилы, %	7,4±0,42*	5,56±0,53
Псевдоэозинофилы, %	36,5±1,32	29,7±0,97
Лимфоциты, %	54,5±1,49	63,36±1,52
Моноциты, %	2,03±0,21	2,00±0,14

Степень достоверности ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

Межгрупповые различия по уровню гемоглобина были незначительными (на уровне 2,3 % в пользу опытных цыплят) и недостоверными.

Оценка биохимического гомеостаза крови птицы выявила определенные различия по ряду показателей между опытной и контрольной группами (таблица 17).

Следует отметить, что уровень общего белка в 28-дневном возрасте у цыплят обеих групп был достаточно высоким, свидетельствуя об усилении протеинового обмена в результате становления и совершенствования процессов биосинтеза в печени птицы. Однако в опытной группе уже в этот период концентрация общего белка превышала значения контрольных цыплят-бройлеров на 12,1 % ($p \leq 0,05$).

В последующем отмечено физиологическое снижение показателя общего белка без значимых различий между группами.

Таблица 17 – Динамика биохимических показателей сыворотки крови цыплят-бройлеров по возрастным периодам ($M \pm m$, $n=5$)

Показатели	Группы			
	На 28 день исследования		На 42 день исследования	
	опытная	контрольная	опытная	контрольная
Общий белок, г/л	39,67±2,61*	35,40±1,48	29,8±2,12	29,64±0,84
Глюкоза, ммоль/л	12,1±0,20	13,30±0,95	15,63±0,18***	14,12±0,39
Мочевина, ммоль/л	4,03±0,07	4,53±0,13	4,30±0,10	4,24±0,08
Холестерин, ммоль/л	3,17±0,26	3,30±0,32	3,50±0,15	3,41±0,24
АсАТ, ЕД/л	291,0±14,2**	214,3±19,9	233,67±11,38	223,8±12,92
АлАТ, ЕД/л	22,1±0,51	27,4±1,02	20,4±0,93	29,67±1,36
ЩФ, Ед/л	428,3±9,6	489,7±11,2	416,0±8,1**	506,5±7,4
Триглицериды, ммоль/л	0,71±0,11	0,62±0,33	1,04±0,16*	0,88±0,17
Кальций общий, ммоль/л	2,40±0,15	2,33±0,03	3,37±0,47**	2,64±0,44
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,13±0,19	2,0±0,21	1,8±0,10	2,78±0,83
Кремний, мкг/л	637,05±24,85**	496,10±15,56	307,78±18,07*	215,53±16,47

Степень достоверности – *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$ по отношению к группе контроля

Уровень глюкозы у всей птицы на протяжении эксперимента был высоким. Тем не менее в разные временные периоды динамика ее содержания в сыворотке крови цыплят имела определенные различия. Так, при первом взятии крови концентрация глюкозы у контрольных бройлеров превышала показатели опытной группы на 9,9 %, однако к концу исследований наблюдалась обратная картина: уровень глюкозы в опытной группе не только достиг параметров контрольных аналогов, но и достоверно их превысил на 10,8 % ($p \leq 0,001$). И хотя в целом значения показателя в группах находились в пределах физиологической нормы, динамическое изменение глюкозы в сторону увеличения указывает на интенсификацию углеводного обмена у опытной птицы.

Липидный обмен имеет важное значение, поскольку липиды и, в частности, триглицериды, служат энергоемким субстратом для интенсивного роста птицы. В нашем случае уровень триглицеридов на протяжении всего исследования у опытных цыплят был выше контрольной птицы – на 14,5 и 18,2 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

В сыворотке крови птицы регистрировалась высокая ферментная активность с приоритетом по аспаратаминотрансферазе, межгрупповые различия по которой составили 35,8 % ($p \leq 0,01$) в 28 дней и 4,4 % в 42 дня в сторону увеличения у опытных бройлеров. Однако ферментный профиль птицы обеих групп не выходил за границы референсных значений нормы.

По активности АлАт существенных различий между группами за весь период исследований установлено не было.

Щелочная фосфатаза, являясь гетерогенным ферментом, представлена несколькими изоэнзимами, особенность которых заключается в том, что они сосредоточены в определенных органах. Благодаря этому различают печеночную, костную, кишечную, плацентарную, холестатическую и почечную ЩФ. Но наиболее часто выявляемыми являются костный и печеночный изоферменты щелочной фосфатазы.

Костная ЩФ продуцируется остеобластами – крупными одноядерными клетками, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Благодаря внеклеточному расположению фермента в процессе кальцификации можно проследить прямую связь между заболеванием кости и появлением фермента в сыворотке крови (Millán J. L., Whyte M. P., 2016).

Оценивая результаты биохимического исследования сыворотки крови птицы, можно отметить, что в контрольной группе бройлеров на всем протяжении эксперимента уровень щелочной фосфатазы был выше, чем у опытных цыплят – на 14,3 % в 28-дневном возрасте и на 21,8 % – в 42 дня ($p \leq 0,01$). В данном случае отсутствие изменений в гепатоиндикаторных ферментах указывает на то, что повышение активности щелочной фосфатазы может быть обусловлено повышенным метаболизмом в костной ткани, связанным с ее разрушением или возникновением патологических процессов, сопровождающихся пролиферацией остеобластов.

Следует учитывать, что главная особенность минерального обмена у быстрорастущих кроссов цыплят-бройлеров состоит в том, что процессы поступления минеральных веществ и их выведение из организма не уравновешены между собой, и это влияет не только на показатели продуктивности, но и на развитие скелета.

При изучении кальций-фосфорного обмена установлено, что уровень кальция в группе, получавшей препарат, к концу экспериментального периода был на 27,7 % ($p \leq 0,01$) выше, чем у контрольных аналогов. В сравнении с предыдущим периодом по группе его активность увеличилась на 40,4 %. Тогда как концентрация фосфора, напротив, снизилась, что позволило оптимизировать кальций-фосфорное соотношение в сыворотке крови опытных цыплят до 1,87, тогда как у контрольной птицы Ca : P соотношение составило 0,95, что говорит о нарушении минерального обмена в организме и ослаблении структурного равновесия в костной ткани подопытной птицы.

Важность кальция для целостности и крепости костной ткани неоспорима. Однако помимо кальция существует ряд так называемых «остеотропных» минералов, вовлеченных в гомеостаз костных репаративных процессов. Одним из таких минералов является кремний. При исследовании сыворотки крови цыплят-бройлеров на 28 день жизни выявлена существенная разница по уровню аморфного кремния, составившая 1,28 раза в пользу птицы опытной группы ($p \leq 0,01$). В нашем случае увеличение данного микроэлемента у опытной птицы объясняется компонентным составом препарата, в основу которого и входит кремний – как неорганический, так и органический, синтезируемый из ортокремневой кислоты.

В последующем отмечено плавное снижение этого показателя с сохранением приоритета значений по его концентрации у опытных цыплят-бройлеров на 42,8 % ($p \leq 0,05$), что вполне объяснимо с точки зрения биохимии, поскольку в процессе формирования костной ткани содержание кальция в костях увеличивается, тогда как концентрация кремния, напротив, снижается, в том числе и за счет его участия в кальцификации костного матрикса для увеличения минеральной плотности костной ткани и уменьшения хрупкости костей.

Анализируя результаты биохимического исследования сыворотки крови можно отметить, что использование силиостина в рационе сельскохозяйственной птицы способствует активизации процессов биологического синтеза в организме цыплят-бройлеров и нормализации минеральной составляющей крови при высокой степени усвоения кремния.

4.3.3 Влияние на уровень эндогенной интоксикации цыплят-бройлеров

Кровь, являясь наиболее подвижной средой организма, чаще всего подвержена гомеостатическим нарушениям, обусловленным, в том числе, накопле-

нием в ней различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму и приводящих к развитию эндотоксикоза (эндогенной интоксикации), являющегося интегральным компонентом патогенеза многих заболеваний и не имеющего специфических признаков. Основой эндогенной интоксикации является дисбаланс системы гомеостаза, в результате которого в тяжелых случаях может сформироваться синдром полиорганной недостаточности.

Эндогенная интоксикация может проявлять себя на двух уровнях – метаболическом и клиническом. Метаболический уровень эндотоксикоза характеризуется избыточным накоплением продуктов нормального и патологически извращенного метаболизма и обнаруживается при помощи биохимических и других лабораторных методов. Клинический уровень эндотоксикоза включает в себя как метаболические нарушения, так и различные клинические проявления в виде осложнений течения основного заболевания и побочных эффектов терапии (Узбеков М. Г., 2019).

В ходе проведенного исследования установлено (таблица 18), что на фоне применения силиостина в крови опытных цыплят титр среднемолекулярных пептидов при длине волны 237 нм не имел существенных различий со значениями группы контроля (разница в показателях составляла 4,4 % в пользу опытной группы). Тогда как по другим длинам волн межгрупповые различия были более существенными – при длине волны 254 нм – 21,3 %, при 280 нм – 17,2 % ($p \leq 0,05$).

Таблица 18 – Уровень МСМ в сыворотке крови цыплят-бройлеров при использовании силиостина ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы	
	Опытная	Контрольная
МСМ ₂₃₇ , ед. опт. пл.	1,168±0,044	1,222±0,086
МСМ ₂₅₄ , ед. опт. пл.	0,455±0,015*	0,578±0,072
МСМ ₂₈₀ , ед. опт. пл.	0,391±0,038*	0,472±0,06

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

Исходя из результатов исследования уровня МСМ в подопытных группах можно отметить, что применение силиостина позволило снизить развитие мембранодеструктивных явлений, обуславливающих прогрессирование расстройств гомеостаза, в частности ингибирование процессов эндогенной интоксикации.

4.3.4 Влияние на механические и морфометрические характеристики костей цыплят-бройлеров

Для оценки влияния препарата на прочность костной ткани цыплят-бройлеров были проведены исследования механических и морфометрических характеристик костей конечностей подопытной птицы, для чего на 42 день эксперимента был проведен забой птицы (по 3 из каждой группы) с полным извлечением внутренних органов, анатомической разделкой и отделением костей тазовых конечностей. При разделке потрошенных тушек у цыплят-бройлеров проводилось отсечение окороков по тазобедренному суставу с дальнейшим разделением по суставам на голень и бедро. Разделенные части подвергались ручной обвалке с анатомической зачисткой костей, включающей в себя удаление сухожилий и хрящевой ткани. После чего проводилась перевеска костей бедер и голени и их измерение (длина, ширина, размеры проксимального и дистального эпифизов, диафиза).

После морфометрических измерений кости, отобранные у контрольной и опытной групп, подвергались компрессионным испытаниям для определения наибольшей предельной нагрузки электрогидравлическим испытательным прессом «ПИ-5000 кН» при силе сжатия от 1кН (100 кг) до 5000 кН (500 тонн).

Перед проведением испытания, исследуемые образцы костей бедер и голени подвергались распилу под углом 90° с целью отделения диафизов костей в виде цилиндров для их устойчивости на приборе. Из образцов был удален

костный мозг. Сушка костей не проводилась. После чего был проведен макроскопический осмотр цилиндров костных распилов для визуальной оценки структуры компактного слоя на отдельных сегментах бедренных костей (рисунок 12).

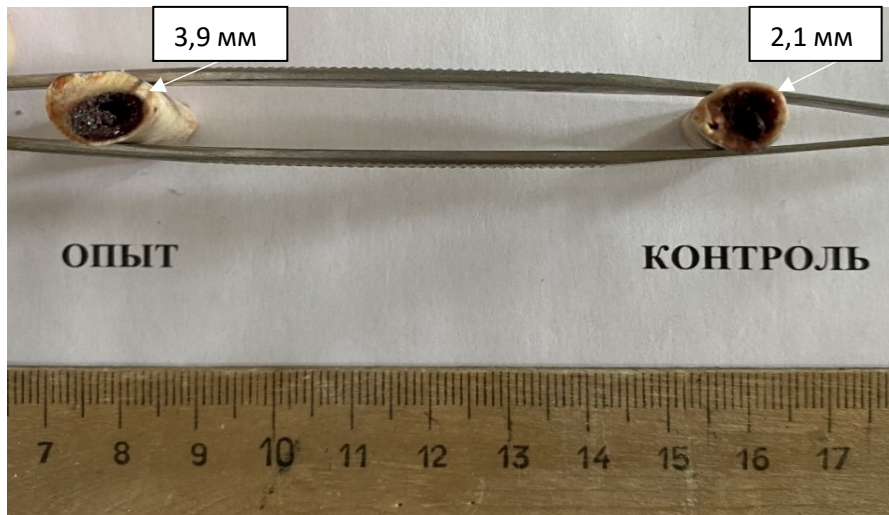


Рисунок 12 – Макроскопическая оценка сегментальных распилов бедренных костей

При анализе костных цилиндров следует отметить утолщение компактного слоя в костях опытной группы в 1,86 раза, что также может свидетельствовать о выраженных процессах оссификации и регенерации костной ткани, включающих в себя интенсивное образование и рост костных клеток, отложение соединений остеотропных элементов, способствующих образованию костного матрикса.

Далее диафизы костей бедер и голени контрольной и опытной групп подвергались сжатию на электрогидравлическом прессе в вертикальном направлении (в плоскости, моделирующей естественную нагрузку массы тела на костный аппарат конечностей птицы). Сжатие проводилось до момента разрушения костного цилиндра. В момент разлома фиксировалась наибольшая предельная нагрузка на объект.

Следует учитывать, что в зависимости от локализации в костно-суставном аппарате, кости животных испытывают различный уровень функциональных нагрузок, которому соответствует степень минерализации кости. Это

определяет и значения механических параметров кости, которые имеют прямую корреляционную зависимость от структуры, композиционного состава кости, ее функцией в скелете и механическими параметрами (Ежкова А. М., Ежкова М. С., Яппаров А. Х., Ежков В. О. и др., 2019; Wen X. X. et al., 2015; Yang P. F. et al., 2018). У птицы основная нагрузка ложится на кости тазовых конечностей – голени и бедра, поэтому биомеханические исследования осуществлялись на макрообразцах (цилиндрические образцы диаметром от 3 до 5 мм, высота образцов – от 5 до 15 мм) посредством проведения испытаний на сжатие и путем изучения упруго-пластических свойств указанных образцов (Savinkov A. et al., 2020).

В процессе проведения испытания записывалась диаграмма сжатия в координатах «напряжение-деформация», на основании которой осуществлялся расчет наибольшей предельной нагрузки на кость, отражающий ее биомеханические свойства. В результате проведения испытания были получены следующие характеристики костной ткани костей бедра и голени цыплят-бройлеров (таблица 19).

Таблица 19 – Механическая прочность костей цыплят-бройлеров ($M \pm m$; $n=3$)

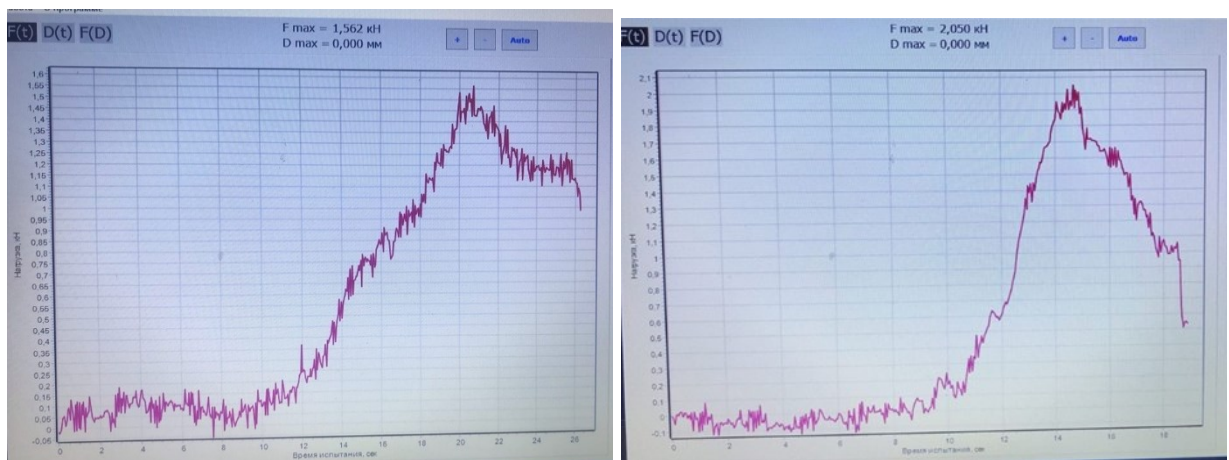
Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Наибольшая предельная нагрузка (κH)	<i>Бедро</i>	
	1,15±0,29	1,58±0,30*
	<i>Голень</i>	
	1,20±0,32	1,72±0,27

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

Показатели максимальной предельной нагрузки костей бедер и голени в опытной группе были в 1,37 ($p \leq 0,05$) и в 1,4 раза выше, чем в группе контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что прочность костей у опытной группы, получавшей препарат силиостин, выше, чем у контрольной, не получавшей его.

Одной из основных характеристик костной ткани является так называемая величина напряжения кости в момент ее разрушения. Именно величина напряжения в момент разрушения кости (НМР) указывает на прочность костной ткани. Изучение закономерностей деформации костной ткани компрессионным методом показывает, что в начале нагружения кость, воспринимая нагрузку, не деформируется. Это так называемый период жесткости, продолжительность которого зависит от формы кости (или костного комплекса) и формы его поперечного сечения. Далее по группам наблюдается увеличение внутренних напряжений соответственно росту нагрузки, или период пропорциональности, переходящий в период текучести, когда эта пропорциональность нарушается. Причем период текучести для кости, относящейся к материалам с хрупко-пластическими свойствами, также короток. Затем следует взрывообразное формирование перелома, занимающее по времени около 0,0025 секунд.

В нашем случае разрушение костной ткани у опытной птицы происходило плавно, без скачков, прямо пропорционально силе сжатия, тогда как у цыплят группы контроля при достаточно низкой механической нагрузке наблюдалась резкая деформация костной ткани, приводящая к ее разлому и последующему разрушению (графики компрессионных испытаний: рис. 13–14).

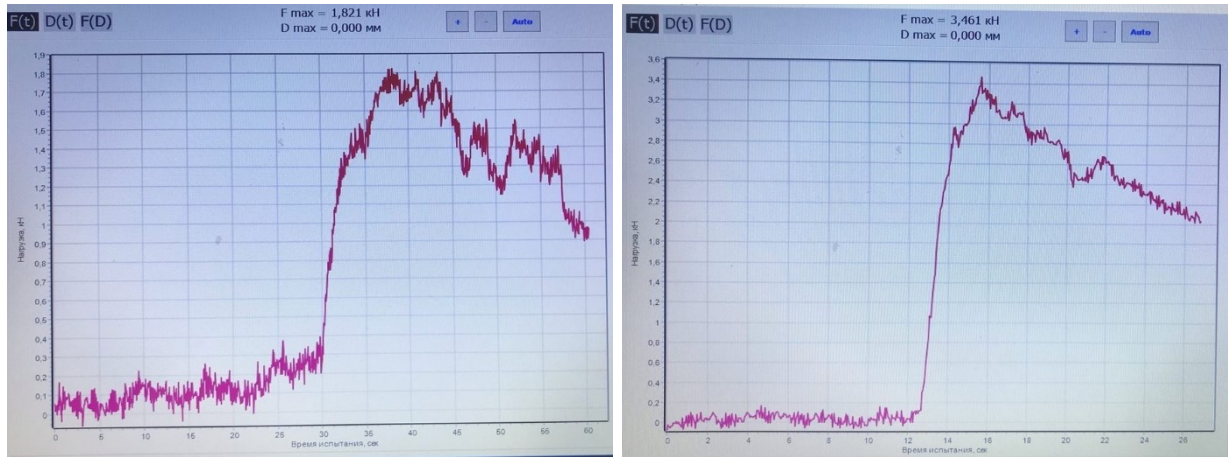


a

b

Рисунок 13 – Кривая компрессии костей цыплят опытной группы

(a – бедренная кость; b – кость голени)



a

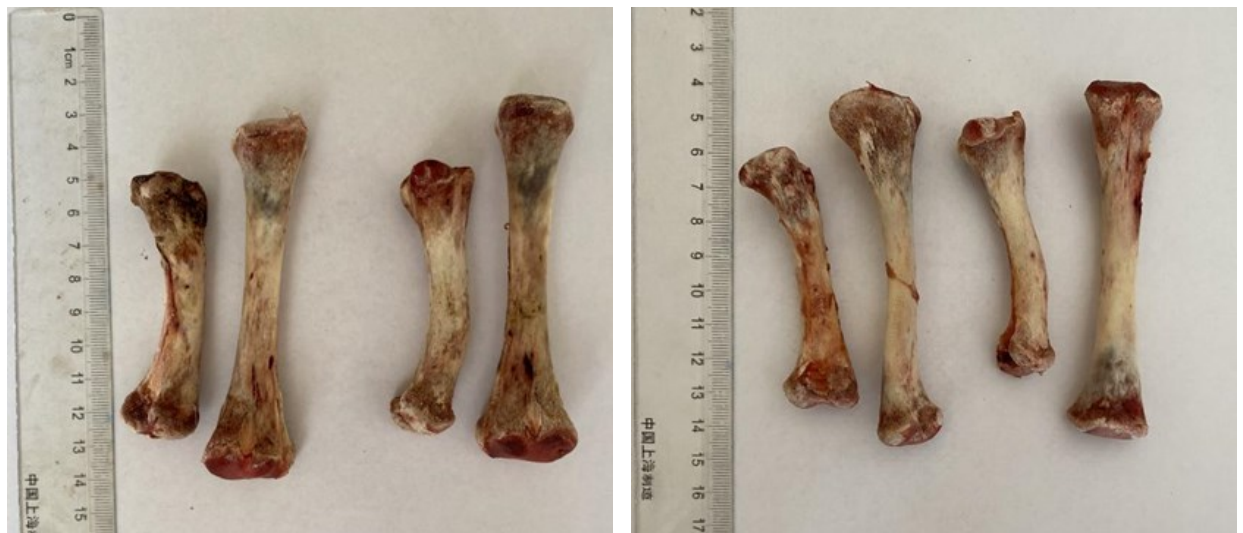
b

Рисунок 14 – Кривая компрессии костей цыплят контрольной группы

(a – бедренная кость; b – кость голени)

Исходя из результатов эксперимента, можно отметить, что использование в составе полнорационных кормов птицы силиостина приводит к увеличению количественных характеристик таких биофизических параметров костной структуры, как плотность и устойчивость к механическому сжатию.

Одновременно были отмечены изменения как в гравиметрических, так и в размерных (линейных) показателях костей тазовых конечностей подопытной птицы обеих групп (рис. 15, таблица 20).



a

b

Рисунок 15 – Кости бедра и голени цыплят-бройлеров (a – опыт, b – контроль)

Таблица 20 – Гравиметрические и линейные показатели костей голени и бедра цыплят-бройлеров ($M \pm m$; $n=3$)

Измеряемые показатели	Группа			
	опытная		контрольная	
	Левая конечность	Правая конечность	Левая конечность	Правая конечность
Масса бедренной кости, г	6,26±0,26*	6,24±0,37	5,35±0,33	5,41±0,12
Масса кости голени, г	8,9±0,21	8,79±0,28*	7,78±0,19	7,83±0,20
Длина бедренной кости, см	7,27±0,12	7,33±0,08	7,23±0,15	7,21±0,05
Длина кости голени, см	10,07±0,24	10,04±0,15	9,8±0,11	9,76±0,05
Ширина кости бедра, см				
эпифиз проксимальный	1,9±0,07*	1,93±0,03	1,73±0,03	1,69±0,07
эпифиз дистальный	1,8±0,03	1,8±0,01	1,87±0,09	1,85±0,05
диафиз	0,95±0,06	0,97±0,09	0,84±0,03	0,83±0,07
Ширина кости голени, см				
эпифиз проксимальный	2,0±0,06	1,97±0,07	1,81±0,07	1,80±0,01
эпифиз дистальный	2,67±0,09*	2,59±0,09*	2,27±0,02	2,30±0,08
диафиз	0,9±0,06	0,88±0,07	0,76±0,02	0,8±0,03

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

Различия в ширине эпифизов и диафизов костей бедра цыплят опытной и контрольной групп колебались в пределах от 9,8 до 16,7 %, костей голени – от 10,5 до 18,4 % ($p \leq 0,05$).

Результаты эксперимента по изучению влияния препарата силиостин на физиологическое состояние и развитие костной ткани цыплят-бройлеров показали, что он оказывает воздействие на ростовые показатели, снижение биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также на морфометрические показатели костей тазовых конечностей, что в условиях интенсивного роста птицы мясного направления позволит не только профилактировать дефекты и деформации костей тазовых конечностей, возникающие при развитии дисхондроплазии, но и замедлить или повернуть вспять раннюю остеолитическую фазу данной патологии.

4.3.5 Влияние силиостина на рентгенологические характеристики костной ткани цыплят-бройлеров

Оценка рентгенографической картины костной ткани проводилась на аппарате Orange 1040HF Collimator (S/N : 1908-5CL01). Снимки выполнялись в прямой проекции.

Результаты опыта оценивали по следующим показателям: форма и величина кости, контуры кости и костная структура. При оценке данных показателей на рентгеновских снимках установлено:

Форма и величина костей контрольной и опытной групп цыплят-бройлеров не имели отклонений от нормы и соответствовали видовой, возрастной и половой принадлежности птицы.

Контурный рисунок костей имел межгрупповые отличия. Проводя обобщенную групповую оценку данного показателя в опытной группе цыплят установлены более четкие, ярко высвеченные, без прерывания контуры рисунка большеберцовой и бедренной костей (рис. 16).

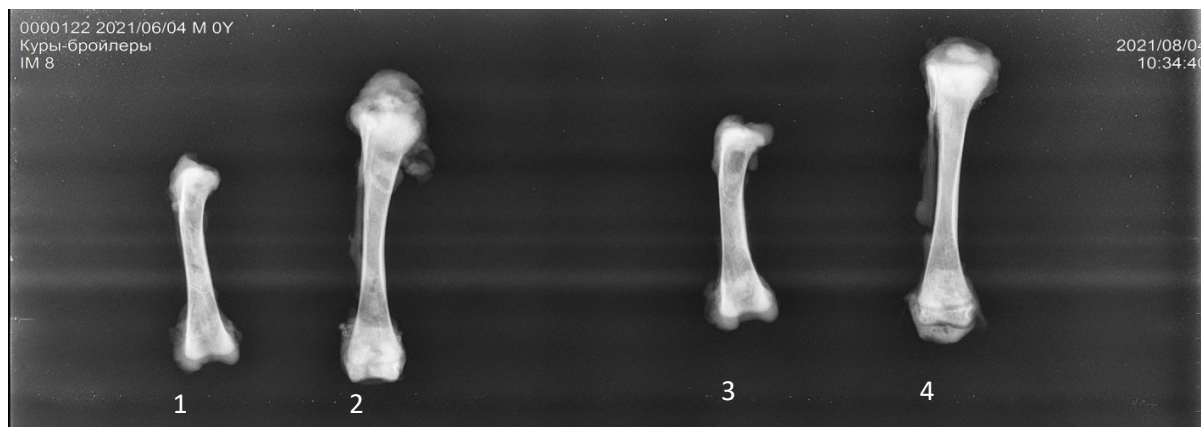


Рисунок 16 – Сравнение рентгенограмм животных контрольной (1,2) и опытной (3,4) групп

Хрупкость и медленный рост большеберцовой кости, которая является уязвимым местом для быстрорастущих цыплят-бройлеров, приводит к различным деформациям, слабости ног и другим патологиям. На рентгене контрольной группы отмечается изогнутость большеберцовой кости, свидетельствуя о

ее низкой прочности. Помимо этого, выявляется прерывание компактного слоя, что определяет хрупкость кости и недостаточную минерализацию последней. Дефицит в кости известковых солей дает при рентгеновском снимке тень, по интенсивности приближенную к тени мягких тканей, указывая на развитие признаков остеомалиции или рахита. Потеря органических и неорганических компонентов кости указывает на уменьшение плотности, кость при таком состоянии меньше поглощает рентгеновские лучи, особенно в губчатом слое.

При сравнении компактного слоя, который является наиболее прочным в трубчатой кости, и, соответственно, по его толщине можно судить о возможностях бедренной костью и голенью выдерживать нагрузки, у опытных цыплят можно наблюдать его умеренное утолщение.

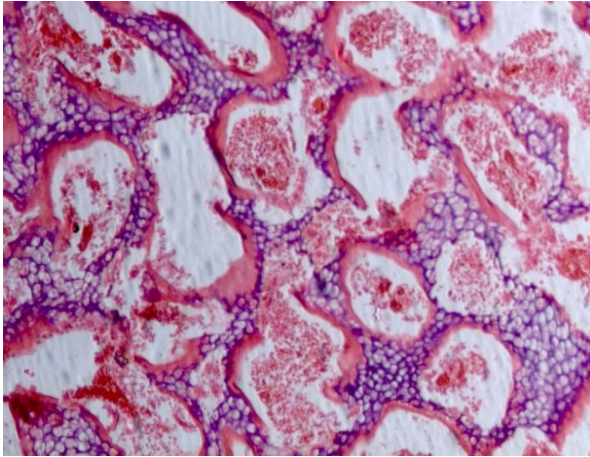
Костная структура на снимках опытных и контрольных групп не нарушена и не имеет патологических признаков.

Таким образом, по результатам рентгенографии установлено, что препарат силиостин способствует повышению прочности костей и укреплению костной системы птицы.

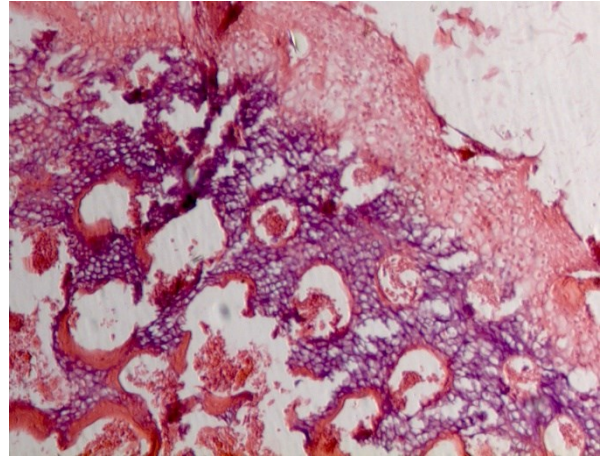
4.3.6 Влияние на гистоморфологические изменения костной ткани цыплят-бройлеров

По данным гистологического исследования микропрепаратов костей патологических изменений в костной и хрящевой ткани тазовых конечностей цыплят-бройлеров обеих групп установлено не было. Костная структура состоит из клеток и межклеточного вещества. Под надкостницей располагались наружные пластинки, переходящие во внутренние пластинки (у эндооста) и костномозговые полости с примыкающими к ним трабекулами губчатого вещества.

В костной ткани различимы несколько видов костных клеток: остеогенные клетки, остеобласты – крупные клетки кубической и призматической формы, отростки которых анастомозируют друг с другом (рис. 17), остеоциты (лежат в полостях межклеточного вещества – лакунах, соединенных между собой канальцами) (рис. 18) и остеокласты – многоядерные клетки, находящиеся на поверхности костной ткани, имеют ветвящиеся отростки.



а



б

Рисунок 17 – Костные клетки – остеобласты и остеоциты в теле кости (а) и у основания надкостницы (б)

Межклеточное вещество состоит из коллагеновых волокон и аморфного вещества. В макрофагах красного костного мозга наблюдаются отложения гемосидерина (депонирование железа) (рис. 19).

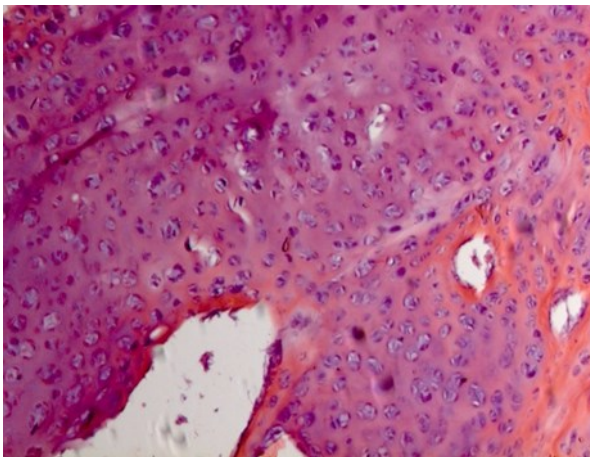


Рисунок 18 – Костные лакуны

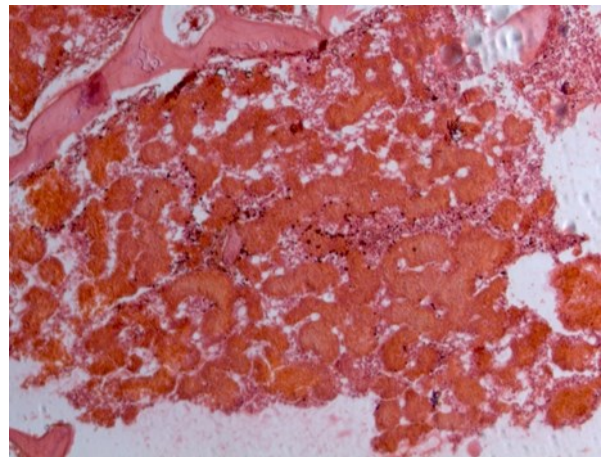


Рисунок 19 – Отложение гемосидерина в красном костном мозге

Однако в ряде срезов костной ткани цыплят опытной группы отчетливо прослеживались участки гиперплазии, проявляемые размножением клеток с образованием новых тканевых структур, обусловленных протекающими гиперпластическими процессами с одновременным увеличением цитоплазматических ультраструктур (рис. 20). Хрящевая ткань более выражена (рис. 21).

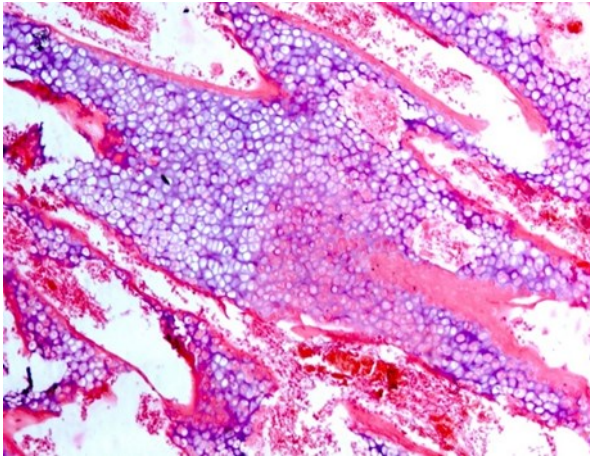


Рисунок 20 – Гиперплазия бедренной трубчатой кости

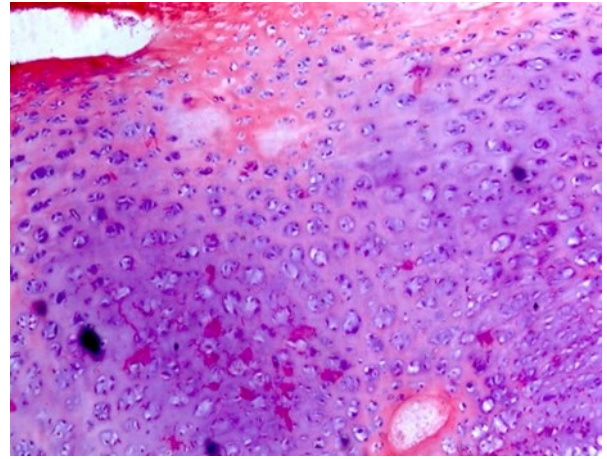


Рисунок 21 – Хрящевая ткань бедра

Таким образом, препарат силиостин оказывает влияние на гистоструктуру костной ткани, обуславливая интенсивность ее развития в костях тазовых конечностей цыплят-бройлеров.

4.4 Оценка терапевтической эффективности препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров

Изучение терапевтической эффективности силиостина проведено на базе КФХ «Иванов А. С.», на молодняке птицы мясного направления кросса КОББ-500 (цикл выращивания – 60 дней) 14-дневного возраста с признаками патологических процессов в костной ткани тазовых конечностей, обусловленных метаболическими нарушениями. Птица размещена в 10 корпусах (18×50×3,5 м) по 10 тысяч голов в каждом (рис. 22).



Рисунок 22 – Содержание бройлеров в корпусе

Содержание бройлеров напольное на подстилке из подсолнечной шелухи, кормление – вволю из автоматических кормушек (компания Big Dutchman) полнорационным комбикормом по схеме: от момента рождения до 10 дня – старт; с 11–25 дни – рост; с 26–60 дни – финиш. Поение – неограниченное из нипельных поилок. Световой режим – круглосуточный за счет светодиодной системы освещения «Техносвет групп». В каждом корпусе установлено по 2 тепловых генератора «JetMaster» и 1 вентилятор на 10 тыс. м³. Основные зоотехнические параметры выращивания птицы представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели выращивания цыплят-бройлеров в
КФХ «Иванов А. С.»

Показатель	Значение
Сохранность поголовья, %	98,0
Цикл выращивания, дней	60
Масса тела на момент убоя, кг	4,000
Среднесуточный прирост массы тела, г	50,0
Средняя конверсия корма, кг	1,8
Среднесуточное потребление корма, г	150,0

Данное хозяйство является благополучным по паразитарным и инфекционным заболеваниям за счет плановых ветеринарных мероприятий, направленных на профилактику заразных болезней. Из незаразной патологии в хозяйстве регистрируются случаи травматизма (около 1 %), а также пневмонии и заболевания желудочно-кишечного тракта (около 3 %). Случаи возникновения дисхондроплазии и других заболеваний тазовых конечностей у бройлеров регистрируются до 5 % от поголовья.

Клиническая картина цыплят-бройлеров, страдающих дисхондроплазией, проявлялась тем, что цыплята постоянно присаживались на ноги или их поджимали после незначительной активности. В ряде случаев у бройлеров конечности начинали расходиться, либо выворачиваться, регистрировалась отечность мягких тканей, признаки искривления фаланг пальцев, птица заваливалась на бок и хвостовую часть тела с умеренным нарушением координации движения. У упавших на ножки бройлеров отмечалось снижение аппетита и другая побочная симптоматика (анемичность слизистых оболочек, цианотичность гребня и сережек, взъерошенность перьевого покрова и его выпадение с образованием очаговых alopecий, сухость кожи и ее плохая эластичность) (рис. 23).

Как правило, такую птицу отсаживают в отдельные загороженные вольеры, докармливая до достижения массы тела до 2–2,5 кг, и затем отправляют на санитарный убой, не выдерживая технологического цикла выращивания.



Рисунок 23 – Цыпленок с клиническими признаками дисхондроплазии тазовых конечностей

В ходе проведения выборки больной птицы было сформировано 2 группы: опытная (n=68) и контрольная (n=65). Опытная группа цыплят получала препарат силиостин с кормами основного рациона на протяжении 3 недель в дозе 2 % от массы потребляемого полнорационного комбикорма. Контрольные аналоги находились только на кормах, применяемых в хозяйстве.

Критериями терапевтической эффективности силиостина явились следующие параметры: сохранность поголовья, учет клинического состояния, масса тела, а также оценка биохимических показателей сыворотки крови, в том числе маркеров костной резорбции и костеобразования. При этом по истечению лечебных мероприятий и до завершения производственного цикла выращивания птицы (60 дней) осуществлялось регулярное наблюдение за физиологическим состоянием цыплят как опытной, так и контрольной групп.

Первые изменения клинической картины заболевания у бройлеров опытной группы были зарегистрированы после 5 дня скармливания препарата, что проявилось улучшением аппетита, повышением общей и двигательной активности. К 10 дню эксперимента цыплята стали меньше подворачивать ноги, од-

нако признаки хромоты сохранялись, при этом 39 особей из группы по-прежнему были малоактивны, чаще сидели, чем двигались. Посадка пера, а также степень его удержания укрепились. На 14 день экспериментального периода 52 цыпленка из опытной группы стали нормально передвигаться, за исключением 16-ти цыплят, у которых сохранялась хромота при движении. Нормализация клинического состояния всей птицы из опытной группы была отмечена к 22 дню исследования. Случаев падежа зарегистрировано не было.

У контрольных аналогов улучшения клинического состояния не наблюдалось. На 14, 19, 21, 28 и 34 дни эксперимента в группе был зафиксирован падеж 7 особей. При патологоанатомическом вскрытии павшей птицы установлены признаки обезвоживания, истощения, атрофии мышц тазовых конечностей. У одного цыпленка выявлен оскольчатый перелом бедренной кости левой тазовой конечности. Сохранность поголовья в контроле составила 89,2 %. Стоит отметить, что до завершения цикла выращивания улучшение клинического состояния произошло только у 6 цыплят из контрольной группы, проявлением которого являлась способность к передвижению.

Динамика массы тела птицы, участвующей в эксперименте, оцениваемая на 14, 28, 42 и 60 дни опытного периода (таблица 22), показала, что в начале исследований межгрупповые значения в показателях были минимальными, составляя $4,3 \pm 1,2$ г.

Таблица 22 – Динамика массы тела цыплят-бройлеров ($M \pm m$; $n=28$)

Группа	Возраст			
	14 дней	28 дней	42 дня	60 дней
Опытная	421,3 \pm 3,2	1443,8 \pm 17,2	2989,3 \pm 34,4*	3923,6 \pm 58,7*
Контрольная	425,6 \pm 3,4	1351,0 \pm 15,9	2345,5 \pm 29,8	3115,3 \pm 41,9

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

Через 14 дней в опытной группе наметилась тенденция к увеличению гравиметрических показателей, межгрупповые различия составили 6,9 %. При достижении цыплятами 42-х дневного возраста разница в группах достигла

27,4 % ($p \leq 0,05$) с приоритетом по опытной птице. К концу экспериментального периода масса тела опытных бройлеров превышала аналогов из контрольной группы на 25,9 % ($p \leq 0,05$).

Таким образом, препарат силиостин оказал положительное влияние на физиологические функции, развитие и рост цыплят.

Проводимая терапия сопровождалась изменениями ряда биохимических показателей (таблица 23).

Таблица 23 – Динамика биохимических показателей цыплят-бройлеров в период эксперимента ($M \pm m$; $n=7$)

Группы/Показатели					
Фон		7 день опыта (21 день жизни)		21 день опыта (35 день жизни)	
контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Общий белок, г/л					
34,9±0,88	35,2±0,45	37,3±0,67	37,9±0,27	37,2±2,09	39,7±1,31*
Глюкоза, ммоль/л					
14,2±0,68	14,4±0,62	14,5±0,36	15,9±0,56*	14,6±0,91	16,0±1,04*
Мочевина, ммоль/л					
4,8±0,24	4,0±0,16	4,5±0,26	5,1±0,7	4,7±0,30	5,6±0,22
Холестерин, ммоль/л					
3,1±0,07	3,3±0,06	3,4±0,16	3,6±0,19	3,4±0,28	3,7±0,12
АсАТ, ЕД/л					
275,3±9,51	267,0±11,0	259,0±7,91	286,8±10,8*	272,0±8,53	303,0±11,37*
АлАТ, ЕД/л					
24,5±1,71	26,8±1,49	27,5±2,25	23,5±1,71**	28,0±3,03	21,7±1,70**
ЩФ, Ед/л					
697,5±12,2	674,8±13,12	716,0±18,63	634,8±18,8**	746,8±19,9	608,0±27,4**
Триглицериды, ммоль/л					
0,69±0,04	0,68±0,06	0,92±0,05	1,07±0,07	1,05±0,05	1,12±0,03
Кальций, ммоль/л					
2,14±0,03	2,06±0,03	2,08±0,08	2,18±0,10**	2,11±0,07	2,43±0,09***
Фосфор, ммоль/л					
2,42±0,04	2,48±0,05	2,68±0,06	2,27±0,08*	2,66±0,11	2,17±0,04*
Са:Р					
0,88	0,83	0,78	0,96	0,79	1,12

Степень достоверности – *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,05$ по отношению к группе контроля

Так, уровень общего белка к концу экспериментального периода в опытной группе превышал показатели группы контроля на 6,7 % ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об интенсивности метаболических процессов в организме цыплят, получавших препарат. Положительная динамика отмечалась и при исследовании концентрации мочевины. Поскольку мочевина является одним из продуктов белкового обмена, ее увеличение в опытной группе коррелирует с концентрацией протеина крови. Межгрупповые различия по данному показателю составили 13,3 % (на 21 день жизни) и 19,2 % – на 35 день жизни цыплят-бройлеров.

Анализ углеводного обмена и его основного метаболита – глюкозы, установил возрастающую динамику ее концентрации в опытной группе, которая через неделю экспериментального периода составила 10,4 %, сохраняясь на высоком уровне до конца опыта.

Назначение препарата оказало положительное действие на функциональную активность печени опытных цыплят, что способствовало активному росту мышечной массы за счет интенсивности метаболических процессов и подтвердилось достоверным увеличением по группе ($p \leq 0,05$) уровня аспаратаминотрансферазы по периодам – на 7,4 % и 5,6 % соответственно. Общие различия с фоновыми показателями составили 16,9 %, а межгрупповые – 11,4 % в пользу цыплят опытной группы. При этом в показателях аланинаминотрансферазы прослеживается обратная динамика. Концентрация АлАТ в опытной группе птицы по периодам исследования снизилась на 12,3 и 7,7 % ($p \leq 0,01$). За период эксперимента уровень данного фермента у опытной птицы уменьшился на 19,0 % на фоне отсутствия динамических изменений в группе контроля. Снижение АлАТ связано с уменьшением токсической нагрузки на печень за счет одного из компонентов препарата – бентонита, обладающего, в том числе, детоксикационными свойствами.

Уровень щелочной фосфатазы в контрольной группе цыплят-бройлеров на протяжении всего эксперимента был выше, чем у опытных цыплят: межгрупповая разница составила 12,8 % – в 21 день ($p \leq 0,01$) и 22,8 % – на 35 день ($p \leq 0,01$) жизни. При костной патологии концентрация данного фермента увеличивается в месте интенсивного формирования кости, тем самым возникает прямая связь между степенью тяжести патологических процессов костной ткани и большой концентрацией щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Проводя оценку показателей минерального обмена у бройлеров, было установлено увеличение кальция группе, получавшей препарат силиостин. Так, уровень данного элемента после 7 дней дачи препарата был на 5,8 % выше ($p \leq 0,01$), а после 21 дня приема силиостина – на 17,9 % ($p \leq 0,001$). Обратная динамика наблюдалась по количеству фосфора – у опытных цыплят отмечено снижение данного показателя на 15,3 и 18,4 % соответственно ($p \leq 0,05$). Снижение фосфора позволило оптимизировать соотношение Са:Р в сторону кальция.

Так, при сравнении данного соотношения с фоновыми значениями опытной группы (0,83) отмечена его возрастающая динамика к концу экспериментального периода и увеличение до 1,12 (на 34,9 %). Данные результаты свидетельствуют о восстановлении и нормализации минерального обмена в организме и костной ткани цыплят, получавших препарат силиостин.

Таким образом, применение препарата силиостин в дозе 2 % к массе корма основного рациона при метаболической костной патологии у цыплят-бройлеров в течение 21 дня способствует улучшению клинического состояния больной птицы, нормализации показателей биохимического статуса, а также оказывает положительное влияние на кормовую активность и интенсивный рост массы тела у цыплят-бройлеров. По истечении приема препарата силиостин и до окончания производственного цикла выращивания положительная динамика по вышеописанным показателям была сохранена, повторных случаев возникновения дисхондроплазии у бройлеров опытной группы не выявлено.

5 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛИОСТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ДИСХОНДРОПАЗИИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ

Экономическая терапевтическая эффективность лекарственного средства в ветеринарной практике оценивается по результатам обеспечения продуктивного здоровья животных при возникновении определенной патологии в хозяйствах и на территориях, где они осуществляются, и определяется путем сопоставления потенциального и фактического экономического ущерба, причиняемого данной патологией, а также отношением предотвращенного ущерба к затратам на осуществление лечебных мероприятий.

Расчет экономической эффективности препарата силиостин проведен по результатам его применения как средства патогенетической терапии при дисхондроплазии сельскохозяйственной птицы на основе «Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» и рекомендаций И. Н. Никитина по ее применению (2012).

Таблица 24 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения силиостина при лечении дисхондроплазии у цыплят-бройлеров

Показатель	Опыт (силиостин)	Контроль
Оценочная стоимость г препарата, руб.	0,15	–
Кол-во препарата на гол. за 28 дней, г	72,0	–
Затраты корма на цыпленка в день, г	122,3	128,5
Стоимость 1 кг ПК-1, руб.	25,5	
Закупочная стоимость одного цыпленка, руб.	52,0	
Падеж птицы, гол.	0	3
Цена реализации мяса бройлера за 1 кг, руб.	160,0	
Средняя живая масса 1 животного, кг	2,67	2,45

Экономическая эффективность ($Эр$) применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии представляет собой отношения экономического

эффекта (Ээ) к ветеринарным затратам. Определение экономических показателей проводилось сравнением опытной и контрольной групп птиц.

Экономический эффект (Ээ) от проведения ветеринарных мероприятий представляет собой разность показателей стоимости продукции (Dc) – полученной дополнительно в результате применения силиостина и затрат на ветеринарные и зоотехнические мероприятия ($Zвз$).

Формула расчёта данного показателя:

$$Ээ = Dc - Zвз, \text{ где:}$$

Dc – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения силиостина, руб.;

$Zвз$ – затраты на ветеринарные и зоотехнические мероприятия, падеж, руб.

Формула расчета стоимости продукции, полученной дополнительно:

$$Dc = (A \times Ц_1 \times Vпо) - (A \times Ц_1 \times Vнб), \text{ где:}$$

$Vпо$ – количество продукции, полученной от птиц опытной группы (расчет на одного бройлера), руб.;

$Vнб$ – количество продукции, полученной от птиц контрольной группы (расчет на одного бройлера), руб.;

A – количество цыплят-бройлеров в группе, голов;

$Ц_{1,2}$ – цены реализации единицы продукции, руб.

Ветеринарные и зоотехнические затраты ($Zвз$) – представляют собой разность всех сумм расходов, связанных с проведением всех мероприятий и каких-либо других затрат, направленных на выращивание цыплят-бройлеров, в опытной группе, а также аналогичным затратам в контрольной группе.

Формула расчета ветеринарных и зоотехнических затрат:

$$Zвз = Zм + Zот + Oот \text{ где:}$$

$Zм$ – материальные затраты (стоимость препарата, затраты корма, материальные потери, связанные с падежом), руб.;

$Zот$ – затраты на оплату труда, руб.;

$Oот$ – отчисления от оплаты труда, руб.

Итого:

Стоимость препарата, использованного в опытной группе за экспериментальный период 28 дней: $0,15 \text{ рублей} \times 72 \text{ грамм} \times 28 \text{ голов} = 302,4 \text{ руб.}$

Исходя из этого стоимость материальных затрат составила:

$$Звз_1 = 302,4 + (0,1223 \times 28 \times 28 \times 25,5) + (52,0 \times 28) = 4203,42 \text{ руб.}$$

$$Звз_к = (0,1285 \times 28 \times 28 \times 25,5) + (52,0 \times 28) = 3974,6 \text{ руб.}$$

$$Звз = 4203,42 - 3974,6 = 228,82 \text{ руб.}$$

Стоимость мясной продукции, полученной дополнительно за счет применения силиостина, составила:

$$Дс = (28 \times 160 \times 2,67) - (25 \times 160 \times 2,45) = 2161,6 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономическая эффективность от применения препарата силиостин составила:

$$Ээ = 2161,6 - 228,82 = 1932,8 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила:

$$Эр = 1932,8 : 228,82 = 8,4 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономический эффект от применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии у цыплят-бройлеров составил 8,4 рубля на один рубль затрат.

6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Птицеводческая отрасль животноводства является одной из наиболее высокоперспективных и рентабельных отраслей сельского хозяйства, как по экономическим затратам, так и по оборотам ее продукции. Особенность мяса и субпродуктов, получаемых от сельскохозяйственной птицы, заключается в отсутствии взаимосвязи между количеством продукции и сезоном, что позволяет обеспечивать население данной продукцией круглогодично (Николаев А. Д., Тельцов Л. П., 2006).

Генетический потенциал селекционеров направлен на выполнение главной задачи птицеводства – выведение высокопродуктивных пород и кроссов сельскохозяйственной птицы, имеющих короткий производственный цикл выращивания с хорошим выходом мяса.

На сегодняшний день современные технологии выращивания цыплят-бройлеров включают в себя целый комплекс зоотехнических правил и принципов, содержащих аспекты кормления, содержания, микроклимата, механизации и автоматизации производственных процессов, а также перечень ветеринарно-санитарных мероприятий. Однако селекционные мероприятия, направленные на формирование интенсивной мышечной массы, не учитывают скорость процессов формирования костной ткани, из-за чего кости конечностей не могут справиться с такой нагрузкой, что ведет к возникновению остеопатологии, в особенности дисхондроплазии.

Для профилактики остеопатологии у цыплят-бройлеров в основном используют различные витаминные и минеральные премиксы. Однако препаратов целевого назначения, обладающих направленным остеотропным действием на процессы остеогенеза, способных не только профилактировать, но и оказывать терапевтическое действие, в ветеринарии нет.

Диссертационная работа посвящена разработке, изучению фармако-токсикологических свойств и эффективности препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров. Препарат разработан в отделе фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Силиостин представляет собой сложный порошок, содержащий следующие компоненты: траву полевого хвоща (*Herba Equiseti Arvense*); почки березы (*Gemmae Betulae*); витамин Д₃ (*Cholecalciferol*); бентонит (*Bentonite*). По органолептическим и физико-химическим свойствам имеет молочно-коричневатый с зеленым отливом цвет; глинисто-травяной запах, отсутствие вкуса, является мелкодисперсным сыпучим и текучим порошком без включений посторонних механических компонентов. Срок годности силиостина при соблюдении условий хранения составляет 2 года со дня производства.

В результате экспериментов по определению острой токсичности установить среднесмертельную дозу (LD₅₀) для препарата силиостин не удалось, поскольку его однократное внутрижелудочное введение лабораторным крысам в дозе 8810 мг/кг массы тела и птице в дозе 8890 мг/кг массы тела переносится без видимых последствий, не вызывая признаков интоксикации и гибели, нарушений физиологического, клинического состояния и поведенческих реакций животных. Полученные токсикометрические данные, а также наблюдения за лабораторными крысами и цыплятами на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде острого отравления позволили отнести препарат силиостин к 4-му классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»).

Результаты субхронического токсикологического эксперимента показали, что его длительное пероральное использование в субтоксических дозах не оказывает негативного действия на организм белых лабораторных крыс и не вызывает функциональных нарушений со стороны различных систем и органов животных.

Введение в рацион птицы препарата силиостин в дозе 1 % к массе полнорационного комбикорма не оказывает негативного влияния на пищеварительную систему цыплят-бройлеров, проявляя при этом стимулирующее действие на микробиоценоз кишечника.

При проведении аллергодиагностических тестов установлено, что силиостин не обладает потенциальной раздражающей и сенсibiliзирующей аллергенной активностью, не индуцируя аллергологически значимых проявлений, выявляемых в условиях токсикологического эксперимента.

Оценка эмбриотоксического и тератогенного действий силиостина показала отсутствие его отрицательного влияния на ранний постнатальный период новорожденных теплокровных животных.

Включение в кормовые рационы птицы препарата силиостин не вызывает изменений органолептических и биохимических показателей мяса, а также не влияет на его качественные и вкусовые показатели, в связи с чем мясо и продукты убоя цыплят-бройлеров могут реализовываться в пищу без ограничений. Выдерживание сроков с момента окончания применения силиостина до момента убоя птицы не требуется.

Оценка фармакологических свойств препарата, проводимая на 7-дневных цыплятах-бройлерах кросса РОСС-308, получавших энтерально препарат силиостин в дозировке 1 % к массе полнорационного комбикорма в течение 35-ти дней, выявила определенные закономерности в гравиметрических показателях птицы. При одинаковых начальных показателях массы тела цыплят в начале эксперимента, через 10 дней исследований в контрольной группе бройлеров было установлено увеличение весовых значений относительно опытной птицы на 8,4 %. Однако к 30 дню исследований межгрупповые различия по массе нивелировались, сохраняясь в границах, равных 1495,4–1496,8 г. А уже к концу экспериментального периода в группе опытных цыплят интенсивность роста значительно увеличилась, превысив показатели контрольных аналогов на 6,0 % ($p \leq 0,05$) при 100 % сохранности.

Силиостин способствует активизации морфологических показателей крови, увеличивая уровень лейкоцитов на 11,5 % ($p \leq 0,05$), эритроцитов – на 10,3 %, эозинофилов – на 33,3 % ($p \leq 0,05$), псевдоэозинофилов – в 1,44 раза ($p \leq 0,01$), тромбоцитов – в 1,35 раза относительно показателей группы контроля.

Введение в рационы препарата силиостин способствовало улучшению биохимических показателей крови бройлеров и активизации основных обменных процессов в организме птицы: белкового – за счет увеличения уровня общего белка на 12,1 % ($p \leq 0,05$), углеводного – за счет увеличения глюкозы – на 10,8 % ($p \leq 0,001$) и липидного – за счет увеличения триглицеридов – на 14,5–18,2 % ($p \leq 0,05$). В сыворотке крови птицы регистрировалась высокая ферментная активность с приоритетом по аспаратаминотрансферазе, межгрупповые различия по которой составили 35,8 % ($p \leq 0,05$) (в 28 дней) и 4,4 % (в 42 дня) в сторону увеличения у опытных бройлеров. Уровень щелочной фосфатазы у опытных цыплят, напротив, был ниже на 14,3 % в 28-дневном возрасте и на 21,8 % ($p \leq 0,01$) – в 42 дня при одновременном увеличении концентрации кальция – на 27,7 % ($p \leq 0,01$) на фоне снижения фосфора, что позволило оптимизировать кальций-фосфорное соотношение в сыворотке крови опытных цыплят до 1,87 против 0,95 значений в контрольной группе. Содержание кремния в сыворотке крови в 28-дневном возрасте увеличилось 1,28 раза ($p \leq 0,01$) с последующим плавным снижением этого показателя и сохранением приоритета значений по его концентрации у опытных цыплят-бройлеров на 42,8 % ($p \leq 0,05$).

На фоне применения силиостина в крови опытных цыплят отмечено снижение титра средномолекулярных пептидов – маркеров эндотоксикоза, на 21,3 % ($p \leq 0,05$) при длине волны 254 нм и на 17,2 % при длине волны 280 нм ($p \leq 0,05$).

Оценка механических и морфометрических характеристик костей тазовых конечностей опытных бройлеров показала утолщение в них компактного слоя в 1,86 раза. Показатели максимальной предельной нагрузки костей бедер

и голени в опытной группе были в 1,37 ($p \leq 0,05$) и в 1,4 раза выше, чем в группе контроля. Различия в ширине эпифизов и диафизов костей бедра цыплят опытной и контрольной групп колебались в пределах от 9,8 до 16,7 %, костей голени – от 10,5 до 18,4 % ($p \leq 0,05$). То есть препарат силиостин способствует повышению прочности костей и укреплению костной системы птицы, что было подтверждено результатами рентгенографии и гистологического анализа костной ткани.

Фармакотерапия, проводимая цыплятам с клиническими признаками патологических процессов в костной ткани тазовых конечностей, обусловленных метаболическими нарушениями, показала, что применение препарата силиостин в дозе 2 % к массе корма основного рациона способствует улучшению клинического состояния больной птицы, нормализации показателей биохимического статуса – увеличению показателей общего белка на 6,7 % ($p \leq 0,05$), мочевины – на 19,2 %, глюкозы – на 10,4 % ($p \leq 0,05$), аспаратаминотрансферазы – на 16,9 % ($p \leq 0,05$) при одновременном снижении концентрации АлАТ на 19,0 % ($p \leq 0,01$) и ЩФ – на 22,8 % ($p \leq 0,001$). При оценке показателей минерального обмена в группе птицы, получавшей препарат силиостин, установлено увеличение концентрации кальция на 17,9 % ($p \leq 0,001$) на фоне снижения уровня фосфора на 18,4 % ($p \leq 0,05$) и оптимизации Са:Р соотношения. При этом по истечении приема препарата силиостин и до окончания производственного цикла выращивания положительная динамика по вышеописанным показателям была сохранена, повторных случаев возникновения дисхондроплазии у бройлеров опытной группы выявлено не было.

Экономическая эффективность силиостина при терапии дисхондроплазии цыплят-бройлеров составила 8,4 рубля на один рубль затрат, из чего можно сделать вывод, что его использование не только обоснованно с точки зрения эффективности ветеринарных мероприятий, но и экономически выгодно.

В результате проведения научно-исследовательской работы можно сделать следующие **выводы**:

1. Разработан комплексный остеотропный препарат силиостин, в состав которого входит трава хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*), почки березы повислой (*Gemmae Betulae*), витамин Д₃ (*Cholecalciferol*) и бентонит (*Bentonitum*) Кантемировского месторождения Воронежской области, представляющий собой мелкодисперсный порошок зеленовато-коричневого цвета, со специфическим травянистым запахом и вкусом.

2. Данными токсикометрии установлено отсутствие признаков интоксикации и нарушения физиологического состояния теплокровных животных при применении силиостина как в острых, так и хронических экспериментах, что по степени воздействия на организм позволяет отнести его к IV классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76). Назначение препарата не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние, сохранность, гравиметрические показатели и гомеостаз крови животных, не вызывает функциональных нарушений со стороны пищеварительной системы. Силиостин не обладает потенциальной раздражающей и сенсibiliзирующей аллергенной активностью, не проявляет эмбриотоксического и тератогенного действия, не влияет на качественные и вкусовые показатели мяса птицы.

3. Силиостин обладает выраженной фармакологической активностью, оказывая влияние на ростовые показатели цыплят-бройлеров за счет повышения весовых значений массы тела на 8,4 %, а также на морфо-биохимический гомеостаз крови, способствуя увеличению уровня лейкоцитов на 11,5 % ($p \leq 0,05$), эритроцитов – на 10,3 %, эозинофилов – на 33,3 % ($p \leq 0,05$), тромбоцитов – в 1,35 раза, общего белка – на 12,1 % ($p \leq 0,05$), глюкозы – на 10,8 % ($p \leq 0,001$), триглицеридов – на 14,5–18,2 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 35,8 % ($p \leq 0,01$), кальция – на 27,7 % ($p \leq 0,01$), кремния – в 1,28 раза ($p \leq 0,05$). Фармакологический спектр действия силиостина способствует снижению в организме птицы

титра среднемолекулярных пептидов на 21,3 % ($p \leq 0,05$) при длине волны 254 нм и на 17,2 % ($p \leq 0,05$) при длине волны 280 нм.

4. Препарат способствует улучшению механических и морфометрических характеристик костей тазовых конечностей бройлеров, обеспечивая утолщение компактного слоя кости в 1,86 раза, повышая прочность костей бедер и голени в 1,37 ($p \leq 0,05$) и в 1,4 раза, способствуя увеличению ширины эпифизов и диафизов костей бедра цыплят на 9,8–16,7 % ($p \leq 0,05$), костей голени – на 10,5–18,4 % ($p \leq 0,05$).

5. Силиостин оказывает положительное влияние на гистоструктуру костной и хрящевой ткани птицы за счет усиленного деления остео- и хондроцитов и способствует физиологическому развитию цитоплазматических ультраструктур в них.

6. Применение препарата силиостин птице в дозе 2 % к массе корма основного рациона на фоне признаков дисхондроплазии, обусловленной метаболическими нарушениями, проявляется восстановлением клинико-физиологического состояния бройлеров – улучшением аппетита, повышением двигательной активности, исчезновением хромоты и отечности тазовых конечностей на 14–18 дни терапии, повышением сохранности на 10,8 %, а также нормализацией показателей биохимического статуса – увеличением общего белка на 6,7 % ($p \leq 0,05$), мочевины – на 19,2 %, глюкозы – на 10,4 % ($p \leq 0,05$), аспаргатаминотрансферазы – на 16,9 % ($p \leq 0,05$), кальция на 17,9 % ($p \leq 0,001$) на фоне снижения уровня фосфора на 18,4 % ($p \leq 0,001$) и оптимизации Ca:P соотношения.

7. Экономическая эффективность силиостина при терапии дисхондроплазии цыплят-бройлеров составляет 8,4 рубля на один рубль затрат.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Для птицеводства разработан новый комплексный препарат силиостин, обладающий остеотропным действием на организм животных и птицы.

Силиостин птице назначают для профилактики и в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата – рахита, дисхондроплазии, коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процессов кальцификации в смеси с кормовым рационом. С профилактической целью применяют с 10 дня жизни из расчета 1,0 % препарата на тонну корма 1 раз в день в течение 30 дней. С лечебной целью – из расчета 2,0 % препарата на тонну корма 1 раз в день в течение 21–28 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов А. А. Изменение ростовых показателей цыплят-бройлеров при введении в рационы природных алюмосиликатов / А. А. Абрамов, А. А. Власенко, А. А. Свистунов // Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы: Материалы VI Международной научно-практической онлайн-конференции, Майкоп, 25 ноября 2020 года. – Майкоп: Издательство «Магарин Олег Григорьевич», 2020. – С. 236–238.
2. Адельгейм Е. Е. Болезни конечностей незаразной этиологии у ремонтного молодняка цыплят – бройлеров / Е. Е. Адельгейм // Актуальные проблемы инновационного развития животноводства: Международная научно-практическая конференция, Брянск, 30–31 мая 2019 года. – Брянск: Брянский государственный аграрный университет, 2019. – С. 153–156.
3. 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.
4. Артишевский А. А. Гистология с техникой гистологических исследований. / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьук, Б. А. Слука – Минск: Выш. шк., 1999. – С. 50–51.
5. Афанасьев Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология [Электронный ресурс]: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.
6. Бабарыкин Д. А. Экспериментально-клиническая оценка биологической активности аналогов витамина Д₃: автореф. дис. ... докт. биол. наук / Д. А. Бабарыкин – Москва, 1990 – 43 с.

7. Бейчек В. Птицы / В. Бейчек, К. Штястны – М.: Издательство Лабиринт Пресс, 2004. – 288 с.
8. Бессарабов Б. Ф. Болезни птиц / Б. Ф. Бессарабов, И. И. Мельников, Н. К. Сушкова // СПб., Краснодар: Лань, 2007. – 448 с.
9. Бессарабов Б. Ф. Незаразные болезни птицы гиповитаминозы / Б. Ф. Бессарабов // Птица и птицепродукты. – 2006. – № 5. – С. 39–43.
10. Бессарабов Б. Ф. Фермерское и приусадебное птицеводство: Учебное пособие / Б. Ф. Бессарабов, И. И. Кочиш, А. Л. Киселев [и др.]. – Москва: ЗооВетКнига, 2015. – 265 с.
11. Борисевич В. Б. Ветеринарная ортопедия и офтальмология / В. Б. Борисевич. – Киев: Урожай, 1994. – 237 с.
12. Борисевич В. Б. Содержание минеральных веществ в костяке откармливаемых животных в норме и при остеодистрофии / В. Б. Борисевич, Н. Н. Мельникова, А. В. Кудрявченко // Ветеринария. – 1991. – № 11. – С. 46–47.
13. Бурдилов А. Л. Эффективность использования комплексной добавки УВМКК «Фелуцен» К2-6 в рационах молодняка КРС с 12 до 18-месячного возраста / А. Л. Бурдилов, В. В. Соколов // Ветеринария и кормление. – 2011. – № 2. – С. 48–49.
14. Буяров А. В. Приоритетные направления развития мясного птицеводства в России / А. В. Буяров, В. С. Буяров // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2015. – № 6 (128). – С. 165–171.
15. Буяров А. В. Развитие мясного птицеводства России в современных экономических условиях / А. В. Буяров, В. С. Буяров, Е. В. Воронцова // Вестник ОрелГАУ. – 2022. – № 2 (95). – С. 99.
16. Быков В. Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков. – СПб.: Сотис, 1998. – 519 с.
17. Вальдман А. Р. Витамины в питании животных / А. Р. Вальдман, П. Ф. Сурай, И. А. Ионов, Н. И. Сахацкий // Х.: РИП Оригинал, 1993. – 423 с.

18. Ван А. В. Биологическая роль минералов / А. В. Ван // Природные минералы на службе человека: сб. тез. Международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 1997. – С. 14–15.
19. Вапиров В. В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли / В. В. Вапиров, В. М. Феоктистов, А. А. Венскович, Н. В. Вапирова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2017. – № 2(163). – С. 95–102.
20. Васильев М. Ф. Практикум по клинической диагностике болезней животных / М. Ф. Васильев, Е. С. Воронин, Г. Л. Дугин, С. П. Ковалев. – М.: КолосС, 2003. – 269 с.
21. Васильев Ю. Г. Цитология, гистология, эмбриология: учебник / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, В. В. Яглов. – 2-е изд., испр. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 576 с.
22. Власенко А. А. Влияние нового остеотропного препарата на гравиметрические и биохимические показатели цыплят-бройлеров / А. А. Власенко, К. А. Семененко, М. П. Семененко // Научно-практический журнал: НОВОСТИ НАУКИ В АПК. Выпуск по материалам IX Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь, 2021. – 2021 – № 1. – С. 282–285.
23. Власенко А. А. Влияние препарата силиостин на патоморфологию внутренних органов лабораторных крыс / А. А. Власенко, К. А. Семененко, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 76–79.
24. Власенко А. А. Влияние препарата силиостин на показатели ветеринарно-санитарной оценки продуктов убоя цыплят-бройлеров / А. А. Власенко, К. А. Семененко, М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 267–270.

25. Власенко А. А. Комплексный подход к коррекции биохимического гомеостаза крови при метаболической костной патологии цыплят-бройлеров / А. А. Власенко, Д. С. Чепков // Материалы конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии». Майский, 2021. – С. 103–104.
26. Власенко А. А. Оценка потенциального токсического действия нового остеогенного препарата в условиях острого эксперимента / А. А. Власенко, М. П. Семенов, Е. В. Кузьмина, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 337–340.
27. Власенко А. А. Применение природных кремниевых соединений для коррекции биохимического гомеостаза крови цыплят-бройлеров / А. А. Власенко, А. А. Абрамов, Е. В. Рогалева, К. А. Семенов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 34–37.
28. Власенко А. А. Сравнительный анализ биофизических свойств костной ткани цыплят-бройлеров при использовании остеотропных соединений / А. А. Власенко, М. П. Семенов, Е. В. Кузьмина // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2022. – № 2(66). – С. 306–313.
29. Волкова М. В. Возрастные особенности морфологических показателей большеберцовой кости, динамика содержания кальция и фосфора в крови и костной ткани у цыплят-бройлеров кросса «Кобб Авиан 48» / М. В. Волкова, Е. А. Исаенков, Г. С. Тимофеева [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2008. – № 5(47). – С. 57–59.
30. Вракин В. Ф. Морфология сельскохозяйственных животных. Анатомия с основами цитологии, эмбриологии и гистологии / В. Ф. Вракин, М. В. Сидорова – Санкт-Петербург: Квадро, 2021. – 528 с.

31. Галушин В. М. Фауна мира: Птицы: Справочник / В. М. Галушин, Н. Н. Дроздов, В. Д. Ильичев и др.; под редакцией В. И. Ильичева – М.: Агропромиздат, 1991. – 311 с.
32. Георгиевский В. И. Белковый и минеральный обмен у цыплят-бройлеров при разном уровне магния в рационе / В. И. Георгиевский, Е. П. Полякова, Д. А. Хазин // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 1990. – № 6. – С. 150–160.
33. Гололобов В. Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В. Г. Гололобов, Р. В. Деев // Морфология. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 9–19.
34. Гребенщиков А. В. Метаболический статус цыплят бройлеров на фоне применения корнитинсодержащей добавки «стролитин» / А. В. Гребенщиков, Л. И. Василенко, С. В. Полянских, Д. В. Ключникова, Ю.И. Труфанова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 7-3 (49). – С. 31–33.
35. Гречкина В.В. Особенности обмена веществ птицы при использовании в рационе пробиотической и минеральной добавки / В. В. Гречкина, С. В. Лебедев, Е. В. Шейда, Ю. К. Петруша // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 96. – С. 229–234.
36. Гудин В. А. Физиология и этология сельскохозяйственных птиц: учебник / В. А. Гудин, В. Ф. Лысов, В. И. Максимов. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 336 с.
37. Данилов Р. К. Гистология человека в мультимедиа: ученик // Р. К. Данилов, А. А. Клишов, Т. Г. Боровая. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – С. 119–288.
38. Дегтярев В. П. Коррекция фосфорного обмена у животных / В. П. Дегтярев, И. В. Дегтярев // Ветеринария. – 2004. – № 1. – С. 10–12.
39. Дерхо М. А. Регенерация костной ткани, управляемая методом чрескостного остеосинтеза / М. А. Дерхо, С. Ю. Концевая, К. С. Десятниченко // Ветеринария. – 2004. – № 4. – С. 53–54.

40. Дорофеева С. Г. Особенности этиологии и патогенеза некроза головки бедренной кости у сельскохозяйственной птицы / С. Г. Дорофеева, И. С. Луговая // *Аграрная наука*. – 2019. – № 5. – С. 20–22.
41. Дорофеева С. Г. Современные представления об этиопатогенезе НГБК у птицы / С. Г. Дорофеева, И. С. Луговая // *Птицеводство*. – 2016. – № 10. – С. 41–44.
42. Дрогалев А. А. Использование кремнийсодержащих препаратов в птицеводстве / А. А. Дрогалев // *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. – 2017. – № 1. – С. 44–51.
43. Ежкова А. М. Морфологические изменения костной ткани норчат при гипотрофии и карликовости / А. М. Ежкова, М. С. Ежкова, А. Х. Яппаров, Ежков В. О [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2019. – Т. 237. – № 1. – С. 69-72.
44. Ежкова А. М. Морфология, размер частиц и физико-химические свойства композиции на основе природного алюмосиликата и диацетофенилселенида / А. М. Ежкова, И. А. Яппаров, В. О. Ежков [и др.] // *Вестник Технологического университета*. – 2018. – Т. 21. – № 8. – С. 31–35.
45. Ежов М. Ю. Нерешённые вопросы регенерации хрящевой и костной ткани (Обзорно-аналитическая статья) / М. Ю. Ежов, И. Ю. Ежов, А. К. Кашко [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 5. – С. 126–131.
46. Елисеев А. П. *Анатомия и физиология сельскохозяйственных животных: учебник для СПО* / А. П. Елисеев, Н. А. Сафонов, В. И. Бойко. – Санкт-Петербург: Квадро, 2021. – 456 с.
47. 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.

48. Ерисанова О. Е. Нетрадиционные кремнистые, протеиновые и антиоксидантные препараты в составе комбикормов для бройлеров и кур-несушек - как средство повышения их биоресурсного потенциала / О. Е. Ерисанова. – Ульяновск: Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия имени П.А. Столыпина, 2011. – 347 с.
49. Жолобова И. С. Получение функциональной кормовой добавки на основе бентонитовых глин и каротинсодержащего сырья / И. С. Жолобова, С. Б. Хусид, М. П. Семенов, Ю. А. Лопатина // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – № 96. – С. 836–846.
50. Жуков В. М. Деформации скелета птиц: учебное пособие / В. М. Жуков. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 208 с.
51. 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.
52. Заикина А. С. Эффективность использования минерального комплекса в кормлении кур родительского стада бройлеров: дис. ... канд. биол. наук / А. С. Заикина. – Москва, 2017. – 145 с.
53. Захарчук Н. О. Минеральный обмен у цыплят-бройлеров при использовании в рационе бентонита / Н. О. Захарчук, Л. А. Зеленская // Проблемы в животноводстве: Материалы международной научно-практической конференции, Краснодар, 09 апреля 2018 года. – Краснодар: ФГБУ «Российское энергетическое агентство» Минэнерго России Краснодарский ЦНТИ – филиал ФГБУ «РЭА» Минэнерго России, 2018. – С. 25–30.
54. Зеленевский Н. В. Анатомия животных. Неврология. Органы чувств. Особенности строения домашней птицы. Практикум: учебное пособие для вузов / Н. В. Зеленевский, М. В. Щипакин, Д. С. Былинская. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 128 с.

55. Зеленков В. Н. Биологическая активность соединений кремния. Часть 1. Природные и синтетические кремнийсодержащие соединения. Медико-биологические аспекты (обзор литературы) / В. Н. Зеленков, В. В. Потапов // Вестник РАЕН. – 2016. – Т. 16. – № 2. – С. 3–12.
56. Зеленкова Г. А. Кормовой бентонит для сельскохозяйственных животных и птицы (экобентокорм) Технические условия ТУ 9283-199-10514645-13-2013: Технические условия ТУ 9283-199-10514645-13-2013 / Г. А. Зеленкова, И. Ф. Горлов. – Волгоград: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции», 2013. – 9 с.
57. Иванников Е. С. Фармакотоксикологическая оценка и эффективность препарата ДАФСЦ для коррекции нарушений минерального обмена у цыплят-бройлеров в аномальных зонах по свинцу и кадмию: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Е. С. Иванников. – Воронеж, 2006. – 24 с.
58. Иванов А. А. Рост, развитие и формирование скелета цыплят-бройлеров при включении в рацион кофакторов минерального обмена / А. А. Иванов, А. Н. Ильященко // Известия ТСХА. – 2011. – Вып.4. – С.114–116.
59. Иванов А. А. Сравнительная физиология животных: учебник / А. А. Иванов, О. А. Войнова, Д. А. Ксенофонтов, Е. П. Полякова. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург: Лань, 2015. – 416 с.
60. Иванов А. А. Формирование минерального состава костной ткани цыплят-бройлеров при включении в их рацион регуляторов минерального обмена / А. А. Иванов, А. Н. Ильященко // Известия ТСХА. – 2010. – №6. – С. 115–118.
61. Иванов А. А. Этология с основами зоопсихологии: учебное пособие / А. А. Иванов. – 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 624 с.

62. 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. – 119 с.
63. Имангулов Ш. Диетотерапия при нарушениях обмена веществ у птицы / Ш. Имангулов // Птицеводство. – 2003. – № 6. – С. 6–8.
64. Калашников А. П. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных / А. П. Калашников, В. И. Фисинин, В. В. Щеглов [и др.]. – 3-е издание переработанное и дополненное. – Москва: Издательство «Знание», 2003. – 456 с.
65. Каримова Г. А. Способ лечения больных рахитом телят в условиях природно-техногенной провинции Южного Урала / Г. А. Каримова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2014. – Т. 220. – № 4. – С. 128–132.
66. Карпуть И. М. Внутренние незаразные болезни птиц: учеб. пособие для студентов высших учебных заведений по специальности «Ветеринарная медицина» / И. М. Карпуть, М. П. Бабина // Минск: ИВЦ Минфина, 2011. – 176 с.
67. Картамышева Н. В. Формирование органической матрицы костной ткани и степень ее минерализации у цыплят-бройлеров в различные периоды роста и развития / Н. В. Картамышева // Бюллетень Всероссийского НИИ физиологии, биохимии и питания с.-х. животных. – 1993. – № 1. – С. 58–68.
68. Киселев А. И. Состояние ног и типичность походки яичных цыплят по периодам роста при клеточном содержании молодняка кур в условиях промышленного производства / А. И. Киселев, В. С. Ерашевич, С. В. Косьяненко, Т. В. Петрукович // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2021. – № 1(14). – С. 76–79.
69. Клетикова Л. В. Способы контроля и предотвращения рисков патологии минерального обмена у цыплят / Л. В. Клетикова, М. С. Маннова,

- Н. Н. Якименко, В. Н. Кокурин, В. А. Пономарёв // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2020. – № 3 (83). – С. 248–252.
70. Климов А. Ф. Анатомия домашних животных: учебник / А. Ф. Климов, А. И. Акаевский. – 8-е изд. – Санкт-Петербург: Лань, 2021. – 1040 с.
71. Ковалев С. П. Клиническая диагностика внутренних болезней животных: учебник для вузов / С. П. Ковалев, А. П. Курдеко; Под редакцией С. П. Ковалева [и др.]. – 6-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 540 с.
72. Козлова С. В. Влияние интенсивных технологий выращивания на становление клинико-физиологического статуса цыплят-бройлеров / С. В. Козлова // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. – 2014. – № 2(25). – С. 42–45.
73. Колесников М. П. Формы кремния в растениях / М. П. Колесников // Успехи биологической химии. – 2001. – Т. 41. – С. 301–332.
74. Коломиец Н. Э. Определение кремния в хвощах / Н. Э. Коломиец, Г. И. Калинин // Фармация. – 2009. – № 3. – С. 13–15.
75. Коломиец Н. Э. Растения как источники элементов, необходимых для здоровья костей и суставов / Н. Э. Коломиец, Т. В. Полуэктова, И. В. Федько [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8–7. – С. 1635–1639.
76. Конопатов Ю. В. Биохимия животных: учебное пособие / Ю. В. Конопатов, С. В. Васильева. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 384 с.
77. Косимов А.А. Морфологические особенности регенерации костной ткани при экспериментальном моделировании рефрактуры длинных трубчатых костей в периоде их роста / А. А. Косимов, И. Ю. Ходжанов, Е. Н. Горбач [и др.] // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 555–560.
78. Косов А. В. Пути решения проблемы «слабости конечностей» у цыплят-бройлеров / А. В. Косов, Н. В. Картамышева // Зооиндустрия. – 2004. – № 1. – С. 6.

79. 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.
80. Котарев В. И. Обмен минеральных веществ и продуктивные показатели цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки «Ликвипро» / В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Н. Н. Иванова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 4(9). – С. 27–36.
81. Кочиш И. И. Птицеводство / И. И. Кочиш, М. Г. Петраш, С. Б. Смирнов. – М.: Колос, 2007. – 407 с.
82. Кудрявец Н. И. Биологические особенности птиц разных видов: учебно-методическое пособие / Н. И. Кудрявец, Т. В. Петрукович. – Горки: БГСХА, 2018. – 116 с.
83. Куранов Б. Д. Особенности гнездовой биологии урбанизированной популяции сороки (*Pica pica L.*) / Б. Д. Куранов // Вестник Томского государственного университета. Бюллетень оперативной научной информации. Современные исследования в биологии. – 2004. – № 30. – С. 99–108.
84. Курочкин Е. Н. К проблеме происхождения полета птиц: компромиссный и системный подходы / Е. Н. Курочкин, И. А. Богданович // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2008. – № 1. – С. 5–17.
85. Курочкин Е. Н. Параллельная эволюция тероподных динозавров и птиц / Е. Н. Курочкин // Зоологический журнал. – 2006. – Т. 85. – № 3. – С. 283–297.
86. Лаврёнова Д. О. Влияние ПМКД на профилактику заболеваний суставов у цыплят-бройлеров / Д. О. Лаврёнова, В. М. Усевич // Молодежь и наука. – 2016. – № 11. – С. 9.
87. Лаптева Е. И. Эффективность использования минерально-белковой добавки остеомин при алиментарной остеодистрофии коров: дис. ... канд. биол. наук / Е. И. Лаптева. – Краснодар, 2020. – 147 с.

88. Лаптева, Е. И. Влияние кормового бентонита на морфологические показатели крови и продуктивность коров при алиментарной Остеодистрофии / Е. И. Лаптева, Б. В. Суворов, А. В. Савинков // Развитие животноводства - основа продовольственной безопасности : Материалы национальной конференции, посвященной 80-летию со дня рождения доктора сельскохозяйственных наук, профессора, академика Петровской академии наук и искусств, Почетного профессора Донского госагроуниверситета, руководителя Школы молодого атамана им. генерала Я.П. Бакланова, кавалера ордена Дружбы Коханова Александра Петровича, Волгоград, 12 октября 2017 года. – Волгоград: Волгоградский государственный аграрный университет, 2017. – С. 195–200.
89. Лимаренко А. А. Болезни сельскохозяйственных птиц / А. А. Лимаренко, И. С. Дубров, А. А. Таймасуков, С. Н. Забашта // Изд-во Лань, 2005. – 448 с.
90. Литусов Н. В. Сравнительное изучение антагонистической активности споровых пробиотиков / Н. В. Литусов, И. Н. Семухина // Аграрный вестник Урала. – 2008. – № 11. – С. 54–55.
91. Лукьяновский В. А. Биохимический метод определения изменений костной ткани после перелома / В. А. Лукьяновский, Н. А. Козлов // Ветеринария. – 2001. – № 8. – С. 49–51.
92. Лысов В. Ф. Особенности функциональных систем и основы этологии сельскохозяйственной птицы / В. Ф. Лысов, В. И. Максимов. – М.: Агроконсалт, 2003. – 138 с.
93. Любин Н. А. Физиология животных: учебное пособие / Н. А. Любин, С. В. Дежаткина, В. В. Ахметова. – Ульяновск: УлГАУ имени П. А. Столыпина, 2020. – 179 с.
94. Люндышев В. А. Витаминно-минеральное питание сельскохозяйственных животных и птицы / В. А. Люндышев, А. В. Люндышев, Министер-

- ство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, Белорусский государственный аграрный технический университет. – Минск: БГАТУ, 2010. – 136 с.
95. Малышев М. А. Профилактика заболеваний конечностей у бройлеров / М. А. Малышев, А. П. Брылин // Ветеринария. – 2006. – № 6. – С. 9–12.
96. Мансурова Л. А. Физиологическая роль кремния / Л. А. Мансурова, О. В. Федчишин, В. В. Трофимов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90. – № 7. – С. 16–18.
97. Матыченков В. В. Роль подвижных соединений кремния в растениях и системе почва-растение: автореф. дис. ... докт. биол. наук / В. В. Матыченков. – Пушино, 2008. – 34 с.
98. Минченко В. Н. Морфология и химический состав бедренной кости цыплят-бройлеров в постинкубационный период и при введении в рацион БАВ / В. Н. Минченко, П. П. Донских, А. Е. Штомпель, Е. С. Бас // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 5(69). – С. 24–32.
99. Михалева Т. В. Влияние препарата Сорби на рост и биохимические показатели минерального обмена поросят / Т. В. Михалева, А. В. Савинков // Актуальные задачи ветеринарии, медицины и биотехнологии в современных условиях и способы их решения: Материалы Региональной научно-практической межвузовской конференции, Самара, 16 мая 2013 года / ГНУ Самарская научно-исследовательская ветеринарная станция РАСХН. – Самара: ГНУ Самарская научно-исследовательская ветеринарная станция РАСХН, 2013. – С. 183–187.
100. Мищенко В. А. Особенности диарейных болезней крупного рогатого скота (смешанная инфекция) / В. А. Мищенко, О. И. Гетманский, Д. К. Павлов [и др.] // Ветеринария. – 2001. – № 5. – С. 57.

101. Мотузко Н. С. Физиологические показатели животных: справочник / Н. С. Мотузко, Ю. И. Никитин, В. К. Гусаков [и др.]. – Минск: Техноперспектива, 2008. – 95 с.
102. Муравьева Д. А. Фармакогнозия: учебник / Д. А. Муравьева, И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. М.: Медицина, 2002. – 656 с.
103. Мустафин Р. Н. Аvascularный некроз головки бедренной кости / Р. Н. Мустафин, Э. К. Хуснутдинова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 1(67). – С. 27–35.
104. Нестеров Д. В. Минеральный обмен у птицы в период полового созревания / Д. В. Нестеров, А. А. Бирюков, О. Ю. Сипайлова // Микроэлементы в медицине. – 2009. – Т. 10. – № 3-4. – С. 63–66.
105. Нефёдова В. Н. Витамины в животноводстве и ветеринарии / В. Н. Нефёдова, С. В. Семенченко, А. С. Дегтярь // Научно-методический электронный журнал Концепт. – 2015. – № 130. – С.166–170.
106. Никитин И. Н. Организация и экономика ветеринарного дела: учебник / И. Н. Никитин. – 6-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 368 с.
107. Николаев А. Д. Развитие птиц в раннем онтогенезе / А. Д. Николаев, Л. П. Тельцов // Саранск: Ресурсосберегающие экологически безопасные технологии получения с.-х. продукции: материалы научно-практической конференции. – 2006. – С. 201–207.
108. Никонов Н. А. Анатомия домашней птицы: учебное пособие / Н. А. Никонов. – Пермь: ПГАТУ, 2022. – 153 с.
109. Никулин В. Н. Метаболизм фосфора в организме гусей под воздействием микроцикла / В. Н. Никулин, В. В. Герасименко, Б. В. Тараканов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12S(62). – С. 175–176.
110. Нохрина К. А. Особенности скелета птицы / К. А. Нохрина, Л. И. Дроздова, А. П. Никитин // Болезни птиц: сборник статей, Екатеринбург, 10

- сентября 2020 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 139–142.
111. Нуралиев Е.Р. Остеопороз кур-несушек в промышленном птицеводстве / Е. Р. Нуралиев, И. И. Кочиш // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2017. – Вып. 3. – С. 74–79.
 112. ОФС.1.1.0015.15 Ситовой анализ <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/369/>
 113. ОФС.1.1.0019.15 Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/483/>
 114. ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1135/>
 115. ОФС.1.4.1.0010.15. Порошки <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/93/>
 116. Патент № 2675501 С1 Российская Федерация, МПК А23К 50/75, А23К 20/174. Способ профилактики костно-суставной патологии у бройлеров: № 2017129136: заявл. 15.08.2017: опубл. 19.12.2018 / М. Э. Бураев, Л. П. Луцкая, В. М. Усевич [и др.].
 117. Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость / Б. Б. Першин // М.: –1994. – 210 с.
 118. Петров В. И. Влияние D-витаминной недостаточности на резистентность и некоторые показатели обмена веществ у цыплят: автореф. дис. ... канд. вет. наук / В. И. Петров – Саратов, 2001 – 20 с.
 119. Пичугин Ю. В. Некоторые морфометрические показатели бедренной и плечевой костей у собак разных пород / Ю. В. Пичугин, Е. М. Марьин, В. А. Ермолаев [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2022. – № 6(98). – С. 192–198.
 120. Пичугин Ю. В. Опыт лечения переломов трубчатых костей у собак при совместном использовании биокомпозита и облегченной конструкции

- аппарата внешней фиксации / Ю. В. Пичугин, В. А. Ермолаев, Е. М. Марьян // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 3(47). – С. 131–136.
121. Подобед Л. И. Влияние кремния на организм птицы / Л. И. Подобед // Современное птицеводство. – Киев. – № 7 (140). – 2014. – С. 11–14.
122. Подобед Л. И. Кремний в питании птицы / Л. И. Подобед, Т. Н. Ленкова, Н. П. Буряков [и др.]. – Санкт-Петербург, 2016. – 149 с.
123. Подобед Л. И. Методические рекомендации по применению кремнийорганических препаратов (хелатов кремния) в кормлении сельскохозяйственной птицы / Л. И. Подобед, А. Б. Мальцев, Н. А. Мальцева, Д. В. Полубояров. – Новосибирск: ООО «Центр внедрения технологий», 2012. – 68 с.
124. Позднякова Л. В. Повышение продуктивности сельскохозяйственной птицы / Л. В. Позднякова // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2014. – № 12. – С. 101–106.
125. Полозюк О. Н. Лечение телят больных бронхопневмонией / О. Н. Полозюк, А. С. Лысухо, Т. Н. Лысухо // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: мат. конф. Воронежского ГУ. – Воронеж, 2002. – С. 494–496.
126. Помещиков И. А. Применение витаминно-минеральной кормовой добавки «Волстар» для профилактики гиповитаминозов и нормализации обмена веществ у птиц / И. А. Помещиков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 1-4(20). – С. 75–76.
127. Репко Е. В. Диагностика и лечение А, Д гиповитаминоза у цыплят-бройлеров / Е. В. Репко // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – 2021. – № 27(190). – С. 177–184.
128. Рядчиков В. Г. Основы питания и кормления сельскохозяйственных животных: учебник / В. Г. Рядчиков. – Санкт-Петербург: Лань, 2015. – 640 с.

129. Савинков А. В. Анализ биологических ритмов изменения плотности костной ткани коров в первую половину лактации и период сухостоя / А. В. Савинков // Актуальные проблемы и перспективы развития животноводства: Сборник научных трудов / Самарская государственная сельскохозяйственная академия. – Самара: Самарская государственная сельскохозяйственная академия, 2002. – С. 21–26.
130. Савинков А. В. Обзорный анализ состояния минерального обмена у крупного рогатого скота в Самарской области / А. В. Савинков, Т. В. Михалева // Достижения современной науки и практики в области охраны здоровья животных и человека: Материалы региональной научно-практической межвузовской конференции, Самара, 05 апреля 2011 года / ГНУ Самарская научно-исследовательская ветеринарная станция. – Самара: Самарская научно-исследовательская ветеринарная станция, 2011. – С. 164–167.
131. Савинков А. В. Применение препарата силимикс при нарушении минерального обмена у крупного рогатого скота и свиней / А. В. Савинков, О. О. Датченко, А. И. Лаптева, Б. В. Суворов // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2017. – № 2. – С. 56–60.
132. Ежков Д. В. Мясная продуктивность и качество мясного сырья при использовании в рационе цыплят-бройлеров фосфоритной кормовой добавки / Д. В. Ежков, А. П. Герасимов, И. А. Яппаров, В. О. Ежков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 249. – № 1. – С. 65–69.
133. Савинова А. А. Витамин D и его использование в ветеринарии и в животноводстве / А. А. Савинова, Н. П. Фалынскова, С. В. Семенченко // Научно-методический электронный журнал Концепт. – 2016. – № Т15. – С. 326–330.

134. Савинова А. А. Витамины в животноводстве и ветеринарии: Монография / А. А. Савинова, С. В. Семенченко, Н. П. Фалынскова. – Новочеркасск: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донской государственный аграрный университет», 2017. – 119 с.
135. Салимов В. А. Патоморфологические особенности диагностики бактериальных болезней поросят и телят: монография / В. А. Салимов; М-во сельского хоз-ва Российской Федерации, ФГОУ ВПО «Самарская гос. с.-х. акад.». – Самара: РИЦ СГСХА, 2010. – 248 с.
136. Салимов В. А. Практикум по патологической анатомии животных / В. А. Салимов. – М.: Колос, 2003. – 189 с.
137. Самигулина С. И. Дисхондроплазия бройлеров / С. И. Самигулина, Л. И. Дроздова, А. П. Никитин // Болезни птиц: сборник статей, Екатеринбург, 10 сентября 2020 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 60–62.
138. Сахно Н. В. Нарушение минерального обмена костной ткани у сельскохозяйственных животных и птицы / Н. В. Сахно, О. Н. Андреева, Н. А. Ивлева [и др.] // Современные аспекты биобезопасности продукции животноводства: Материалы всероссийской научно-практической конференции, Орел, 16 октября 2018 года. – Орел: Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина, 2018. – С. 107–113.
139. Сгибнева Н.В. Особенности костной системы человека на различных этапах онтогенеза / Н. В. Сгибнева, Ю. В. Циплухина, Е. В. Манченко [и др.] // В сборнике: медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни. сборник научных статей V Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. Министерство спорта РФ; Воронежский государственный институт физической культуры. 2016. С. 75–81.

140. Сеин О. Б. Регуляция физиологических функций у животных [Электронный ресурс]: учебное пособие / О. Б. Сеин, Н. И. Жеребилов. – Санкт-Петербург: Лань, 2009. – 288 с.
141. Сельманович Л. А. Возрастная микроморфология костей осевого скелета цыплят-бройлеров класса «Кобб-500» в раннем постнатальном онтогенезе / Л. А. Сельманович, А. А. Мацинович // Экология и животный мир. – 2008. – № 3. – С. 45–49.
142. Семененко М. П. Алюмосиликатные минералы - перспективная группа природных соединений для животноводства и ветеринарии / М. П. Семененко, В. А. Антипов // Международный вестник ветеринарии. – 2009. – № 2. – С. 37–40.
143. Семененко М. П. Бентониты в животноводстве и ветеринарии / М. П. Семененко, В. А. Антипов, Л. А. Матюшевский [и др.]. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, 2009. – 249 с.
144. Семененко М. П. Изменение морфометрических показателей цыплят-бройлеров при введении в рацион природных кремнийсодержащих соединений / М. П. Семененко, А. А. Власенко, Е. В. Кузьминова [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 87. – С. 134–140.
145. Семененко М. П. Роль кремния в организме животных / М. П. Семененко, В. А. Антипов // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях: Международная научно-практическая конференция, посвященная 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ, Краснодар, 05–06 июля 2006 года. – Краснодар: Символика, 2006. – С. 70–71.
146. Семененко М. П. Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии: дис. ... докт. вет. наук / М. П. Семененко. – Краснодар, 2008. – 339 с.

147. Сидоренко Л. И. Биология кур: Учебное пособие / Л. И. Сидоренко, В. И. Щербатов. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет, 2016. – 244 с.
148. Симонова Л. Н. Болезни птиц незаразной этиологии: учебное пособие / Л. Н. Симонова, Ю. И. Симонов. – Брянск: Брянский ГАУ, 2019. – 96 с.
149. Скопичев В. Г. Морфология и физиология животных: учебное пособие для вузов / В. Г. Скопичев, В. Б. Шумилов. – 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 416 с.
150. Скрипникова И. А. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний / И. А. Скрипникова, А. В. Гурьев // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 36–40.
151. Смолин С. Г. Физиология и этология животных: учебное пособие для вузов / С. Г. Смолин. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 628 с.
152. Соловьев В. А. Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани / В. А. Соловьев, Т. В. Шинкаренко // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 49–54.
153. Суворов Б. В. Оценка состояния организма коров при алиментарной остеодистрофии и терапия с использованием ископаемых минеральных соединений: дис. ... канд. вет. наук / Б. В. Суворов. – Краснодар, 2019. – 141 с.
154. Сулейманов С. М. Структурная организация костной ткани проксимального отдела конечностей у эстонского перепела в постнатальном онтогенезе / С. М. Сулейманов, О. Б. Павленко, А. А. Курдюков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – № 6. – С. 337–339.
155. Ткаченко Т. Е. Кальций в жизнедеятельности сельскохозяйственных животных / Т. Е. Ткаченко // Зоотехния. – 2002. – № 11. – С. 11–13.

156. Тучемский Л. И. Технология выращивания высокопродуктивных цыплят-бройлеров / Л. И. Тучемский. – Сергиев Посад: Государственное унитарное предприятие «Племенной птицеводческий завод Смена», 1999. – 203 с.
157. Тяпкина Е. В. Влияние природных кремниевых соединений на обмен веществ и процессы оссификации костной ткани цыплят-бройлеров / Е. В. Тяпкина, М. П. Семенов, Е. В. Кузьмина // Ветеринарная патология. – 2015. – № 2. – С. 73–81.
158. Тяпкина Е. В. Фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов и их применение в ветеринарии: дис. ... докт. вет. наук / Е. В. Тяпкина. – Краснодар, 2018. – 360 с.
159. Узбеков М. Г. Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств / М. Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 14–20.
160. Хазипов Н. З. Биохимия животных / Н. З. Хазипов, А. Н. Аскарлова, – Казань, 2003. – 312 с.
161. Хеннинг А. Минеральные вещества, витамины, биостимуляторы в кормлении сельскохозяйственных животных / А. Хеннинг. – М.: Колос, 2010. – 558 с.
162. Хрусталева И. В. Анатомия домашних животных / И. В. Хрусталева, Н. В. Михайлов, Я. И. Шнейберг [и др.] // – 3-е изд., испр. М.: Колос, 2000. – 704 с.
163. Чернышова Л. В. Особенности лечения рахита цыплят-бройлеров в условиях техногенной провинции / Л. В. Чернышова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2007. – № 1. – С. 24–27.
164. Шабунин С. В. Болезни витаминной недостаточности в промышленном птицеводстве, профилактика и лечение / С. В. Шабунин, В. Н. Долгополов // Птицеводство. – 2015. – № 5. – С. 13–20.

165. Шауки А. М. Возрастные особенности формирования скелета бройлеров при разном уровне микроэлементов в рационе: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. М. Шауки. – М., 1991. – 22 с.
166. Щеглова Г. Н. Влияние природного энтеросорбента на липидный и минеральный обмен у птиц: дис. ... канд. биол. наук / Г. Н. Щеглова. – Екатеринбург, 2000. – 159 с.
167. Щербаков Г. Г. Внутренние болезни животных: учебник для вузов / Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин, А. П. Курдеко [и др.]; под редакцией Г. Г. Щербакова [и др.]. – 6-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 716 с.
168. Щербаков Г. Г. Справочник ветеринарного терапевта: учебное пособие / Г. Г. Щербаков, Н. В. Данилевская, С. В. Старченков [и др.]. – 5-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 656 с.
169. Яковлев Г. П. Ботаника / Г. П. Яковлев, В. А. Челомбитько. – Москва: «Высшая школа», 1990. – 367 с.
170. Яковлев Г. П. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Под ред. Г. П. Яковлева, К. Ф. Блиновой. – СПб.: Спец. Лит, 2004. – 765 с.
171. AlRubaye A. A. K. Chondronecrosis with osteomyelitis in broilers: further defining a bacterial challenge model using the wire flooring model / A. A. K. AlRubaye, N. S. Ekesi, S. Zaki [et al.] // Poultry Science. – 2017. – Vol. 96. – № 2. – P. 332–340.
172. Alrubaye A. A. K. Chondronecrosis with osteomyelitis in broilers: further defining a bacterial challenge model using standard litter flooring and protection with probiotics / A. A. K. Alrubaye, N. S. Ekesi, A. Hasan [et al.] // Poultry science. – 2020. – Vol. 99. – № 12. – P. 6474–6480.
173. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies / M. Ansari // Progress in biomaterials. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 223–237.

174. Atencio A. The vitamin D₃ requirement of broiler breeders / A. Atencio, H. M. Edwards Jr, G. M. Pesti, G. O. Ware // Poultry science. – 2006. – Vol. 85. – № 4. – P. 674–692.
175. Bassler A. W. Potential risk factors associated with contact dermatitis, lameness, negative emotional state, and fear of humans in broiler chicken flocks / A. W. Bassler, C. Arnould, A. Butterworth [et al.] // Poultry Science. – 2013. – Vol. 92. – № 11. – P. 2811–2826.
176. Bonewald L. F. Mechanosensation and transduction in osteocytes / L. F. Bonewald // Bonekey Osteovision. – 2006. – Vol. 3. – № 10. – P. 7–15.
177. Bradshaw R. H. A review of the aetiology and pathology of leg weakness in broilers in relation to welfare / R. H. Bradshaw, R. D. Kirkden, D. M. Broom // Avian and poultry biology reviews. – 2002. – Vol. 13. – № 2. – P. 45–104.
178. Cao S. Regulation of bone phosphorus retention and bone development possibly by related hormones and local bone-derived regulators in broiler chicks / S. Cao, T. Li, Y. Shao [et al.] // Journal of animal science and biotechnology. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–16.
179. Carlisle E. M. Silicon / E. M. Carlisle // Biochemistry of the essential ultrarace elements. – 1984. – P. 257–291.
180. Dinev I. Clinical and morphological investigations on the prevalence of lameness associated with femoral head necrosis in broilers / I. Dinev // British poultry science. – 2009. – Vol. 50. – № 3. – P. 284–290.
181. Dinev I. Leg weakness pathology in broiler chickens / I. Dinev // The Journal of Poultry Science. – 2012. – Vol. 49. – № 2. – P. 63–67.
182. Dobbie J. W. The silicon content of body fluids / J. W. Dobbie, M. J. B. Smith // Scottish Medical Journal. – 1982. – Vol. 27. – № 1. – P. 17–19.
183. Duff S. R. I. Patterns of physiological bone torsion in the pelvic appendicular skeletons of domestic fowl / S. R. I. Duff, B. H. Thorp // Research in veterinary science. – 1985. – Vol. 39. – № 3. – P. 307–312.

184. Dumont E. R. Bone density and the lightweight skeletons of birds / E. R. Dumont // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2010. – Vol. 277. – № 1691. – P. 2193–2198.
185. Durairaj V. Histopathology and serum clinical chemistry evaluation of broilers with femoral head separation disorder / V. Durairaj, R. Okimoto, K. Rasaputra [et al.] // *Avian diseases*. – 2009. – Vol. 53. – № 1. – P. 21–25.
186. Edwards Jr H. M. Efficacy of several vitamin D compounds in the prevention of tibial dyschondroplasia in broiler chickens / H. M. Edwards Jr // *The Journal of nutrition*. – 1990. – Vol. 120. – № 9. – P. 1054–1061.
187. Edwards Jr H. M. The role of calcium and phosphorus in the etiology of tibial dyschondroplasia in young chicks / H. M. Edwards Jr, J. R. Veltmann Jr // *The Journal of nutrition*. – 1983. – Vol. 113. – № 8. – P. 1568–1575.
188. Emslie K. R. Acute haematogenous osteomyelitis: an experimental model / K. R. Emslie, N. R. Ozanne, S. M. L. Nade // *The Journal of pathology*. – 1983. – Vol. 141. – № 2. – P. 157–167.
189. Fan R. Abnormal Lipid Profile in Fast-Growing Broilers with Spontaneous Femoral Head Necrosis / R. Fan, K. Liu, Z. Zhou // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – P. 719.
190. Farquharson C. Differentiation and mineralization in chick chondrocytes maintained in a high cell density culture: a model for endochondral ossification / C. Farquharson, C. C. Whitehead // *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. – 1995. – Vol. 31. – № 4. – P. 288–294.
191. Fleming R. H. Nutritional factors affecting poultry bone health: Symposium on “Diet and bone health” / R. H. Fleming // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2008. – Vol. 67. – № 2. – P. 177–183.
192. Florencio-Silva R. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells / R. Florencio-Silva, G. R. Sasso, E. Sasso-Cerri [et al.] // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015.

193. Fong L. Interaction of dietary zinc and intracellular binding protein metallothionein in postnatal bone growth / L. Fong, K. Tan, C. Tran [et al.] // *Bone*. – 2009. – Vol. 44. – № 6. – P. 1151–1162.
194. Fritts C. A. Effect of source and level of vitamin D on live performance and bone development in growing broilers / C. A. Fritts, P. W. Waldroup // *Journal of Applied Poultry Research*. – 2003. – Vol. 12. – № 1. – P. 45–52.
195. Fukumoto S., Martin T. J. Bone as an endocrine organ / S. Fukumoto, T. J. Martin // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 20. – № 5. – P. 230–236.
196. 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.
197. Gibson G. Active role of chondrocyte apoptosis in endochondral ossification / G. Gibson // *Microscopy research and technique*. – 1998. – Vol. 43. – № 2. – P. 191–204.
198. Gibson G. J. Chondrocyte apoptosis in endochondral ossification of chick sterna / G. J. Gibson, W. J. Kohler, M. B. Schaffler // *Developmental dynamics*. – 1995. – Vol. 203. – № 4. – P. 468–476.
199. Grifits G. L. Staphylococcal necrosis of the head of the femur in broiler chickens / G. L. Griffiths, W. L. Hopkinson, J. Lloid // *Australian veterinary journal*. – 1984. – Vol. 61. – P. 293.
200. 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.
201. Hakki S. S. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1) / S. S. Hakki, B. S. Bozkurt, E. E. Hakki // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2010. – Vol. 24. – № 4. – P. 243–250.
202. Huang S. C. Role and regulation of growth plate vascularization during coupling with osteogenesis in tibial dyschondroplasia of chickens / S. C. Huang,

- L. H. Zhang, J. L. Zhang [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–15.
203. Huang S. The role of blood vessels in broiler chickens with tibial dyschondroplasia / S. Huang, A. Kong, Q. Cao [et al.] // *Poultry science*. – 2019. – Vol. 98. – № 12. – P. 6527–6532.
204. Huang S. Tibial dyschondroplasia is closely related to suppression of expression of hypoxia-inducible factors 1α , 2α , and 3α in chickens / S. C. Huang, M. U. Rehman, G. Qiu [et al.] // *Journal of Veterinary Science*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 107–115.
205. Huang S. Tibial dyschondroplasia is highly associated with suppression of tibial angiogenesis through regulating the HIF- 1α /VEGF/VEGFR signaling pathway in chickens / S. C. Huang, M. U. Rehman, Y. F. Lan [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–15.
206. ICL A. P. Study on the bone mineral density of broiler suffering femoral joint degenerative lesions / A. P. ICL, A. A. Mendes, A. Balog [et al.] // *Brazilian Journal of Poultry Science*. – 2008. – Vol. 10. – P. 103–108.
207. Iqbal M. Icariin: a potential compound for the recovery of tibial dyschondroplasia affected chicken via up-regulating BMP-2 expression / M. Iqbal, H. Zhang, K. Mehmood [et al.] // *Biological Procedures Online*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–7.
208. Issack P. S. Role of Wnt signaling in bone remodeling and repair / P. S. Issack, D. L. Helfet, J. M. Lane // *HSS Journal*®. – 2008. – Vol. 4. – № 1. – P. 66–70.
209. Jones L. C. Animal models of osteonecrosis / L. C. Jones, M. R. Allen // *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 63–80.
210. 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.

211. 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.
212. Julian R. J. Osteochondrosis, dyschondroplasia, and osteomyelitis causing femoral head necrosis in turkeys / R. J. Julian // *Avian diseases*. – 1985. – P. 854–866.
213. Julian R. J. Production and growth related disorders and other metabolic diseases of poultry—a review / R. J. Julian // *The Veterinary Journal*. – 2005. – Vol. 169. – № 3. – P. 350–369.
214. Kestin S. C. Prevalence of leg weakness in broiler chickens and it's relation with genotype / S. C. Kestin, T. G. Knowles, A. E. Tinch, N. G. Gregory // *Veterinary Records*. – 1992. – № 131. – P. 190–194.
215. Knowles T. G. Leg disorders in broiler chickens: prevalence, risk factors and prevention / T. G. Knowles, S. C. Kestin, S. M. Haslam [et al.] // *PloS one*. – 2008. – Vol. 3. – № 2. – P. e1545.
216. Kozhemyakina E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation / E. Kozhemyakina, A. B. Lassar, E. Zelzer // *Development*. – 2015. – Vol. 142. – № 5. – P. 817–831.
217. Leach Jr R. M. The influence of ascorbic acid on the occurrence of tibial dyschondroplasia in young broiler chickens / R. M. Leach Jr, J. H. Burdette // *Poultry Science*. – 1985. – Vol. 64. – № 6. – P. 1188–1191.
218. Li P. F. Downregulation of basic fibroblast growth factor is associated with femoral head necrosis in broilers / P. F. Li, Z. L. Zhou, C. Y. Shi, J. F. Hou // *Poultry Science*. – 2015. – Vol. 94. – № 5. – P. 1052–1059.
219. Longrich N. Structure and function of hindlimb feathers in *Archaeopteryx lithographica* / N. Longrich // *Paleobiology*. – 2006. – Vol. 32. – № 3. – P. 417–431.

220. Loveridge N. The control of chondrocyte differentiation during endochondral bone growth in vivo: changes in TGF-beta and the proto-oncogene c-myc / N. Loveridge, C. Farquharson, J. E. Hesketh [et al.] // Journal of Cell Science. – 1993. – Vol. 105. – № 4. – P. 949–956.
221. Lynch M. Avian tibial dyschondroplasia as a cause of bone deformity / M. Lynch, B. H. Thorp, C. C. Whitehead // Avian Pathology. – 1992. – Vol. 21. – № 2. – P. 275–285.
222. Mackie E. J. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture / E. J. Mackie // The international journal of biochemistry & cell biology. – 2003. – Vol. 35. – № 9. – P. 1301–1305.
223. 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.
224. McNamee P. T. Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis ('femoral head necrosis') of broiler chickens: a review / P. T. McNamee, J. A. Smyth // Avian Pathology. – 2000. – Vol. 29. – № 5. – P. 477–495.
225. McNamee P. T. chondronecrosis with osteomyelitis ('femoral head necrosis') of broiler chickens: a review / P. T. McNamee, J. A. Smyth // Avian Pathology. – 2000. – Vol. 29. – № 5. – P. 477–495.
226. Millán J. L. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia / J. L. Millán, M. P. Whyte // Calcified tissue international. – 2016. – Vol. 98. – № 4. – P. 398–416.
227. Olkowski A. A. Biochemical and physiological weaknesses associated with the pathogenesis of femoral bone degeneration in broiler chickens / A. A. Olkowski, B. Laarveld, C. Wojnarowicz [et al.] // Avian Pathology. – 2011. – Vol. 40. – № 6. – P. 639–650.
228. Orkney A. Patterns of skeletal integration in birds reveal that adaptation of element shapes enables coordinated evolution between anatomical modules /

- A. Orkney, A. Bjarnason, B. C. Tronrud [et al.] // *Nature Ecology & Evolution*. – 2021. – Vol. 5. – № 9. – P. 1250–1258.
229. Osorno-Cepeda J. L. J. Evolution of breeding behavior in the Magnificent Frigatebird: copulatory pattern and parental investment. – University of Florida, 1996. – 364 p.
230. Packialakshmi B. Prednisolone-induced predisposition to femoral head separation and the accompanying plasma protein changes in chickens / B. Packialakshmi, R. Liyanage, J. O. Lay Jr // *Biomarker insights*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1–8.
231. Pattison M. Impacts of bone problems on the poultry meat industry. In *Bone biology and skeletal disorders in poultry* / M. Pattison // *Poultry Science Symposium*, No. 23, Edited by: Whitehead C. C. 1992. – P. 329–338.
232. Pelicia K. Evaluation of a radiographic method to detect tibial dyschondroplasia lesions in broilers / K. Pelicia, I. M. Aparecido, E. A. Garcia [et al.] // *Brazilian Journal of Poultry Science*. – 2012. – Vol. 14. – P. 129–135.
233. Pines M. Development of avian tibial dyschondroplasia: gene expression and protein synthesis / M. Pines, V. Knopov, O. Genina [et al.] // *Calcified tissue international*. – 1998. – Vol. 63. – № 6. – P. 521–527.
234. Pines M. The role of the growth plate in longitudinal bone growth / M. Pines, S. Hurwitz // *Poultry science*. – 1991. – Vol. 70. – № 8. – P. 1806–1814.
235. Plateau O. Birds have peramorphic skulls, too: anatomical network analyses reveal oppositional heterochronies in avian skull evolution / O. Plateau, C. Foth // *Communications biology*. – 2020. – Vol 3. – №. 1. – P. 1–12.
236. Poulos P. W. Skeletal lesions in the broiler, with special reference to dyschondroplasia (osteochondrosis). Pathology, frequency and clinical significance in two strains of birds on high and low energy feed / P. W. Poulos, S. Reiland, K. Elwinger, S. E. Olson // *Acta Radiologica. Supplementum*. – 1978. – Vol. 358. – P. 229–275.

237. Praul C. A. Gene expression and tibial dyschondroplasia / C. A. Praul, B. C. Ford, C. V. Gay [et al.] // Poultry Science. – 2000. – Vol. 79. – № 7. – P. 1009–1013.
238. 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. Liporace // The open orthopaedics journal. – 2012. – Vol. 6. – P. 143–149.
239. 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.
240. Rath N. C. Cell death in avian tibial dyschondroplasia / N. C. Rath, W. E. Huff, G. R. Bayyari, J. M. Balog // Avian Diseases. – 1998. – P. 72–79.
241. Rath N. C. Thiram-induced changes in the expression of genes relating to vascularization and tibial dyschondroplasia / N. C. Rath, W. E. Huff, G. R. Huff // Poultry Science. – 2007. – Vol. 86. – № 11. – P. 2390–2395.
242. 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.
243. Rennie J. S. The effect of dietary 1, 25-dihydroxycholecalciferol in preventing tibial dyschondroplasia in broilers fed on diets imbalanced in calcium and phosphorus / J. S. Rennie, C. C. Whitehead B. H. Thorp // British Journal of Nutrition. – 1993. – Vol. 69. – № 3. – P. 809–816.
244. Riddell C. Leg problems still important / C. L. Riddell // Poultry Digest. – 1997. – Vol. 56. – P. 28–31.
245. Riddell C. Non infectious skeleton disorders of poultry-an overview / C. Riddell // Bone biology and skeletal disorders in poultry. – 1992. – P. 119–145.

246. Riddell C. The influence of dietary calcium and phosphorus on tibial dyschondroplasia in broiler chickens / C. Riddell, D. A. Pass // *Avian Diseases*. – 1987. – P. 771–775.
247. Rojas-Núñez I. Incidence of bacterial chondronecrosis with osteomyelitis (femoral head necrosis) induced by a model of skeletal stress and its correlation with subclinical necrotic enteritis / I. Rojas-Núñez, A. F. Moore, A. G. Lorenzoni // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. 205.
248. Rubin J. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone / J. Rubin, C. Rubin, C. R. Jacobs // *Gene*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1–16.
249. Rutten M. Bone development and activity in chickens in response to reduced weight-load on legs / M. Rutten, C. Leterrier, P. Constantin [et al.] // *Animal Research*. – 2002. – Vol. 51. – № 4. – P. 327–336.
250. Sanchez-Rodriguez E. Changes with age (from 0 to 37 D) in tibiae bone mineralization, chemical composition and structural organization in broiler chickens / E. Sanchez-Rodriguez, C. Benavides-Reyes, C. Torres [et al.] // *Poultry science*. – 2019. – Vol. 98. – № 11. – P. 5215–5225.
251. Savinkov A. Effectiveness of the use of complex biological and mineral compounds in alimentary osteodystrophy of lactating cows / A. Savinkov, A. Lapteva, A. Meshcheryakov [et al.] // International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources” (FIES 2019): International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources” (FIES 2019), Kazan, 13–14 ноября 2019 года. Vol. 17. – Kazan: EDP Sciences, 2020. – P. 00141.
252. Semenenko M. Biochemical markers of bone tissue metabolism in broiler chickens / M. Semenenko, E. Kuzminova, K. Semenenko [et al.] // E3S Web of Conferences: 14th International Scientific and Practical Conference on

- State and Prospects for the Development of Agribusiness, INTERAGROMASH 2021, Rostov-on-Don, 24–26 февраля 2021 года. Vol. 273. – Rostov-on-Don: EDP Sciences, 2021.
253. Semenenko M. P. Age-related features of the manifestation of non-contagious pathology and metabolic disorders of liver in broiler chickens / M. P. Semenenko, E. V. Kuzminova, D. V. Osepchuk [et al.] // International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources” (FIES 2019) : International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources” (FIES 2019), Kazan, 13–14 ноября 2019 года. Vol. 17. – Kazan: EDP Sciences, 2020. – P. 00139.
254. Semenenko M. P. Ecological Aspects of the Use of Bentonites as Detoxicants of Heavy Metals in the Body of Cows / M. P. Semenenko, S. I. Kononenko, E. V. Kuzminova, N. N. Zabachta // Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 2310–2314.
255. Serrano F. J. Morphological disparity of the humerus in modern birds / F. J. Serrano, M. Costa-Pérez, G. Navalón, A. Martín-Serra // Diversity. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 173.
256. Siegel P. B. Limb health in broiler breeding: history using genetics to improve welfare / P. B. Siegel, K. Barger, F. Siewerdt // Journal of Applied Poultry Research. – 2019. – Vol. 28. – № 4. – P. 785–790.
257. Teitelbaum S. L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? / S. L. Teitelbaum // The American journal of pathology. – 2007. – Vol. 170. – № 2. – P. 427–435.
258. Thorp B. H. Proximal femoral degeneration in growing broiler fowl / B. H. Thorp, C. C. Whitehead, L. Dick // Avian Pathology. – 1993. – Vol. 22. – № 2. – P. 325–342.

259. Thorp B. H. Relationships between the bone pathologies, ash and mineral content of long bones in 35-day-old broiler chickens / B. H. Thorp, D. Waddington // *Research in Veterinary Science*. – 1997. – Vol. 62. – № 1. – P. 67–73.
260. Vaiano S. A. Serum total calcium, phosphorus, 1, 25-dihydroxycholecalciferol, and endochondral ossification defects in commercial broiler chickens / S. A. Vaiano, J. K. Azuolas, G. B. Parkinson, P. C. Scott // *Poultry Science*. – 1994. – Vol. 73. – № 8. – P. 1296–1305.
261. Vlasencko A. Possibility of Using a New Osteogenic Drug in the Prevention and Treatment of Dyschondroplasia in Broilers / A. Vlasenko, D. Vinokurova, D. Osepchuk [et al.] // *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East: Agricultural Innovation Systems, Volume 2, Ussuriysk, 21–22 июля 2021 года*. Vol. 354. – Ussuriysk, 2022. – P. 277–286.
262. Waldenstedt L. Nutritional factors of importance for optimal leg health in broilers: A review / L. Waldenstedt // *Animal feed science and technology*. – 2006. – Vol. 126. – № 3-4. – P. 291–307.
263. Wang M. The evolution of birds with implications from new fossil evidences / M. Wang, Z. Zhou // *The biology of the avian respiratory system*. – Springer, Cham, 2017. – P. 1–26.
264. Wang S. Bioactive and biodegradable silica biomaterial for bone regeneration / S. Wang, X. Wang, F. G Draenert [et al.] // *Bone*. – 2014. – Vol. 67. – P. 292–304.
265. Wang X. Bio-silica and bio-polyphosphate: applications in biomedicine (bone formation) / X. Wang, H. C. Schröder, M. Wiens [et al.] // *Current opinion in biotechnology*. – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 570–578.
266. Wen X. X. Temporal changes of microarchitectural and mechanical parameters of cancellous bone in the osteoporotic rabbit / X. X. Wen, C. Xu, F. Q. Wang [et al.] // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015.

267. Wepruk J. Balancing production and welfare / J. Wepruk, S. Church // Complex animal care issues. Alberta Farm Animal Care (AFAC). Association. – 2003. – P. 2–8.
268. Whitehead C. C. Nutrition and poultry welfare / C. C. Whitehead // World's Poultry Science Journal. – 2002. – Vol. 58. – № 3. – P. 349–356.
269. Whitehead C. C. Nutritional and cellular factors affecting tibial dyschondroplasia in broilers / C. C. Whitehead, C. Farquharson, J. S. Rennie, H. A. McCormack // Proc. Austr. Poultry Sci. Symp. Sydney. P. – 1994. – P. 13–19.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.

276. Williams B. Bone strength during growth: influence of growth rate on cortical porosity and mineralization / B. Williams, D. Waddington, D. H. Murray, C. Faqrquharson // *Calcified Tissue International*. – 2004. – Vol. 74. – № 3. – P. 236–245.
277. Wuelling M. Chondrocyte proliferation and differentiation / M. Wuelling, A. Vortkamp // *Cartilage and Bone Development and Its Disorders*. – 2011. – Vol. 21. – P. 1–11.
278. Xian C. J. Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects / C. J. Xian, J. C. Cool, M. A. Scherer [et al.] // *Bone*. – 2007. – Vol. 41. – № 5. – P. 842–850.
279. Yan B. mTORC1 regulates PTHrP to coordinate chondrocyte growth, proliferation and differentiation / B. Yan, Z. Zhang, D. Jin [et al.] // *Nature communications*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–15.
280. Yang P. F. Moderate tibia axial loading promotes discordant response of bone composition parameters and mechanical properties in a hindlimb unloading rat model / P. F. Yang, L. W. Huang, X. T. Nie [et al.] // *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. – 2018. – Vol. 18. – № 2. – P. 152.
281. Zhang H. Identification of differentially expressed MiRNAs profile in a thiram-induced tibial dyschondroplasia / H. Zhang, K. Mehmood, X. Jiang [et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2019. – Vol. 175. – P. 83–89.
282. Zhang M. Endoplasmic reticulum stress affected chondrocyte apoptosis in femoral head necrosis induced by glucocorticoid in broilers / M. Zhang, S. Li, K. Pang, Z. Zhou // *Poultry science*. – 2019. – Vol. 98. – № 3. – P. 1111–1120.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2785118

**КОМПОЗИЦИЯ, СТИМУЛИРУЮЩАЯ
РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У СОБАК И
КОШЕК**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *Семененко Марина Петровна (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Винокурова Диана Петровна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Ксения Андреевна (RU), Власенко Артем Андреевич (RU)*

Заявка № 2022123213

Приоритет изобретения **29 августа 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **02 декабря 2022 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **29 августа 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение

**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

29.06.2022	037471	2022117782
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

Заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение		
ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (дата подачи) оригиналов документов заявки 29 ИЮН 2022	(21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ № 037471	ВХОДЯЩИЙ № 2022117782
(85) ДАТА ПЕРЕВОДА международной заявки на национальную фазу		
<input type="checkbox"/> (86) ФИПС ОТД. №17 (дисциплинарный) номер международной заявки и дата международной подачи, установленные национальным ведомством)	АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ (базовый адрес; факс и электронная почта или наименование адресата) Российская федерация, 350055, г. Краснодар-55, пос. Знаменский, ул. Первомайская, 4, ФГБНУ КНЦЗВ	
<input type="checkbox"/> (87) (номер и дата международной публикации международной заявки)	Телефон : 260-87-72 Факс: 260-87-72	
<input type="checkbox"/> (96) (номер европейской заявки и дата ее подачи)	Адрес электронной почты: АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ (используется при подаче заявки на секретное изобретение)	
<input type="checkbox"/> (97) (номер и дата публикации европейской заявки)		
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение	В Федеральную службу по интеллектуальной собственности Бережковская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация	
(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ НАПРАВЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРОЦЕССЫ ОССИФИКАЦИИ И ОСТЕОГЕНЕЗА У ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ		
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) физического лица или наименование юридического лица (согласно учредительному документу), место жительства или место нахождения, название страны и почтовый индекс) Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» ФГБНУ КНЦЗВ, Российская федерация, 350055, г. Краснодар-55, пос. Знаменский, ул.Первомайская,4		ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ ОГРН 1022301983714 КПП 231201001 ИНН 2312001941
<input type="checkbox"/> изобретение создано за счет средств федерального бюджета Заявитель является: <input type="checkbox"/> государственным заказчиком <input type="checkbox"/> муниципальным заказчиком исполнитель работ (указать наименование)		СНИЛС ДОКУМЕНТ (серия, номер)
<input type="checkbox"/> исполнителем работ по: <input type="checkbox"/> государственному контракту <input type="checkbox"/> муниципальному контракту заказчик работ (указать наименование)		КОД СТРАНЫ RU (если он установлен)
Контракт от _____ № _____		

ОТД 17

01 ИЮЛ 2022

240 60 15

Общее количество документов в листах	37	Лицо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)	0	Добренкова Л.Б.
Количество платежных документов	2	
Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: www.fips.ru/registers-web		

Федеральная служба по интеллектуальной
собственности
Федеральное государственное бюджетное
учреждение



«Федеральный институт
промышленной собственности»
(ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993
Телефон (8-499) 240-60-15. Факс (8-495) 531-63-18

Форма N 91 ИЗ-2017
910,371,401

ФГБНУ КНЦЗВ
ул. Первомайская, 4
пос. Знаменский
г. Краснодар-55
350055

На № 252/01-18 от 21.06.2022
Наш № 2022117782/10(037471)
При перепишке просим ссылаться на номер заявки
Исходящая корреспонденция от 19.07.2022

УВЕДОМЛЕНИЕ

о положительном результате формальной экспертизы
заявки на изобретение

(21) Заявка № 2022117782/10(037471)

Дата поступления документов заявки 29.06.2022

(22) Дата подачи заявки 29.06.2022

(71) Заявитель(и) Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ, RU

(54) Название изобретения ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ
НАПРАВЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРОЦЕССЫ ОССИФИКАЦИИ И ОСТЕОГЕНЕЗА У
ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

1	ППД 29.06.2022 ЛГТ 29.06.2022	200117
---	----------------------------------	--------



Вх. № 516
« 03 » 08 2022г.

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

Протокол № 12 от 09 декабря 2022 года

Председатель совета, доктор с.-х. наук



Д. В. Осепчук

09 " 12 2022 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата СИЛИОСТИН 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 Силиостин (Siliostin) представляет собой комплексный препарат, обладающий остеотропным действием на организм животных и птицы. Применяется для профилактики и терапии костных патологий различного генеза (рахит, остеодистрофия, дисхондроплазия, некроз головки бедренной кости, переломы).

2.1 В качестве действующих веществ силиостин содержит (г/100): траву хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*) – 15,0; почки березы повислой (*Gemmae Betulae*) – 10,0; холекальциферол (*Cholecalciferol*) – 1,0; бентонит (*Bentonite*) – 74,0.

3.1 Силиостин 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 молочно-коричневатого с зеленым отливом цвета с глинисто-травяным запахом, не имеющий вкуса.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1. Выпускают силиостин расфасованным по 0,5 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги.

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 прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С, относительная влажность не более 75 %.

2.4. Срок годности силиостина, при соблюдении условий хранения, со дня производства составляет 2 года. Использование после истечения срока годности не рекомендуется.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Оптимальное соотношение компонентов препарата оказывает выраженное остеотропное действие за счет потенцирования его компонентов, способствуя процессам осси- и кальцификации, костной резорбции и остеогенеза, восполняя при этом запасы костного депо по остеотропным микро- и макроэлементам, нормализуя соотношения кальция и фосфора в организме, а также содержания кремния в костной ткани.

Потенцированием активных веществ *хвоща полевого* достигается обменностимулирующее действие, детоксикационные свойства, а также нормализация процессов минерализации и реминерализации костной ткани в организме.

Почки березы содержат сесквитерпеновые лактоны, богатые смолистыми веществами, дубильные вещества, сапонины, флавоноиды, фитонциды, витамин С и ряд различных макро- и микроэлементов, в том числе необходимых для формирования костной ткани у животных и человека.

Холекальциферол участвует в регуляции соотношения Са : Р в крови и стимулирует их всасывание в кишечнике, способствует переносу ионов Са⁺ из стенки кишечника в плазму крови и в костную ткань, активизирует деятельность щелочной фосфатазы в очагах окостенения и поддерживает в плазме крови на определенном уровне произведение концентрации (Са₂⁺)*(НРО₄²⁻).

Бентонит является источником минеральных веществ.

3.2 В рекомендуемых дозах препарат оказывает профилактическое и терапевтическое действие при заболеваниях костной ткани, нарушениях минерального обмена у сельскохозяйственных животных и птицы.

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

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1. Силиостин назначают птице для профилактики и в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата – рахита, дисхондроплазии, остеодистрофии, артрита, коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процессов кальцификации.

4.2 С профилактической целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом с 10 дня жизни из расчета 1,0 % препарата на тонну корма (10 кг) 1 раз в день в течение 30 дней.

4.3 С лечебной целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом из расчета 2,0 % препарата на тонну корма (20 кг) 1 раз в день в течение 21–28 дней.

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

4.5. Применение силиостина 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 силиостина 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.

УТВЕРЖДАЮ:

Генеральный директор

ООО «Югмелпродукт»

А.А. Давиденко

**АКТ**

по определению фармакологических свойств препарата силиостин
на птице мясного направления

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «Югмелпродукт» Селиверстовым Р.В., заведующим производством ООО «Югмелпродукт» Евсиковым С.И., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семенов М.П., старшим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ к.в.н. Абрамовым А.А. и аспирантом отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Власенко А.А. в период с марта по май 2021 г. проведены испытания по изучению фармакологических свойств препарата силиостин на цыплята-бройлерах.

С этой целью было сформировано две группы 7-ми суточных цыплят-бройлеров кросса РОСС-308, сформированных в 2 группы: опытную и контрольную (n=50). Птица опытной группы в течение 35 дней получала препарат силиостин в дозе 1 % к массе ПК, контрольная группа птиц находилась на кормах основного рациона.

Установлено, что введение силиостина в корма оказало влияние на интенсивность набора мышечной массы бройлеров, которая у опытных цыплят превысила значения контрольной птицы на 6,0 %.

При анализе морфологического состава крови опытной птицы отмечено увеличение лейкоцитов на 11,5 %, эритроцитов – на 10,3 %, эозинофилов – на 33,3 %, тромбоцитов – в 1,35 раза.

Силиостин оказал влияние на обменные процессы бройлеров, о чем свидетельствует увеличение уровня общего белка на 12,1 %, глюкозы – на 10,8 % ($p \leq 0,001$), триглицеридов – на 18,2 % ($p \leq 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы у опытных цыплят, напротив, был ниже значений контрольных цыплят в течение всего экспериментального периода: в 28-дневном возрасте – на 14,3 %, в 42 дня – на 21,8 %.

Препарат способствовал возрастанию кальция на 27,7 % ($p \leq 0,01$) на фоне снижения фосфора, что позволило оптимизировать кальций-фосфорное соотношение в сыворотке крови опытных цыплят до 1,87 против 0,95 значений в контрольной группе. Уровень кремния в сыворотке крови опытных цыплят в 28-дневном возрасте увеличился в 1,28 раза с последующим плавным снижением этого показателя и сохранением приоритета значений по его концентрации на 42,8 % в конце исследований.

На фоне применения силиостина в крови птицы отмечено снижение титра среднемолекулярных пептидов на 21,3 % при длине волны 254 нм и на 17,2 % при длине волны 280 нм.

Силиостин способствовал утолщению компактного слоя костей нижних конечностей цыплят-бройлеров в 1,86 раза, механической прочности костной ткани в 1,37–1,4 раза, а также увеличению линейных размеров ширины эпифизов и диафизов костей бедра на 9,8–16,7 %, костей голени на 10,5–18,4 %.

Таким образом, доказана способность препарата оказывать влияние на рост и развитие птицы, морфо-биохимические показатели крови, а также морфометрические и механические характеристики костей нижних конечностей цыплят-бройлеров.

Главный ветеринарный врач
ООО «Югмелпродукт»



Р.В. Селиверстов

Заведующий производством
ООО «Югмелпродукт»



С.И. Евсиков

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



М.П. Семенов

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



А.А. Абрамов

Аспирант отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ



А.А. Власенко

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель КФХ

«Иванов Александр Сергеевич»

Иванов А. С.

2022 г.



АКТ

Производственных испытаний терапевтической эффективности
препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров

Нами, ветеринарным врачом КФХ «Иванов А. С.» Кирша Г. А., технологом по выращиванию птицы к.в.н. Соколовым М. Н. заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М. П., ведущим научным сотрудником отдела фармакологии д.в.н. Рогалевой Е. В. и аспирантом отдела фармакологии Власенко А. А. в период с июля по август 2022 г. проведены испытания терапевтической эффективности препарата силиостин при дисхондроплазии у цыплят-бройлеров.

Изучение терапевтической эффективности силиостина проводилось на цыплятах-бройлерах кросса КОББ-500 14-ти суточного возраста, имеющих в разной степени выраженности признаки дисхондроплазии. Птица была сформирована в 2 группы: опытную (n=68) и контрольную (n=65). Цыплята опытной группы получали силиостин в дозе 2 % от массы потребляемого корма в течение 21 дня, контрольная птица находилась только на полнорационных кормах хозяйства.

В ходе эксперимента первые случаи нормализации состояния у цыплят, получавших силиостин, были зафиксированы после 5 дня дачи препарата, а полное клиническое выздоровление отмечено на 22 день исследования, при этом сохранность поголовья в опытной группе составила 100,0 %. В контрольной группе сохранность птицы составила 89,2 %.

По истечении 2 недель терапии была отмечена положительная динамика увеличения массы тела опытной птицы на 6,9 %, сохраняемая до конца откормочного периода. На 60 день различия в весовых показателях составили 25,9 % в пользу цыплят, получавших силиостин.

Препарат способствовал увеличению общего белка на 19,2 %, глюкозы – на 10,4 %, аспаратаминотрансферазы – на 7,4 %, при одновременном снижении активности аланинаминотрансферазы на 12,3 %.

При оценке уровня маркеров костной резорбции и костеобразования отмечена нормализация их значений. Уровень щелочной фосфатазы в контрольной группе бройлеров на протяжении всего эксперимента имел более высокие значения (межгрупповая разница с опытной группой составила 22,8 %), что указывает на развитие патологических процессов (рахит) в костной

ткани птицы. При этом в группе, получавшей препарат силиостин, установлено увеличение кальция на 17,9 % при снижении концентрации фосфора на 18,4 % и нормализация Са : Р соотношения.

Таким образом, применение препарата силиостин, как средства терапии дисхондроплазии у цыплят-бройлеров, в дозе 2 % к массе корма основного рациона в течение 21 дня, способствует улучшению клинического состояния больной птицы, нормализации показателей биохимического статуса, а также увеличению массы тела у цыплят-бройлеров с сохранением положительной динамики до окончания производственного цикла выращивания.

Ветеринарный врач КФХ «Иванов А. С.»

Кирша Г. А.

Технолог по выращиванию птицы
КФХ «Иванов А. С.», к.в.н.

Соколов М. Н.

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

Семенов М. П.

Ведущий научный сотрудник отдела
фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н.

Рогалева Е. В.

Аспирант отдела фармакологии ФГБНУ
КНЦЗВ

Власенко А. А.

УТВЕРЖДАЮ:

Генеральный директор
 ЗАО «Приазовское»
 Славянского района
 Краснодарского края
 Сирота И.А.



СОГЛАШЕНИЕ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ

На запрос младшего научного сотрудника отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Власенко Артема Андреевича сообщаем, что ЗАО «Приазовское» имеет возможность проведения производственного испытания остеогенного препарата силиостин.

В случае успешного проведения опыта и получения положительного результата и экономической эффективности от использования испытуемого препарата, ЗАО «Приазовское» готово сотрудничать по вопросу ее приобретения и применения в своем производстве. Все расходы по проведению исследований возлагаются на авторский коллектив разработанного препарата.

Для проведения производственных испытаний заключено соглашение о нижеследующем:

1. Расширение исследований в сфере разработки новых подходов в решении задач лечения и профилактики заболеваний костной ткани у сельскохозяйственной птицы;
2. Проведение производственных испытаний нового остеогенного препарата на птицеводческих предприятиях;
3. Поддержание сотрудничества, его организационные вопросы и порядок финансирования будут согласовываться непосредственно сотрудничающими сторонами.



Представитель ЗАО «Приазовское»
 И.А. Сирота

Представитель ФГБНУ КНЦЗВ
 А.А. Власенко



**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ «УПРАВЛЕНИЕ
ВЕТЕРИНАРИИ ГОРОДА КРАСНОДАРА»**

350910, г. Краснодар, Карасунский внутригородской округ,
ул. Карасунская, 110, телефон +7 (861) 260-27-94,
Электронная почта: gukkvu42@kubanvet.ru

**СОГЛАШЕНИЕ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ**

г. Краснодар

“ 4 ” октября 2021 г.

Государственное бюджетное учреждение Краснодарского края «Управление ветеринарии города Краснодара», подведомственное департаменту ветеринарии Краснодарского края, в лице начальника Гриня Владимира Анатольевича, действующего на основании Устава, с одной стороны и гражданина Российской Федерации Власенко Артема Андреевича, с другой стороны, совместно именуемые «Стороны», заключили настоящее соглашение о нижеследующем:

1. Стороны будут осуществлять сотрудничество в следующих направлениях научно-исследовательской деятельности:
 - 1.1 Расширение исследований в сфере разработки новых подходов в решении задач диагностики, лечения и профилактики метаболической остеопатологии у сельскохозяйственной птицы;
 - 1.2 Проведение производственных испытаний нового остеотропного ветеринарного препарата силностин на птицеводческих предприятиях г. Краснодара.
2. Перечень направлений сотрудничества может дополняться и уточняться по согласованию между сторонами.
3. В рамках настоящего соглашения стороны сделают доступными свои приборы и оборудование, необходимые для надлежащего выполнения соглашения.
4. Для реализации совместных программ, проектов и разработок стороны могут привлекать научные, научно-исследовательские, проектно-конструкторские, технологические и другие организации, а также отдельных ученых и специалистов.
5. Содержание сотрудничества, его организационные вопросы и порядок финансирования будут согласовываться непосредственно сотрудничающими сторонами.



И.А. Гринь

А.А. Власенко



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»
(ФГБНУ КНЦЗВ)

*
Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine
(FSBSI KRCANVM)

Первомайская 4, пос. Знаменский, Краснодар, 350055, телефон/факс: 8(861) 260-87-72,
www.skniig.ru, e-mail: skniig@yandex.ru

СОГЛАШЕНИЕ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ

На запрос младшего научного сотрудника отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Власенко Артема Андреевича сообщаем, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» имеет возможность проведения испытаний остеогенного препарата силиостин.

В случае успешного проведения опыта и получения положительного результата и экономической эффективности от использования испытуемого препарата, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» готов оказать содействие по вопросу его реализации и проведения производственных испытаний. Все расходы по проведению исследований возлагаются на авторский коллектив разработанного препарата.

Для проведения производственных испытаний заключено соглашение о нижеследующем:

1. Расширение исследований в сфере разработки новых подходов в решении задач лечения и профилактики метаболических костных заболеваний у сельскохозяйственной птицы;
2. Проведение производственных испытаний нового остеогенного препарата на сельскохозяйственной птице;
3. Поддержание сотрудничества и организационные вопросы будут согласовываться непосредственно сотрудничающими сторонами.

Директор ФГБНУ КНЦЗВ


Д.В. Осепчук



Представитель ФГБНУ КНЦЗВ


А.А. Власенко

УТВЕРЖДАЮ:

Директора по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор

А.Н. Бобрышев

12
2022 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Власенко Артема Андреевича по диссертационной работе на тему: «Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по фармакологии и терапии при изучении следующих дисциплин: «Внутренние незаразные болезни», «Ветеринарная фармакология» «Токсикология» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Заведующий кафедрой терапии и фармакологии,

доктор ветеринарных наук, профессор

В.А. Оробец В.А. Оробец

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебно-воспитательной
работе и молодежной политике
ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
университет ветеринарной медицины»,
профессор, доктор биологических наук,
А.А. Сухинин

« 26 » 12 2022 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Власенко Артема Андреевича по диссертационной работе на тему: «Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по терапии при изучении следующих дисциплин: «Клиническая диагностика» «Внутренние незаразные болезни», «Ветеринарная фармакология» «Токсикология» «Фармакогнозия», «Фармацевтическая технология» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры клинической диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Заведующий кафедрой клинической диагностики
профессор, доктор ветеринарных наук



С.П. Ковалев

Заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии
доцент, кандидат ветеринарных наук



А.М. Лунегов

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана»

доктор ветеринарных наук, профессор


Р. Х. Равилов

« 11 » _____ 07 * 2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Власенко Артема Андреевича по диссертационной работе на тему: «Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и практических занятий по фармакологии и токсикологии и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана».

Заведующий кафедрой
фармакологии, токсикологии и радиобиологии
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
доктор биологических наук, доцент



Ф. А. Медетханов

Контактные данные:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 35
Тел: +7 (843) 273-96-17;
Факс: +7 (843) 273-97-14
E - mail: kgavm_baumana@mail.ru, study@kazanveterinary.ru

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор

ЧВПОУ «Западно-Казахстанского
Инновационно-Технологического
Университета»

кандидат технических наук


Б.Т. Шакешев
«19» 01 2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Власенко Артема Андреевича по диссертационной работе на тему: «Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарная фармакология» и «Ветеринарная токсикология» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры «Ветеринарии и техносферной безопасности» Инженерно-гуманитарного факультета Западно-Казахстанского Инновационно-Технологического Университета.

Заведующая кафедрой
«Ветеринарии и техносферной
безопасности»
ЧВПОУ «Западно-Казахстанского
Инновационно-Технологического
Университета»
кандидат химических наук



Л.И. Байтлесова