

На правах рукописи



ВАСИЛИАДИ ОЛЬГА ИГОРЕВНА

**РАЗРАБОТКА, ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПРЕПАРАТА ФИТОСОМИН И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПТИЦЕВОДСТВЕ**

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Краснодар 2023

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

Научный руководитель:

Кузьмина Елена Васильевна,
доктор ветеринарных наук, доцент

Официальные оппоненты:

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

Носков Сергей Борисович, доктор ветеринарных наук, доцент, директор Белгородского филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр охраны здоровья животных»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана»

Защита состоится «25» мая 2023 г., в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 35.2.019.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

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

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Продовольственная безопасность является одним из главных направлений в реализации национальной независимости Российской Федерации. К важнейшей отрасли агропромышленного сектора России, которая вносит значительный вклад в обеспечение населения страны необходимым продовольствием, относится птицеводство. Успешное развитие промышленного птицеводства может быть достигнуто не только за счет внедрения новых технологий, комплектования поголовья породами и кроссами с высоким генетическим потенциалом и скоростью роста, но и за счет использования инновационных фармакологических средств и способов сохранения здоровья птицы (Фисинин В. И. с соавт., 2011–2015; Булдакова К. А., 2016; Василевич Ф. И., Полябин С. В., Бачинская В. М., 2021).

Интенсивная эксплуатация сельскохозяйственной птицы при промышленном выращивании характеризуется значительной концентрацией поголовья на ограниченной территории, достаточно часто несбалансированностью рационов по питательным и биологически активным веществам, наличием в кормах микотоксинов и других ксенобиотиков, что приводит к метаболической переориентации, функциональным перегрузкам органов и систем организма и, в первую очередь, печени (Носков С. Б., Резниченко Л. В., 2016; Кочиш И. И., Капитонова Е. А., Никулин В. Н., 2020; Коцаев А. Г. с соавт., 2020; Осепчук Д. В. с соавт., 2022).

Решение проблемы нормализации обменных процессов и морфофункционального состояния печени у сельскохозяйственной птицы за счет использования фармакологических средств представляется важным резервом повышения эффективности промышленного птицеводства и производства продуктов питания. Перспективными в этом плане являются исследования по разработке лекарственных средств на основе растительных ресурсов, для которых характерно структурное многообразие, полифункциональность фармакологического действия и низкая токсичность (Дельцов А. А. с соавт., 2015–2022; Кузьминова Е. В. с соавт., 2020).

В последние годы все больше внимание ученых привлекает создание новых лекарственных форм, к числу которых относятся липосомы. Преимущество липосомальных препаратов заключается в повышении биодоступности, продолжительности и эффективности действия лекарства при снижении побочных эффектов (Швец В. И. 1980–2018; Торчилин В. П. 1980–2020; Сухинин А. А. 2001–2004; Шанская А. И. 2007–2015; Сейфулла Р. Д. 2008–2013; Оробец В. А. с соавт., 2015–2019; Шахова В. Н. 2016–2022; Третьякова Д. С. 2016–2022; Caracciolo G. 2012–2022; Touitou E. 1992–2018).

В связи с этим научный и практический интерес представляют исследования по разработке ветеринарного липосомального препарата на основе веществ растительного происхождения с полифункциональным фармакологическим действием, обуславливающим улучшение обмена веществ, антиоксидантного статуса и состояния печени, увеличение продуктивности и сохранности животных.

Степень разработанности проблемы. В настоящее время значительный вклад в исследования по разработке препаратов и кормовых добавок для сельскохозяйственной птицы, обладающих метаболическими, ростостимулирующими,

гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, внесли И. А. Егоров (2011–2022), В. А. Антипов (2013–2014), В. Н. Никулин (2017–2021), А. Г. Кошачев (2018–2020), Ф. И. Василевич (2020–2021), Ф. А. Медетханов (2020–2021), В. И. Котарев (2021–2022), И. И. Кочиш (2021–2022), Л. В. Резниченко (2021–2022). В зарубежной практике в этом направлении работали Е. V. Batrakova (2007–2015), Myung Soo Kim (2015) и M. J. Haney (2013).

Несмотря на значительные успехи в области, связанной с получением липосом, их стандартизацией по размерам, стерилизацией и стабильностью в организме, исследования по разработке липосомальных препаратов на основе веществ растительного происхождения, предназначенных для применения в птицеводстве, практически отсутствуют.

Указанные положения определили направленность диссертационной работы и выбор методических подходов при разработке липосомального препарата фитосомин, изучении его фармако-токсикологических параметров и эффективности применения в птицеводстве.

Цель и задачи исследований. Целью исследований явилась разработка липосомального препарата фитосомин, изучение его фармако-токсикологических свойств и обоснование эффективности применения в птицеводстве.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать липосомальный препарат на основе веществ растительного происхождения, изучить его физико-химические свойства и установить срок годности;
2. Определить острую и хроническую токсичность, местнораздражающее, эмбриотоксическое и тератогенное действие фитосомина;
3. Изучить фармакологические свойства препарата с использованием различных модельных систем: на лабораторных крысах – при поражении печени гидразином; на цыплятах-бройлерах – при экспериментальном моделировании микотоксикоза, аммиачной интоксикации и технологического стресса;
4. Оценить влияние фитосомина на продуктивные качества и показатели крови цыплят-бройлеров;
5. Провести клиническую апробацию препарата в условиях производства на цыплятах-бройлерах.

Научная новизна. Впервые проведены биофармацевтические исследования по разработке липосомального препарата ветеринарного назначения, обладающего полифункциональным фармакологическим действием. Обоснован компонентный состав фитосомина, представленный лецитином, дигидрокверцетином, экстрактами расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой. Разработана липосомальная лекарственная форма препарата, установлены его физико-химические свойства и срок годности. Впервые изучены токсикологические характеристики фитосомина, что позволило определить степень безопасности его применения в ветеринарии и птицеводстве. Экспериментальным путем получены данные о фармакологических эффектах фитосомина на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах при моделировании различных патологий. Установлено фармакодинамическое влияние препарата на показатели крови и продуктивные качества сельскохозяйственной птицы, определена эффективная доза его применения

при выращивании цыплят-бройлеров. Доказано метаболическое, гепатопротекторное, антиоксидантное и ростостимулирующее действие фитосомина. Проведена клиническая апробация препарата и обоснована экономическая эффективность его использования в условиях производства, что послужило основой для разработки показаний к применению фитосомина в птицеводстве.

По результатам исследований подана заявка на патент РФ № 2022127058 «Средство, обладающее гепатопротекторным и антиоксидантным действием».

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что полученные результаты расширяют и дополняют теоретические представления о фармако-токсикологических свойствах и клинической эффективности липосомальных препаратов, созданных на основе веществ растительного происхождения. В результате проведенных исследований установлена существенная для ветеринарной фармакологии зависимость между фармакодинамикой разработанного средства и откликом основных жизнеобеспечивающих систем организма сельскохозяйственной птицы.

По результатам диссертационного исследования для практического применения в ветеринарии и птицеводстве предложен эффективный и безопасный липосомальный препарат на основе веществ растительного происхождения, обладающий полифункциональным фармакологическим действием, способный улучшать метаболизм и морфофункциональное состояние печени, увеличивать продуктивность и сохранность сельскохозяйственной птицы. Приведено экономическое обоснование использования фитосомина в птицеводстве. По результатам исследований разработана нормативная документация (инструкция по применению фитосомина), определяющая условия применения препарата.

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

Методология и методы исследований. Методологической основой проведенных исследований является анализ доступных литературных источников отечественных и зарубежных ученых, который создает теоретические предпосылки для разработки липосомальных препаратов на основе веществ растительного происхождения, оценки их фармако-токсикологических свойств и клинической эффективности.

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- обоснование компонентного состава, фармацевтическая разработка и показатели качества липосомального препарата;
- экспериментальные данные по изучению токсикологических свойств фитосомина;
- фармакологические свойства препарата, изученные на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах;

– результаты клинической апробации фитосомы на цыплятах-бройлерах в условиях производства.

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

Результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований, представляющие основу диссертационной работы, были представлены на: заседаниях Ученого совета Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2020–2023); XIV Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья животных» (Краснодар, 2020); IV Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика» (Уфа, 2020); II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы цивилизации и устойчивого развития в информационном обществе» (Махачкала, 2021); IV Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования, общества, производства и экономики» (Уфа, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии», Республика Казахстан (Костанай, 2021); XV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных» (Краснодар, 2021); IX Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (Ростов-на-Дону, 2021); IX Международной конференции «Инновационные разработки ученых – развитию агропромышленного комплекса» (Михайловск, 2021); Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в области ветеринарной науки», Азербайджанская Республика (Баку, 2021); Национальной научно-производственной конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии» (Майский, 2021); XVI Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности» (Краснодар, 2022); X Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (Ростов-на-Дону, 2022); финальной сессии конкурса Фонда содействия инновациям «Умник» (Краснодар, 2021–2022).

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

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 23 научных работах из них: в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) – 6; в изданиях, входящих в международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus – 1.

Объем и структура диссертации. Диссертация, изложенная на 190 страницах компьютерного текста, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, расчета экономической эффективности, заключения, включающего выводы и практические предложения, списка литературы и приложений. Список литературы включает 210 источников, в том числе иностранных – 80. Работа содержит 50 таблиц и 42 рисунка.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе представлены данные научной литературы, отражающие актуальность проблемы по разработке систем адресной доставки лекарственных препаратов, а также изложен анализ основных биологических свойств и механизмов действия лецитина, дигидрокверцетина, экстрактов расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась в 2020–2023 гг. в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Клинические испытания выполнены на базе хозяйств Краснодарского края – ООО «Югмельпродукт» (Выселковский район) и КФХ Иванов А. С. (Курганинский район). Все эксперименты проведены с соблюдением правил, предусмотренных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург. 18.03.1986 г.).

При постановке опытов использовались фармацевтические, токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические и другие методы исследований. Объект исследований – липосомальный препарат фитосомин, содержащий дигидрокверцетин, экстракты расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой, лецитин и бензоат натрия.

Биофармацевтические скрининговые исследования при определении оптимального соотношения фитокомпонентов в разрабатываемом препарате проводили в опытах *in vitro* на модели с *Paramecium caudatum*. Срок годности препарата фитосомин определяли согласно по ОФС 1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».

Изучение токсических свойств фитосомина проводили с использованием методик, представленных в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, изданном под общей редакцией Р. У. Хабриева (2005), и Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств, изданном под общей редакцией А. Н. Миронова (2012).

Острую токсичность фитосомина изучали на лабораторных крысах и цыплятах-бройлерах, из которых сформировали по две группы (n=10) – опытную и контрольную. Для возможности принудительного введения *per os* препарата лабораторным крысам навеску фитосомина 3,0 г (эквивалентно 10300 мг/кг массы тела) разводили дистиллированной водой до объема 5,0 мл. Для цыплят-бройлеров методика была аналогичной – навеску фитосомина 9,0 г (эквивалентно 14400 мг/кг массы тела) разводили дистиллированной водой до объема 15,0 мл. После чего образец препарата крысам и цыплятам вводился принудительно с помощью зонда и шприца однократно натошак (после 12-ти часовой голодной диеты): крысам в желудок – в объеме 5,0 мл; цыплятам в зоб – в объеме 15,0 мл. В контрольных группах в том же объеме вводили растительное масло с водой.

Хроническая токсичность фитосомина в первой серии изучалась на лабораторных крысах, во второй – на цыплятах-бройлерах. В каждом эксперименте было по 4 группы (n=10), где в 1, 2 и 3 опытных группах животные получали препарат в 1/10, 1/20 и 1/50 частях от максимально введенной дозы фитосомина в опыте по определению острой токсичности, а 4 группа была контрольной. Продолжительность опыта составила на крысах – два месяца, на птице – 42 дня. Проводился ежедневный учет сохранности и клинического состояния животных. Взвешивание выполняли в начале опыта, а затем в группах крыс – на 30 и 60 сутки, а в группах цыплят – каждые 7 дней. У пяти особей из каждой группы в середине и конце опыта отбиралась кровь для биохимического и клинического анализа. Эксперимент завершали эвтаназией пяти животных из каждой группы с дальнейшим патологоанатомическим вскрытием и гистологическим исследованием. У цыплят-бройлеров дополнительно проводили ветеринарно-санитарную экспертизу мяса.

Оценку местнораздражающего действия препарата проводили в опытах на кроликах (методом кожных аппликаций и конъюнктивальной пробой) и на крысах (методом погружения хвоста). Эмбриотоксическое и тератогенное действие фитосомина оценивали согласно «Методическим указаниям по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ» (2012).

Фармакологические свойства фитосомина изучали в два этапа: первый – при моделировании различных патологий на лабораторных крысах (при поражении печени гидразином) и цыплятах-бройлерах (при микотоксикозе, аммиачной интоксикации и технологическом стрессе); второй – оценка фармакодинамического влияния препарата на продуктивные качества и показатели крови цыплят-бройлеров.

При моделировании поражения печени у лабораторных крыс сформировали 5 групп по 10 голов в каждой (4 – опытных и 1 – контрольная). Животные четырех опытных групп получили разово внутрижелудочно гидразин в дозировке 200 мг/кг массы тела. Затем в течение 21 суток крысам трех опытных групп задавали фитосомин в виде болюсов: 1 группа – 0,25 г/кг массы тела; 2 группа – 0,5 г/кг массы тела; 3 группа – 0,75 г/кг массы тела; 4 группа после интоксикации получала пустые злаковые болюсы; 5 группа состояла из интактных животных.

При моделировании микотоксикоза 30 цыплят-бройлеров разделили на 3 группы по 10 голов в каждой (2 – опытных и 1 – контрольная). Птице 1 и 2 опытных групп в течение двух недель скармливался корм, содержащий микро-

токсины (Т-2 токсин – 0,06 мг/кг, афлатоксин В1 – 0,009 мг/кг и ДОН – 1,24 мг/кг). В 3 контрольной группе птица была интактной и получала доброкачественный корм. На восьмые сутки при скармливании контаминированного микотоксинами корма у цыплят-бройлеров опытных групп появились первые клинические признаки токсикоза, и с этого момента птице 1 опытной группы стали применять препарат фитосомин (ежедневно в течение двух недель), который смешивали с токсичным кормом и задавали групповым способом в дозировке 10 г/кг корма. Птица 2 опытной группы продолжала получать токсичный корм. На 15 сутки опыта прекратили дачу корма с микотоксинами, после чего 1 опытная группа продолжала получать фитосомин еще 7 суток, а 2 опытная группа содержалась на обычном рационе с использованием доброкачественного корма.

При моделировании аммиачной интоксикации 30 цыплят-бройлеров разделили на 3 группы по 10 голов в каждой (2 – опытных и 1 – контрольная). Птице 1 опытной группы на протяжении 14 дней превентивно задавали фитосомин в дозировке 10 г/кг корма, 2 опытная и 3 контрольная группы содержались на обычном рационе. После чего на 14 день цыплят из опытных групп размещали в установке, куда поступал аммиак в концентрации 300 мг/м³ (ПДУ 10–15 мг/м³). Уровень аммиака, который достигал устойчивого состояния через 3 минуты, контролировали и удерживали в пределах установленного содержания в течение получаса. Измерение концентрации аммиака проводилось с помощью газоанализатора «КОМЕТА» серии ИГС–98.

При моделировании технологического стресса 30 цыплят-бройлеров разделили на 3 группы по 10 голов в каждой: 1 группа – получала фитосомин из расчета 10 г/кг корма в течение 14 суток (7 дней до транспортировки и неделю после); птица 2 и 3 группы содержалась на обычном рационе. Цыплята 1 и 2 групп подвергались стрессирующему воздействию посредством транспортировки в течение 2 часов со скоростью 60 км/ч на расстояние 120 км (в контейнерах с доступом воздуха, без воды и корма, в скученном состоянии). Дополнительным стрессирующим фактором являлась высокая температура окружающей среды в дневное время августа месяца – около 30 °С. Птица 3 группы служила интактным контролем.

Оценку фармакодинамического влияния препарата на продуктивные качества и показатели крови птицы в период выращивания провели в ООО «Югмел-продукт» (Выселковский район, Краснодарский край). Из цыплят-бройлеров в 14-суточном возрасте сформировали 5 групп по 50 голов в каждой. Птица 1 контрольной группы содержалась на основном рационе (ОР), во 2, 3, и 4 опытных группах в ОР вводили фитосомин в разных дозах (4, 5 и 6 г/кг корма), а в 5 группе – лецитин в дозе 6 г/кг корма. Продолжительность опыта составила 28 суток.

Клиническую апробацию фитосомина для подтверждения доказательств эффективности его применения в промышленном птицеводстве проводили в КФХ Иванов А. С. (Курганинский район, Краснодарский край). Из цыплят-бройлеров в 11-суточном возрасте сформировали 2 группы по 1000 голов в каждой: 1 опытная в составе ОР получала фитосомин в дозе 5 г/кг корма весь ростовой и финишный периоды кормления; 2 контрольная находилась на ОР. Продолжительность опыта составила 31 день – вплоть до убоя птицы в возрасте 42 суток.

Лабораторные исследования крови проводили в динамике опытов при помощи автоматизированных анализаторов – биохимического Vitalab Flexor и гематологического Mythic 18 vet. Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови (ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены и МДА – малоновый диальдегид) изучали в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010) на спектрофотометре Ecoview. Содержание общих липидов оценивали при помощи тест-системы DAC-SpectroMed. Уровень в крови молекул средней массы (МСМ) определяли по методу Н.И. Габриеляна и В.И. Липатовой (1984).

Микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Препараты фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Парафиновые блоки были микротомированы и окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали при помощи микроскопа «Микромед-3» с видеоокуляром TourCam 10.0 MP.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости крыс проводили на аппарате Chison Qbit 7. Перед проведением УЗИ у крыс забривалась шерсть на брюшной стенке, кожа смачивалась дистиллированной водой и смазывалась специальным гелем.

Расчет экономической эффективности проводили согласно утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий (1997).

Полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с определением достоверности значений по t-критерию Стьюдента и уровня достоверности различий показателей по группам.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Фармацевтическая разработка и определение срока годности препарата фитосомин

Для разработки липосомального препарата были отобраны и изучены растительные компоненты, обладающие гепатопротекторными, метаболическими и антиоксидантными свойствами – дигидрокверцетин, экстракты расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой. В качестве многофункциональной фосфолипидной основы использовался соевый лецитин. Оптимальное соотношение компонентов в разрабатываемом препарате определено биофармацевтическим скринингом на модели с *Paramecium caudatum*.

Фитосомин – липосомальный препарат, который в 1 г содержит: 2 мг дигидрокверцетина; 12,5 мг экстракта расторопши пятнистой; 100 мг экстракта репешка обыкновенного; 100 мг экстракта володушки золотистой; 784,5 мг лецитина; 1 мг бензоата натрия. По внешнему виду представляет собой концентрированную эмульсию мазеобразной однородной консистенции, коричневого или темно-коричневого цвета, слабовыраженного вкуса и запаха, свойственные растительному лецитину. Установленный срок годности препарата составляет два года.

3.2 Токсикологическая оценка фитосомина

Изучение острой токсичности разработанного препарата показало, что его однократное пероральное введение в дозах 10300 мг/кг массы тела лабораторным крысам и 14400 мг/кг массы тела цыплятам-бройлерам переносится животными без токсических последствий, что по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» позволяет отнести фитосомин к IV классу опасности (малоопасные вещества).

Хроническая токсичность фитосомина изучена на лабораторных крысах и цыплятах-бройлерах. В результате проведенных опытов установлено, что при длительном применении препарата клинические признаки интоксикации у животных не регистрировались, а сохранность за весь период наблюдений составила 100 %. Фитосомин положительно влиял на ряд показателей крови, в пределах нормы стимулируя эритропоэз, белковый и липидный обмены, улучшая ферментобразующую функцию печени. При макро- и микроскопическом исследовании внутренних органов животных изменений, свидетельствующих о токсическом влиянии препарата, выявлено не было.

Ветеринарно-санитарной экспертизой установлено, что применение фитосомина цыплятам-бройлерам на протяжении 42 суток не влияет отрицательно на качество и вкусовые показатели мяса.

Экспериментами на лабораторных крысах и кроликах доказано отсутствие у препарата местнораздражающих эффектов. Изучение репродуктивной токсичности фитосомина на лабораторных крысах показало, что препарат не проявляет эмбриотоксического и тератогенного действия.

3.3 Фармакологические свойства фитосомина

3.3.1 Изучение фармакологических свойств фитосомина при экспериментальном поражении печени лабораторных животных гидразином

В доклинических исследованиях проведена оценка фармакологических свойств фитосомина при моделировании поражения печени лабораторных крыс на фоне острой гидразиновой интоксикации. После введения гидразина ухудшение клинического состояния животных развивалось в течение получаса и характеризовалось общим угнетением, бледностью слизистых оболочек, нарушением дыхания и одышкой. Примерно через 12 часов у крыс из 2 и 3 опытных групп (получавших фитосомин в дозировках 0,5 и 0,75 г/кг массы тела) наблюдалось ослабление признаков интоксикации, которые полностью исчезали на 3 сутки эксперимента. В группе без лечения признаки интоксикации регистрировались вплоть до 5 суток после введения гидразина. Применение фитосомина в дозировках 0,5 и 0,75 г/кг массы тела обеспечивало 100 %-ную выживаемость крыс, при дозировке 0,25 г/кг массы тела – 80 %, а в группе без лечения выжило 50 % особей.

В начале опыта во всех опытных группах отмечалась отрицательная динамика массы тела, затем, начиная с 5 дня опыта, животные из 2 и 3 опытных групп стали набирать вес, и масса их тела увеличилась во 2 группе – на 7 %, а в 3 группе – на 6,8 % по отношению к исходным показателям. В группе с применением фитосомина в концентрации 0,25 г/кг массы тела и в 4 группе без лечения

продолжала регистрироваться отрицательная динамика массы тела. В интактной группе отмечен набор массы тела крыс с увеличением на 5,8 %.

Фармакологические свойства липосомального препарата при острой гидразиновой интоксикации проявились снижением в крови концентрации АлАт – на 18,9–30,8 %, АсАт – на 16,6–28,1%, ЩФ – на 10,2–32,3 % и холестерина – на 19,9–33,5 %, при повышении уровня общего белка – на 12,9–18,9 % и триглицеридов – на 10–16,3 %.

При ультрасонографическом исследовании печени крыс установлено, что наиболее выраженные патологические изменения наблюдались в 4 группе, а минимальные нарушения – в группах, получавших фитосомин в дозах 0,5 и 0,75 г/кг массы тела.

Результаты гистологического исследования показали, что в группах с применением фитосомина признаки нарушений были менее выражены и наблюдались у 60 % крыс, в то время как в группе без лечения патологические изменения были ярко выражены и отмечены у всех животных.

Полученные результаты обозначают перспективы применения фитосомина в ветеринарной практике при поражениях печени, а также интоксикациях животных.

3.3.2 Изучение фармакологических свойств фитосомина при экспериментальном микотоксикозе цыплят-бройлеров

При изучении фармакологических свойств фитосомина экспериментально воспроизводили микотоксикоз у цыплят-бройлеров. В результате проведенных исследований установлено, что на 8 сутки скармливания токсичного корма проявились симптомы токсикоза – птица угнетена, оперение взъерошено, сидит нахохлившись, глаза прикрыты, плохо реагирует на внешние раздражители, у некоторых особей из группы отмечалась диарея. К 12 суткам у цыплят из 1 группы на фоне применения фитосомина стали заметны улучшения клинического статуса, в то время как во 2 группе продолжали нарастать симптомы токсикоза. К 15 суткам в 1 группе внешние признаки токсикоза у птицы практически отсутствовали. Во 2 группе симптоматика продолжала нарастать вплоть до конца опыта – отмечалось выраженное угнетение, снижение аппетита и реакции на внешние раздражители, диарея, наблюдалась повышенная саливация с густой и мутной слюной, у некоторых цыплят в ротовой полости отмечалось отложение фибрина, также цианоз слизистых оболочек и производных кожи. В 1 группе гибели птицы за период опыта зарегистрировано не было, а во 2 группе сохранность составила 80 %.

При развитии токсикоза снижение массы тела цыплят-бройлеров в сравнении с контролем составило: на 7 сутки опыта в 1 группе – 12,3 % и во 2 группе – 12,5 %; на 14 сутки в 1 группе – 7,2 % и во 2 группе – 18,2 %; на 21 сутки опыта разница в показателях массы тела цыплят между 1 и 2 группами составила 12,9 % в пользу птицы, получавшей фитосомин (табл. 1).

Гепатопротекторные свойства фитосомина характеризовались стабилизацией состояния печени при снижении в крови концентрации АлАт – на 38,4 % и АсАт – на 16,5 %, при улучшении ее протеинообразующей функции (повышение общего белка на 13,6 %).

Таблица 1 – Влияние фитосомина на динамику массы тела цыплят-бройлеров при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=10$)

Группы	Масса тела, г			
	Фон	7 сутки	14 сутки	21 сутки
1 опытная	1847,1±9,3	2434,9±19,1*	3074,7±29,3	3816,5±25,9
2 опытная	1874,6±10,6	2428,6±21,4*	2709,3±23,1*	3378,7±39,2
3 контрольная	1861,6±11,8	2776,4±25,7	3313,5±21,6	3953,9±27,1

Различия достоверны (* $p \leq 0,05$) относительно контроля

При микотоксикозе у цыплят-бройлеров отмечалось увеличение в крови продуктов ПОЛ (табл. 2). На 21 сутки эксперимента в 1 группе показатели снизились, и разница с контролем составила по ДК – 10,6 % и КД – 12,1 % ($p \leq 0,05$), а во 2 группе сохранялась тенденция к повышению значений – ДК на 47,7 % ($p \leq 0,001$) и КД – на 37,1 % ($p \leq 0,01$). Концентрация МДА к концу опыта во 2 группе увеличилась на 36,8 % ($p \leq 0,05$), а в 1 группе – на 8,5 % относительно контроля. На 21 сутки исследований показатели продуктов ПОЛ в 1 группе были меньше значений 2 группы: ДК – на 25,1 %; КД – на 18,2 %; МДА – на 26,1 %.

Таблица 2 – Влияние фитосомина на концентрацию продуктов ПОЛ в крови цыплят-бройлеров при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы		
	1 опытная (фитосомин)	2 опытная (без лечения)	3 – контроль (интактные)
	10 сутки		
ДК, ед. оп. пл./мг липидов	0,743±0,08**	0,765±0,05***	0,535±0,09
КД, ед. оп. пл./мг липидов	0,761±0,06*	0,798±0,04*	0,586±0,08
МДА, мкмоль/л	1,141±0,07	1,167±0,11	1,089±0,09
21 сутки			
ДК, ед. оп. пл./мг липидов	0,596±0,05	0,796±0,04***	0,539±0,06
КД, ед. оп. пл./мг липидов	0,674±0,07*	0,824±0,06**	0,601±0,05
МДА, мкмоль/л	1,175±0,12	1,482±0,011*	1,083±0,14

Различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$) относительно контроля

При патологоанатомическом вскрытии павшей птицы из 2 опытной группы установлено истощение трупов, тусклость и взъерошенность перьевого покрова, цианоз производных и самой кожи. Основные патологоанатомические изменения наблюдались со стороны пищеварительной системы. Так, на слизистой ротовой полости регистрировались некротические поражения и отложения фибрина, слизистая гиперемирована, а местами цианотичная.

Полученные результаты подтвердили целесообразность применения препарата фитосомин в качестве гепатопротекторного, метаболического и антиоксидантного средства при токсикозах цыплят-бройлеров, вызванных попаданием метаболитов плесневых грибов в организм птицы.

3.3.3 Изучение фармакологических свойств фитосомина при экспериментальной аммиачной интоксикации цыплят-бройлеров

Для оценки фармакологических свойств фитосомина в модельных опытах экспериментально воспроизводили аммиачную интоксикацию у цыплят-бройлеров. В результате проведенных исследований установлено, что первые клинические признаки интоксикации у цыплят из опытных групп проявлялись уже на 5 минуте и характеризовались частыми морганиями вследствие раздражающего действия паров аммиака на слизистую оболочку глаз. На 14 минуте во 2 группе у птицы появились одышка, кашель и дыхание через открытый клюв, отек кожи век и ее покраснение, отмечались хрипы при дыхании и частые чихания. В 1 группе с превентивным применением фитосомина только к 21 минуте стали проявляться основные симптомы интоксикации, характеризующиеся одышкой и дыханием цыплят через открытый клюв, затем к 27 минуте от начала затравки клинические симптомы интоксикации в 1 группе стали идентичны с птицей 2 группы.

В течение 3 суток наблюдений за птицей установлено, что в 1 группе снижение признаков токсикоза происходило значительно быстрее, чем во 2 группе. Так, уже через сутки у цыплят, которые получали фитосомин, проявился аппетит, птица начала реагировать на внешние раздражители, в то время как у цыплят из 2 группы симптомы интоксикации сохранялись еще до 2–3 суток.

На фоне интоксикации аммиаком в этот же день наблюдалось снижение массы тела опытных цыплят: в 1 группе – на 8,1 г; во 2 группе – на 17,9 г. На 2 сутки в 1 группе уже регистрировались приросты массы тела, и положительная динамика сохранилась вплоть до конца опыта, в то время как у птицы из 2 группы фиксировались отвесы массы тела. В конце опыта в 1 группе положительная разница с 3 контрольной группой составила 2,2 %, а во 2 группе в сравнении с интактной птицей масса тела была ниже на 10,4 % ($p \leq 0,05$).

При лабораторных исследованиях крови установлено, что у опытной птицы отмечался умеренный лейкоцитоз. На 3 сутки уровень лейкоцитов в 1 группе приблизился к значениям контроля (при разнице в 10,3 %), а во 2 группе разница увеличилась до 47,0 % ($p \leq 0,01$). В опытных группах повысилось количество гетерофилов относительно контроля: в начале – в 1 группе на 10,1 % ($p \leq 0,05$) и во 2 группе – на 12,8 % ($p \leq 0,05$); на 3 сутки показатели в 1 группе практически сравнялись с данными интактной птицы, в то время как во 2 группе значения ухудшились и были выше контроля – на 15,9 % ($p \leq 0,01$).

Биохимическими исследованиями крови установлено, что в 1 сутки после интоксикации концентрация общего белка в крови цыплят 1 группы была ниже контроля на 6 %, а во 2 группе – на 9,9 %. Затем на 2 и 3 сутки показатели протеинового статуса в 1 группе стали оптимизироваться, в то время как во 2 группе значения общего белка были достоверно ($p \leq 0,05$) ниже контроля на 12,2 и 13,4 %.

Концентрация глюкозы в крови цыплят после интоксикации резко возросла, что свидетельствует о стрессовой гипергликемии в связи с проведением экстремальных манипуляций. Так, в 1 группе уровень глюкозы был выше показателей контроля на 39,6 % ($p \leq 0,05$), а во 2 группе – на 59,1 % ($p \leq 0,001$). На 3 сутки показа-

тели углеводного обмена в 1 группе стали восстанавливаться при разнице с контролем в 7,5 %, в то время как во 2 группе снижение составило 15 % ($p \leq 0,05$).

При аммиачной интоксикации установлено повышение в крови цыплят-бройлеров активности гепатоиндикаторных ферментов. В 1 сутки концентрация АлАт в опытных группах была выше контроля: в 1 группе – на 20,3 % ($p \leq 0,05$); во 2 группе – на 24,6 % ($p \leq 0,01$). На 2 сутки разница составила: в 1 группе – 12,9 %; во 2 группе прослеживается отрицательная динамика при снижении концентрации на 49,6 % ($p \leq 0,01$). На 3 сутки в 1 группе активность АлАт превышала данные интактного контроля на 10,1 %, а во 2 группе поражение печени усугублялось, и разница с контролем составила 55,8 % ($p \leq 0,001$). Аналогичным образом изменялись и значения АсАт: в 1 сутки активность увеличилась в 1 группе – на 12,1 % ($p \leq 0,05$), а во 2 группе – на 15,5 % ($p \leq 0,05$); на 2 сутки в 1 группе значения были на 7,8 % выше контроля, а во 2 группе – на 16,6 % ($p \leq 0,05$); на 3 сутки в 1 группе отличие от значений контроля составило 3,5 %, а во 2 группе 22,8 % ($p \leq 0,01$).

Применение фитосомина уменьшило токсическое влияние аммиака на организм птицы, достоверно снижая показатели ПОЛ в крови цыплят-бройлеров: ДК – на 22,2 %, КД – на 27 %, МДА – на 11,1 %.

Патологоанатомическое исследование показало, что у птицы, подвергнутой интоксикации аммиаком, наиболее выраженные изменения наблюдаются в органах дыхательной и кровеносной систем. Так, в группе с применением фитосомина патологические изменения визуально проявлялись небольшими участками гиперемии в каудальных частях легких, орган при этом не увеличен в размере, однако, на разрезе из легких при надавливании выделялся прозрачный экссудат (рис. 1). Во 2 опытной группе (рис. 2) отмечалась гиперплазия органа, легкие имели дряблую консистенцию, обширные участки кровоизлияния на фоне выраженной гиперемии, местами отмечались очаговые затемнения в виде черно-коричневых масс на поверхности и внутри тканей легких, на разрезе из легких выделялся кровянистый экссудат.



Рисунок 1 – Легкие птицы
1 опытной группы



Рисунок 2 – Легкие птицы
2 опытной группы

При патологоанатомическом исследовании сердца установлено, что в 2 группе отмечалась кардиомегалия, верхушка органа имела округлую форму,

коронарные артерии расширены и полнокровны, на разрезе мышечная ткань инфильтрирована, отмечаются признаки перикардита в виде скопления розоватой прозрачной жидкости под перикардом. В группе с применением фитосомина зарегистрированы незначительные признаки перикардита.

По результатам гистологического исследования внутренних органов установлено, что в 1 группе патологические изменения в легких выражены в меньшей степени и характеризуются лимфоидной пролиферацией вокруг сосудов, а некоторые бронхи содержали небольшое количество экссудата. Структура органа в целом сохранена (рис. 3). Во 2 группе без применения препарата в ткани легких отмечались пролиферативные изменения в виде множественных скоплений лимфоцитов вокруг бронхиол и сосудов, отмечались небольшие участки безъядерной массы легочной ткани, характерные для некроза. В просвете некоторых бронхов находился геморрагический экссудат (рис. 4).

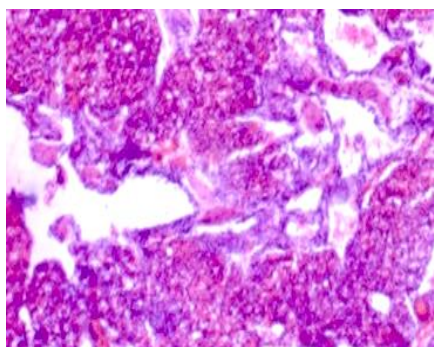


Рисунок 3 – Гистологическая картина легкого птицы 1 группы

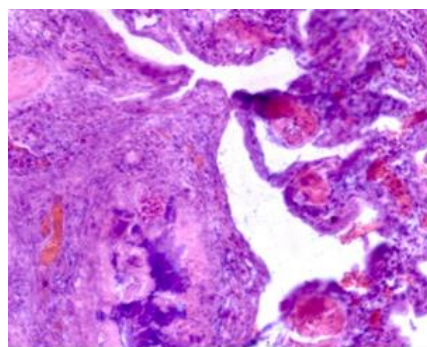


Рисунок 4 – Гистологическая картина легкого птицы 2 группы

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

При гистологическом исследовании сердца в группе с применением фитосомина участки пролифератов наблюдались в небольшом количестве и не во всех полях зрения, структура органа в обеих группах сохранена (рис. 5). Во 2 группе отмечались признаки полнокровия сосудов сердца и обширных участков лимфоидной пролиферации (рис. 6).

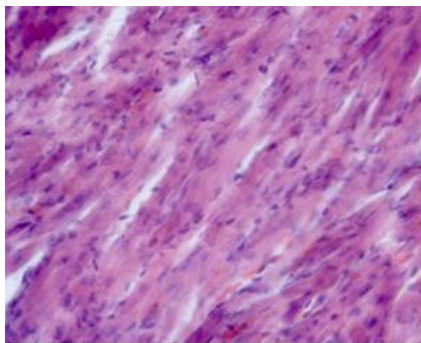


Рисунок 5 – Гистологическая картина сердца птицы 1 группы

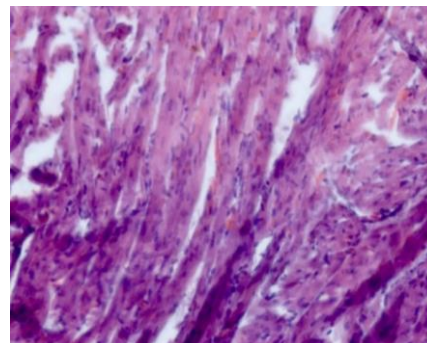


Рисунок 6 – Гистологическая картина сердца птицы 2 группы

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

В ткани печени птицы 1 группы установлены признаки гепатита, сопровождающиеся небольшими участками лимфоидной пролиферации вокруг сосудов. Во 2 группе зарегистрированы более выраженные признаки гепатита, характеризующиеся множественными пролифератами лимфоцитов в паренхиме печени, особенно вокруг сосудов и желчных протоков. Также отмечалась кровенаполненность сосудов печени.

Таким образом, установлено выраженное фармакологическое действие фитосомина при экспериментальной аммиачной интоксикации цыплят-бройлеров. Его превентивное применение позволяет увеличить период проявления клинических признаков интоксикации и их выраженность, снизить патологические изменения в морфо-биохимических показателях крови птицы. Подтверждена эффективность фитосомина как средства коррекции свободнорадикального окисления липидов при отравлении цыплят аммиаком. Зарегистрировано, что применение препарата при аммиачной интоксикации обуславливает снижение у птицы альтеративных и экссудативных процессов в органах и тканях.

3.3.4 Изучение фармакологических свойств фитосомина при технологическом стрессе цыплят-бройлеров

Проведена оценка фармакологической эффективности фитосомина при технологическом стрессе цыплят-бройлеров, когда в процессе транспортировки птица подвергалась воздействию шума, вибрации, высокой температуры окружающей среды, а перевозка осуществлялась в клетках при скученном состоянии, без воды и корма. В результате проведенных исследований установлено, что сразу после транспортировки у птицы 2 группы (без применения препаратов) были зафиксированы наиболее выраженные признаки стрессового состояния – угнетение, бледность гребешка, анемичность слизистых оболочек, учащенное дыхание через открытый клюв и мышечная дрожь. У цыплят из 1 группы отмечалось только учащенное дыхание через открытый клюв, угнетение и незначительная бледность гребешка.

Анализ данных динамики массы тела цыплят показал, что сразу после транспортного стресса у опытной птицы отмечалась потеря массы тела: в 1 группе – на 2,3 %; во 2 группе – на 3,8 %. Затем в течение 7 суток во всех группах фиксировался положительный прирост массы тела поголовья. Так, на 14 сутки опыта привес по 1 группе за весь период исследований составил 74,3 %, во 2 группе – 56,2 % и в контрольной группе – 68,9 %.

В результате биохимического анализа крови у птицы после транспортировки зарегистрировано увеличение уровня АсАт, АлАт, глюкозы, при снижении концентрации общего белка (табл. 3). Активность АсАт и АлАт повысилась и на 3 сутки после транспортировки соответствующая разница с контролем составила: в 1 группе 20,0 и 67,7 % ($p \leq 0,05$); во 2 группе – 23,5 % ($p \leq 0,05$) и 121,1 % ($p \leq 0,01$). К 7 суткам концентрация ферментов стала снижаться, и в 1 опытной группе практически приблизилась к показателям контроля. Разница с интактной птицей составила: по АсАт в 1 группе – 1,4 % и во 2 группе – 14,5 % ($p \leq 0,01$); по АлАт в 1 группе 5,6 % и во 2 группе – 58,4 % ($p \leq 0,05$).

Отмечено повышение глюкозы в сыворотке крови сразу после транспортировки, что свидетельствует о воздействии стрессовой реакции на организм птицы и развитии фазы тревоги. Так, разница с контролем составила: в 1 группе через 2 часа после транспортировки 43,6 % ($p \leq 0,05$) и во 2 группе – 81,2 % ($p \leq 0,01$); в конце опыта в 1 группе – 1,7 % и во 2 группе – 12,6 %.

Концентрация общего белка в 1 группе на 3 сутки после стрессовой нагрузки была ниже данных контрольной группы – на 3,7 %, а во 2 группе – на 18,2 % ($p \leq 0,05$). В дальнейшем его содержание в 1 группе увеличилось и приблизилось к показателям контроля, а во 2 группе разница составила 9,0 % ($p \leq 0,05$).

Таблица 3 – Влияние фитосомина на биохимические показатели крови цыплят-бройлеров при технологическом стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
	Через 2 часа после транспортировки		
АсАт, Ед/л	231,8±9,5	245,9±18,3	226,3±11,8
АлАт, Ед/л	15,3±0,19	25,4±0,21*	12,6±0,14
Глюкоза, ммоль/л	16,8±0,14*	21,2±0,23**	11,7±0,12
Общий белок, г/л	36,7±0,58	35,1±0,36	37,3±0,54
На 3 сутки			
АсАт, Ед/л	264,7±11,1	272,5±9,2*	220,6±8,6
АлАт, Ед/л	22,3±1,56*	29,4±1,23**	13,3±1,22
Глюкоза, ммоль/л	13,3±0,35	15,8±0,17*	12,2±0,43
Общий белок, г/л	34,9±1,39	29,7±1,56*	36,3±0,97
На 7 сутки			
АсАт, Ед/л	227,6±9,9	256,9±7,5**	224,4±13,8
АлАт, Ед/л	13,2±1,05	19,8±0,6*	12,5±0,95
Глюкоза, ммоль/л	12,1±0,17	13,4±0,26	11,9±0,39
Общий белок, г/л	36,3±1,68	33,5±0,87*	36,8±1,12

Различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$) в сравнении с контролем

Для изучения фармакологической активности препарата оценивали уровень эндогенной интоксикации по концентрации молекул средней массы в крови при длине волны $\lambda = 254$ нм (МСМ 254). Установлено, что в 1 и во 2 опытных группах показатели МСМ 254 после транспортировки увеличились относительно интактной птицы: в 1 группе – на 69,7 % ($p \leq 0,05$); во 2 группе – на 97 % ($p \leq 0,01$). В дальнейшем уровень МСМ 254 стал снижаться в обеих опытных группах, и на 7 суток наблюдений разница составила в 1 группе – 3,3 %, а во 2 группе – 56,7 % ($p \leq 0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что препарат фитосомин проявляет фармакологическую активность при технологическом стрессе цыплят-бройлеров.

3.3.5 Влияние препарата на продуктивные качества и показатели крови цыплят-бройлеров

При оценке фармакодинамических эффектов фитосомина установлено, что его применение в период выращивания увеличивает привесы цыплят-бройлеров. Так, разница между опытными группами и контрольной составила: в середине опыта – 2 группа – 5,5 %, 3 группа – 8,3 % ($p \leq 0,05$), 4 группа – 8 %, 5 группа – 6 %; в конце опыта – 2 группа – 9,3 %, 3 группа – 15,5 % ($p \leq 0,05$), 4 группа – 16,2 % ($p \leq 0,05$), 5 группа – 11,1 %. Таким образом, наибольшее увеличение массы тела у цыплят с применением фитосомина отмечалось в 3 и 4 опытных группах, с разницей относительно 5 группы, получавшей препарат сравнения в 3,9–4,6 %.

Фитосомин при его включении в рацион цыплят-бройлеров способствует повышению уровня гемоглобина на 3,7–8,8 % и эритроцитов 16,7–33,3 %, улучшает состояние печени, что подтверждается снижением гепатоиндикаторных энзимов – АсАт и АлАт в крови птицы. Активность АсАт в середине опыта в опытных группах была меньше контроля: 2 группа – на 2,2 %; 3 группа – на 6 %; 4 группа – на 7,2 %; 5 группа – на 2,9 %. В конце опыта разница составила: во 2 группе – 1,9 %; в 3 группе – 6,3 % ($p \leq 0,05$); в 4 группе – 5,8 %; в 5 группе – 3,2 %. Активность АлАт относительно контроля снизилась: в середине опыта во 2 группе – на 19,7 % ($p \leq 0,05$), в 3 группе – на 28,9 % ($p \leq 0,01$), в 4 группе – на 29,8 % ($p \leq 0,01$), в 5 группе – на 16,2 % ($p \leq 0,05$); в конце опыта – во 2 группе – на 27,2 % ($p \leq 0,05$), в 3 группе – на 40,3 % ($p \leq 0,01$), в 4 группе – на 38,4 % ($p \leq 0,05$), в 5 группе – на 25,6 % ($p \leq 0,05$).

Увеличение концентрации триглицеридов отмечено к середине опыта в 4 группе, при разнице с контролем в 16,2 % ($p \leq 0,05$), в остальных группах показатели превышали контрольные значения во 2 группе – на 5,4 %, в 3 группе – на 13,5 %, в 5 группе – на 10,8 %. К концу опыта достоверная разница с контролем составила: в 3 группе 18,4 % ($p \leq 0,05$); во 2 группе – 7,9 %; в 4 группе – 15,8 %; в 5 группе – 10,5 %.

В целом спектр фармакодинамических эффектов фитосомина при его включении в рацион цыплят-бройлеров в период выращивания проявляется оптимизирующим влиянием на показатели крови птицы, ростостимулирующим действием. Экспериментально доказано, что эффективная доза фитосомина составляет 5 г/кг корма.

3.4 Клиническая апробация фитосомина на цыплятах-бройлерах в производственных условиях

Клиническую апробацию фитосомина в промышленном птицеводстве осуществляли в условиях КФХ Иванов А. С. (Курганинский район, Краснодарский край) на цыплятах-бройлерах кросса «КОББ 500». В результате проведенных исследований установили, что введение фитосомина в ОР в дозе 5 г/кг корма весь ростовой и финишный периоды кормления повышает приросты массы тела цыплят на 12,6 % и сохранность поголовья на 1,6 % относительно контрольной группы.

По результатам биохимического анализа крови зарегистрировано, что фитосомин способствует улучшению протеинсинтетической и ферментообразующей

функций печени. Так, концентрация общего белка в опытной группе достоверно превышала данные контроля в середине опыта – на 9,1 % ($p \leq 0,05$), а в конце – на 15,2 % ($p \leq 0,01$). Активность АлАт в опытной группе в середине опыта по сравнению с контрольной птицей была ниже – на 15,3 % ($p \leq 0,01$), а в конце – на 21,5 % ($p \leq 0,05$). Повышение уровня глюкозы в опытной группе относительно контроля в середине опыта составило 7,2 %, а по завершении – 16,6 %. Содержание триглицеридов у опытных цыплят было выше значений контрольной птицы в середине опыта – на 15,8 % ($p \leq 0,05$), а в конце – на 20,9 % ($p \leq 0,01$). Также отмечалось увеличение холестерина, который в опытной группе был выше контроля: к середине опыта – на 9,8 %; в конце – на 20,4 % ($p \leq 0,01$).

При патологоанатомической оценке состояния печени у павшей птицы контрольной группы зарегистрировано поражение печени в 32,1 % случаев, а в опытной группе – в 8,3 %. При вскрытии и осмотре установлено изменение границ печени, орган имеет дряблую консистенцию, желто-коричневого цвета, в ряде случаев – с точечными кровоизлияниями.

На 42 сутки при плановом убое всего поголовья птицы, участвующей в опыте, в каждой группе проведена визуальная оценка состояния печени, которая показала, что в группе с применением фитосомина поражение печени регистрировали у 36 голов, что составило 3,6 %, а в контрольной группе у 102 голов, что соответствует 10,5 % от общего поголовья группы. Печень с патологическими изменениями в контрольной группе имела более выраженные признаки поражений, чем у опытной птицы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение цыплятам-бройлерам препарата фитосомин улучшает метаболизм, структурное и функциональное состояние печени, повышает сохранность и приросты массы тела птицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы для практического применения в птицеводстве и ветеринарии предложен эффективный и безопасный липосомальный препарат на основе веществ растительного происхождения, обладающий полифункциональным фармакологическим эффектом, способный улучшать метаболизм и морфофункциональное состояние печени, увеличивать продуктивность и сохранность птицы.

Выводы

1. Разработан липосомальный препарат – фитосомин, который в 1 г содержит: 2 мг дигидрокверцетина; 12,5 мг экстракта расторопши пятнистой; 100 мг экстракта репешка обыкновенного; 100 мг экстракта володушки золотистой; 784,5 мг лецитина; 1 мг бензоата натрия. По внешнему виду представляет собой концентрированную эмульсию мажеобразной однородной консистенции, коричневого или темно-коричневого цвета. Установленный срок годности фитосомина составляет два года.
2. Токсикологическими исследованиями выявлено, что однократное пероральное введение фитосомина лабораторным крысам в дозе 10300 мг/кг массы тела и цыплятам-бройлерам – 14400 мг/кг массы тела переносится животными без токсических последствий, с учетом этого препарат классифицируется как малотоксичный

и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные). Фитосомин при длительном многократном применении в токсических дозах лабораторным крысам и цыплятам-бройлерам не проявляет негативного воздействия на их организм. Препарат не влияет отрицательно на безопасность и качество мяса птицы, не обладает местнораздражающим, эмбриотоксическим и тератогенным действием.

3. При экспериментальном поражении печени лабораторных крыс гидразином применение фитосомина снижает клинические проявления интоксикации и патологические изменения во внутренних органах, повышает приросты массы тела и сохранность животных. Фармакологические свойства препарата проявляются снижением в крови концентрации АлАт – на 18,9–30,8 %, АсАт – на 16,6–28,1%, ЩФ – на 10,2–32,3 % и холестерина – на 19,9–33,5 %, при повышении уровня общего белка – на 12,9–18,9 % и триглицеридов – на 10–16,3 %.

4. В модельных опытах на цыплятах-бройлерах (микотоксикоз, аммиачная интоксикация и технологический стресс) фитосомин проявляет метаболическую, гепатопротекторную, антиоксидантную и антитоксическую активность. Его применение при различных экспериментальных патологиях увеличивает сохранность птицы, снижает выраженность клинических симптомов и патологических изменений в морфо-биохимическом статусе крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоформула, показатели белкового, жирового и углеводного обменов). Гепатопротекторные свойства фитосомина характеризуются стабилизацией структуры гепатоцитов, приводящей к снижению в крови концентрации АлАт – на 29,3–38,4 % и АсАт – на 11,4–16,5 %, при улучшении протеинообразующей функции печени. Фармакологический эффект препарата подтверждается снижением в крови содержания лейкоцитов (до 24,9 %), а также выраженности альтеративных и экссудативных процессов в органах и тканях. Фитосомин положительно влияет на состояние перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации в организме птицы при снижении в крови уровня ДК – на 16,0–25,1 %, КД – на 18,2–27 %, МДА – на 11,1–26,1 % и МСМ – на 34,0 %.

5. Фармакодинамика фитосомина при его включении в рационы цыплят-бройлеров в дозах от 4 до 6 г/кг корма характеризуется ростостимулирующим действием при увеличении приростов массы тела – на 8,7–15 %, оптимизирующим влиянием на гемопоэз при увеличении концентрации эритроцитов – на 16,7–33,3 % и гемоглобина – на 3,7–8,8 %, улучшением показателей метаболизма, при повышении в крови уровня общего белка – на 10,1–15,2 %, холестерина – на 4,2–14,6 % и триглицеридов – на 7,9–18,4 %, а также снижением уровня гепатоиндикаторных ферментов и продуктов перекисного окисления липидов.

6. Результаты клинической апробации фитосомина при выращивании цыплят-бройлеров подтвердили его эффективность в повышении продуктивного потенциала сельскохозяйственной птицы, связанную с улучшением метаболизма и состояния гепатобилиарной системы (количество поражений печени снизилось на 6,9 %), увеличением показателей сохранности – на 1,6 % и приростов массы тела – на 12,6 %.

7. Экономическая эффективность применения фитосомина в птицеводстве составляет 7,7 руб. на 1 рубль затрат.

Практические предложения

Для применения в птицеводстве и ветеринарии предложен эффективный и безопасный липосомальный препарат на основе веществ растительного происхождения, обладающий полифункциональным фармакологическим действием – метаболическим, гепатопротекторным, антиоксидантным, антитоксическим и ростостимулирующим.

Фитосомин рекомендуется применять цыплятам-бройлерам для: профилактики и терапии заболеваний печени различной этиологии; нормализации функций организма; эндо- и экзотоксикозах (включая микотоксикозы); стрессах различного генеза; улучшения метаболизма и антиоксидантного статуса; повышения показателей сохранности и приростов массы тела.

Препарат применяют в смеси с кормом: профилактически – из расчёта 5 г/кг корма; терапевтически – 10 г/кг корма (продолжительность лечения варьируется от 10 до 14 дней, можно повторить или продлить курс лечения при необходимости).

Разработана нормативная документация (инструкция по применению), определяющая условия применения фитосомина, рассмотренная и одобренная ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 13 от 16 декабря 2022 года).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Кузьминова Е. В. Изучение эффективности средств растительного происхождения при токсическом поражении печени лабораторных животных / Е. В. Кузьминова, М. П. Семенов, О. И. Василиади [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 87. – С. 117–122.
2. Василиади О. И. Изучение мембраностабилизирующей активности фитопрепаратов с использованием тест-системы *Paramecium caudatum* / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, М. П. Семенов, А. А. Власенко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 4–1 (106). – С. 152–155.
3. Василиади О. И. Изучение параметров хронической токсичности препарата, обладающего гепатопротекторной активностью / О. И. Василиади, Е. Н. Рудь, В. А. Гринь [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 248. – № 4. – С. 25–29.
4. Василиади О. И. Изучение фармакологической активности нового гепатопротекторного препарата по результатам гистологического исследования внутренних органов цыплят-бройлеров при аммиачной интоксикации / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, К. А. Семенов, Е. П. Долгов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 11 (125) – С. 52–155.
5. Василиади О. И. Фармакологическое действие препарата фитосомин при экспериментальном поражении печени лабораторных животных гидразином / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, М. П. Семенов [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 99. – С. 195–201.

6. Василяди О. И. Изучение фармакологической активности препарата фитосомин на цыплятах-бройлерах / О. И. Василяди, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. П. Долгов // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2022. – № 4 (68). – С. 326–334.

Публикации в изданиях, включенных в реферативную базу данных Scopus

7. Dolgov E. P. Investigation of the level of endogenous intoxication of the body and the characteristics of the saliva crystallization in poultry with feed toxicosis / E. P. Dolgov, E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, D. V. Osepchuk, O. I. Vasiliadi // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Krasnoyarsk. – 2021. – P. 42023.

Статьи, опубликованные в других изданиях

8. Абрамов А. А. Опыт разработки инновационных препаратов для сельскохозяйственных животных / А. А. Абрамов, В. А. Гринь, О. В. Ланец, Е. Н. Рудь, А. А. Власенко, О. И. Василяди // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 6–10.

9. Василяди О. И. Тепловой стресс и его фармакокоррекция у сельскохозяйственной птицы / О. И. Василяди, Е. В. Рогалева, А. А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 30–34.

10. Василяди О. И. Инновационные подходы в разработке лекарств для ветеринарного применения / О. И. Василяди, А. А. Власенко, Л. В. Лазаревич // Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика». Уфа. – 2020. – С. 10–15.

11. Долгов Е. П. Гематологические показатели цыплят-бройлеров при лечении сочетанного микотоксикоза / Е. П. Долгов, О. И. Василяди, А. А. Власенко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 83–88.

12. Василяди О. И. Оценка безопасности нового лекарственного препарата с гепатопротекторной активностью / О. И. Василяди, Л. В. Лазаревич, О. Ю. Черных, А. А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 72–75.

13. Василяди О. И. Экспериментальные предпосылки к комбинированному применению природных антиоксидантов в ветеринарной фармакологии / О. И. Василяди, Л. В. Лазаревич, К. А. Семененко, Е. П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 332–337.

14. Василяди О. И. Доклиническое исследование острой токсичности препарата на основе сырья природного происхождения / О. И. Василяди, В. А. Гринь, К. А. Семененко // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы цивилизации и устойчивого развития в информационном обществе. Махачкала. – 2021. – С. 93–98.

15. Долгов Е. П. Изучение морфологической картины кишечника цыплят-

бройлеров при терапии микотоксикозов / Е. П. Долгов, А. А. Абрамов, О. И. Василиади [и др.] // Сборник научных трудов IX Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (Конференция «ИТНО 2021»). Ростов-на-Дону. – 2021. – С. 104–107.

16. Василиади О. И. Экспериментальное изучение параметров безопасности фитосомального комплекса с гепатопротекторной активностью с точки зрения доказательной ветеринарии / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, В. А. Гринь // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии». Казахстан. – 2021. – С. 45–51.

17. Василиади О. И. Исследование на доклиническом уровне мембраностабилизирующих эффектов фитосомального комплекса / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева, Е. П. Долгов // Материалы международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки». Баку, Азербайджан. – 2021. – С. 334–338.

18. Василиади О. И. Экспериментальная оценка эффективности применения фитосомального комплекса при остром токсическом поражении печени лабораторных животных / О. И. Василиади, Е. П. Долгов, А. А. Абрамов // Материалы IX Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь. – 2021. – №1. – С. 274–278.

19. Василиади О. И. Эффективность гепатопротекторного препарата при экстремальном воздействии факторов окружающей среды на цыплят-бройлеров / О. И. Василиади, И. Д. Кузьминов // Материалы национальной научно-производственной конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии». ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ. – 2021. – С. 101–103.

20. Василиади О. И. Изучение фармакологических свойств гепатопротекторного препарата при экспериментальной интоксикации цыплят-бройлеров аммиаком / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, Е. П. Долгов // Сборник X Юбилейной международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании». Ростов-на-Дону. – 2022. – С. 33–36.

21. Долгов Е. П. Изучение оптимального соотношения компонентов и специфической активности кормовой добавки на одноклеточных культурах *Paramecium caudatum* / Е. П. Долгов, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, О. И. Василиади // Сборник X Юбилейной международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании». Ростов-на-Дону. – 2022. – С. 57–59.

22. Василиади О. И. Влияние препарата, обладающего метаболической и гепатопротекторной активностью, на безопасность и качество мяса птицы / О. И. Василиади // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 43–47.

23. Василиади О. И. Влияние фитогепатопротекторного комплекса на клинические симптомы и гематологические показатели крыс в условиях гидразиновой интоксикации / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, Е. П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 263–267.

Василиади Ольга Игоревна

**Разработка, фармако-токсикологические свойства препарата фитосомин и
его применение в птицеводстве**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Подписано в печать __.__.2023 Формат 60×84 1/16

Усл. печ. л. – 1

Тираж 100 экз. Заказ № ____.

Издательство «ЭДВИ»

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Лукьяненко, 95/7

Тел./факс: (861) 222-01-02 e-mail: info@edvi.ru