

На правах рукописи

ПОПОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

**ТОКСИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРЕМИКСОВ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ**

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

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук**

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ)

Научный консультант – Алехин Юрий Николаевич
доктор ветеринарных наук.

Официальные оппоненты: **Бойко Татьяна Владимировна**
доктор ветеринарных наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина», кафедра диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, заведующий;

Матросова Лилия Евгеньевна
доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», лаборатория микотоксинов отделения токсикологии, ведущий научный сотрудник;

Йылдырым Елена Александровна
доктор биологических наук, молекулярно-генетической лаборатории Общество с ограниченной ответственностью «БИОТРОФ», главный биотехнолог.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный аграрный университет».

Защита диссертации состоится «25» сентября 2025 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 35.2.034.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5, тел: 8 (812) 388-36-31

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5, и на официальном сайте: <https://spbguvm.ru>

Автореферат разослан « » 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Хватов Виктор Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Поддержание здоровья продуктивных животных - одна из ключевых задач сельского хозяйства, направленная на повышение полноценности проявления их генетического потенциала, что в свою очередь определяет объем валового производства и качества продуктов питания для населения, уровня рентабельности животноводства, эффективности целевых инвестиций и продовольственной безопасности РФ (Комарова, К. А. и соавт., 2020; Лапшова, О. А. и соавт., 2022). Общий анализ результатов интенсификации животноводства показал перспективу снижения выраженности продовольственного кризиса в мире, но также выявились точки риска будущего развития данной отрасли и, в первую очередь, это здоровье продуктивных животных (Bellet, C., Rushton, J., 2019).

Достижения ветеринарии расширили диапазон знаний причин возникновения и механизмов развития болезней, повысили эффективность их профилактики и лечения. Однако уровень общей заболеваемости существенно не снизился, более того, изменилась её структура с увеличением доли хронических и вторичных патологий, повторных случаев заболевания и полиморфизма, в патогенезе которых важная роль принадлежит неспецифическим патофизиологическим процессам, таким как интоксикация. Данный процесс возникает в результате накопления в организме токсинов экзогенного и эндогенного происхождения (Ковалев, С. П., Нифанрова, В. П., 2001; Герунова, Л. К. и соавт., 2018; Лоптева, М. С. и соавт., 2022; Проскурина, Л. И. и соавт., 2022; Карпенко, Л. Ю., и соавт., 2021, 2023; Кудряшов, А. А., и соавт., 2023, 2024). Оценка влияния экосистемы на здоровье животных входит в число наиболее актуальных направлений научного поиска, но при этом преобладает осторожно-негативный сценарий развития экологической ситуации (Rabinowitz, P., Conti, L. 2013; Сахатова, Ш. и соавт., 2024). Недостаточное внимание уделяется вопросам адаптации технологий животноводства к антропогенному прессингу и поиску средств ослабления его биологического эффекта, в частности, токсического. Опыты в данном направлении позволили уточнить механизмы влияния антропогенных факторов на уровень интоксикации организма. Однако данные эксперименты не были сфокусированы на еще одной причине интоксикации: накопление эндотоксинов наблюдается при большинстве патологий и на фоне активизации обменных процессов, например, у высокопродуктивных животных.

Таким образом, в настоящее время наблюдается усиление выраженности факторов способных усилить роль как экзогенных, так и эндогенных механизмов развития интоксикации, что может стать причиной усиления её выраженности у всех животных с соответствующими патологическими изменениями. Поэтому решение данной проблемы весьма актуально и имеет глобальное народнохозяйственное значение.

Степень разработанности темы исследования. Современный уровень знаний отражает накопленный теоретический и практический опыт многих

поколений, он ориентирован на изучение и решение актуальных имеющихся и прогнозируемых проблем. Из числа наиболее важных, в настоящее время, следует отметить проблемы влияния на здоровье животных негативных экологических факторов. В частности, детализируется роль деятельности человека в изменении биоразнообразия (Schwensow, N. I., 2022), микробиома животных (Fackelmann, G. et al. 2021; Ribas, M. P. et al. 2023) и изучаются закономерности возникновения зоонозов (Marcolin, L. et al. 2024). При этом большинство авторов указывают на наличие токсического механизма в появлении указанных биологических эффектов.

Исследования в области токсикологии преимущественно ориентированы на углублении дифференцировки токсикантов (Лужников, Е. А. и соавт., 2014; Нурлыгаянова, Э. Н., Фазлутдинова, А. И. 2020; Султанов, А. А. и соавт., 2024) и контроля их уровня (Семенова, В. Н. и соавт., 2023), поиска направлений снижения степени загрязнения внешней среды (Baillie-Hamilton, P. F. 2002; Боев, В. М. 2005; Ковалева, Е. И. и соавт., 2024) и средств её детоксикации (Чумаков, Г. А., Макогон, А. С. 2021). Помимо этого, Курамбаев, Я. Б. и соавт., (2021), Хожабаева, Ш.К. и соавт., (2024) акцентируют внимание на общепатологическую роль токсинов, повышающую общую заболеваемость, хотя отмечают, что непосредственные механизмы неспецифического эффекта экзотоксинов требуют уточнения. В настоящее время наблюдается рост интереса к токсинам эндогенного происхождения, которые являются постоянными компонентами патогенеза большинства заболеваний, оказывают влияние на резистентность организма и уровень его продуктивности (Жуков, А. П. и соавт., 2016; Денисюк, Т. А. и соавт., 2016; Никулина, Н. Б. и соавт., 2019; Самсонова, В. П., и соавт., 2021). Однако многие вопросы патогенетической роли эндотоксинов и их сочетанного действия с экзотоксинами недостаточно изучены, что затрудняет разработку эффективных средств детоксикации организма и снижения риска возникновения заболеваний. Согласно Ремизову, И. В., и соавт., (2020), болезнь имеет одну (специфическую, «производящую») причину, но в формировании её патогенеза, могут участвовать и другие факторы. На этом положении основаны основные принципы диагностики и терапии. Однако, при этом исключается значение до клинически значимых уровней экзотоксинов, например, на фоне антропогенного прессинга или эндотоксинов при функциональной перегрузке, хотя известно их негативное влияния на организм. При этом выработано положение, где до возникновения конкретной патологии нет обоснования для коррекции состояния организма, что формирует системные клинико-патогенетические риски.

Цель и задачи исследования: изучить роль экзотоксинов и эндотоксинов в реализации патогенетических механизмов болезней животных различной этиологии, а также создать новые функциональные премиксы с детоксикационной и метаболической активностью, с возможностью профилактики и лечения животных разных видов. Для её достижения были поставлены следующие задачи:

1. Актуализировать спектр антропогенных токсинов в кормах и изучить их роль в патогенезе заболеваний животных;
2. Изучить первичные механизмы развития эндогенной интоксикации и её роль в патогенезе заболеваний животных;
3. Провести фармакологический скрининг субстанций, перспективных для фармацевтической разработки премиксов, для деконтаминации желудочно-кишечного тракта, нормализации обмена веществ и стимуляции естественных механизмов детоксикации организма;
4. Провести опытно-промышленную фармацевтическую разработку с оптимизацией технологического процесса производства функциональных премиксов;
5. Провести токсикологическую оценку разработанных функциональных премиксов в условиях острых и субхронических экспериментов, специфических видов токсичности и проявлений нежелательных побочных эффектов;
6. Оценить фармакодинамические эффекты разработанных функциональных премиксов на сельскохозяйственных животных;
7. Изучить эффективность функциональных премиксов как средство фармакотерапии для деконтаминации желудочно-кишечного тракта, детоксикации организма, восстановления обмена веществ и купирования постинтоксикационных последствий;
8. Изучить экономическую эффективность применения функциональных премиксов в животноводстве.

Объект исследований. В опытах было задействовано 75 белых беспородных мышей, 235 белых беспородных крыс, 10 кроликов породы «Белый великан», 3783 крупного рогатого скота, 744 свиней, 100 норок американских, 172 кур-несушек и цыплят-бройлеров. Исследования также проводились на рыбах (форель, карп).

Предмет исследований. Предметом исследования были микотоксины и тяжелые металлы в кормах и воде, клинические и биохимические показатели крови здоровых и больных животных, морфофункциональная оценка органов исследуемых лабораторных животных, сорбенты, премиксы.

Научная новизна. Получены новые знания о причинах возникновения типового патологического процесса интоксикации у животных, как интегрального ответа организма на комбинацию постоянно действующих абиотических факторов внешней среды, с образующимися в ответ на них, а также, в следствие внутренних метаболических нарушений, токсинов. Уточнены особенности спектров алиментарных экзотоксинов в разных отраслях животноводства. Расшириено представление о механизмах развития эндогенной интоксикации и методических подходах к её выявлению на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях. Установлено клиническое значение синдрома эндогенной интоксикации как неспецифического механизма в патогенезе многих болезней, определяющего их тяжесть течения и исход. В рамках оценки естественных механизмов детоксикации организма впервые проведены исследования по оценке патологий гепатобилиарной системы с

помощью клиренс-тестов. При этом *модернизированы* существующие методы исследования обезвреживающей функции печени, оригинальность которых подтверждена свидетельствами о регистрации баз данных об информативности использования разных доз кофеина, как субстанции для оценки функционирования цитохромной системы печени (Свидетельства о регистрации базы данных RU 2023623176 от 20.09.2023 г.; RU 2023623177 от 20.09.2023 г.; RU 2023623229 от 26.09.2023 г.; RU 2023623410 от 11.10.2023 г.; RU 2023623450 от 13.10.2023 г.; RU 2023623411 от 11.10.2023 г.)

Научная новизна содержится в *выявленном* увеличении устойчивости к антибиотикам микроорганизмов при повышении содержания эндотоксинов в месте их локализации. Данное явление расширяет спектр знаний о механизмах антибиотикорезистентности и создает новые возможности модуляции эффективности антимикробной терапии. Научно *обоснована* и экспериментально *подтверждена* гипотеза о комплексной барьерной системе, сочетающей искусственные и естественные механизмы детоксикации организма, приемлемой для нивелирования токсической агрессии внешней и внутренней среды, необходимой для повышения эффективности мер борьбы с болезнями и применения фармакологических средств, а также для адаптации технологий животноводства к прогрессирующему антропогенному прессингу. *Предложена* концепция комбинированной защиты организма и коррекции эндотоксемии, включающей в себя деконтаминацию полости желудочно-кишечного тракта, активацию естественной системы дезинтоксикации и восстановление постинтоксикационных нарушений. Создание средств с указанными свойствами носит инновационный характер, как по решаемым задачам, так и по выявленным в процессе разработки новым знаниям. Результаты скрининга перспективных субстанций позволили *обнаружить* видовые особенности фармакологического эффекта силимарина и дигидрокверцетина. *Выявлены* различия в фармацевтической активности сорбентов разной природы, *отработаны* методы исследования сорбционной емкости для каждого вида. *Доказано* снижение сорбционной активности кремниевых сорбентов в отношении органических веществ в преджелудках у жвачных животных, а также возможность снижения выраженности данной проблемы комбинацией кремнийсодержащих веществ с алюмосиликатами. *Разработаны* методические рекомендации по оценке функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве.

Разработаны функциональные премиксы «Фитопос» для рыб, птиц и моногастрических животных, а также «Фитопос-рум» для жвачных животных. Установлена их эффективность и безвредность для лабораторных и сельскохозяйственных животных. Научная новизна и приоритет, разработанных премиксов подтверждена патентами РФ на изобретение (RU 2832309 и RU 2834788).

Теоретическая и практическая значимость работы. *Показано*, что современный антропогенный профиль среды обитания животных характеризуется наличием адаптивной, по степени интенсивности, но

прогрессирующей по динамике, токсической агрессии, инициирующей нарушения обмена веществ и образование токсичных метаболитов, которые увеличивают исходное (фоновое) содержание эндотоксинов и формируют интегральную интоксикацию. *Доказано*, что интегральная (фактическая) энтеротоксемия определяет полноценность проявления генетического потенциала продуктивности, уровень заболеваемости, эффективность профилактических и лечебных мероприятий. Проанализировав токсико-химические факторы в различных регионах России, *сформированы* новые знания об особенностях токсикологических рисков в различных отраслях животноводства: в свиноводстве, скотоводстве, пушном звероводстве и рыбоводстве. Представленные данные *позволили выявить* особенности проявления синдрома эндогенной интоксикации на фоне экзотоксикозов и у заболевших животных, с разной степенью тяжести течения патологий. Критический анализ полученных результатов показал актуальность данной проблемы в настоящее время, а также её нарастание в будущем, что стало обоснованием для поиска средств и методов её нивелирования. Проведённые в данном направлении исследования, *позволили определить* основные мишени фармакологического воздействия и *доказать* возможность создания средств, сочетающих деконтаминацию желудочно-кишечного тракта с активацией естественных механизмов детоксикации организма животных. *Разработаны* состав и технология производства функционального премикса «Фитопос» для рыб, птиц и моногастрических животных, а также премикса «Фитопос-рум» для жвачных животных. *Отработаны* оптимальные лечебно-профилактические дозы указанных средств. *Разработана* и *утверждена* инструкция по применению фитопос и фитопос-рум в ветеринарии Научно-методическим советом Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (протокол № 1 от 30.10.2023 г.), препараты *внедрены* в практику, где их эффективность *подтверждена* в свиноводческих, скотоводческих, звероводческих, птицеводческих и рыбоводческих хозяйствах. Разработанные средства можно использовать при профилактике кормовых отравлений и проведении детоксикационной терапии в рамках комплексного лечения широкого спектра заболеваний у различных видов животных.

Разработаны, одобрены к изданию Методическим советом Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (протокол № 1 от 17.01.2024 г.) методические рекомендации по оценке функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве (Попова, О. С., Стекольников, А. А., Алехин, Ю. Н.), которые *одобрены* и рекомендованы к публикации научным советом Секции зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук Российской академии наук (протокол № 1, от 6 февраля 2024 г.). Данные рекомендации расширяют методические возможности специалистов в области токсикологии и сорбционных технологий, а также повышают уровень знаний в сфере профессионального образования в области фармации, ветеринарии и зоотехнии. В составе разработанных функциональных премиксов содержатся компоненты

только природного характера отечественного происхождения, они входят в группу экологически чистых лекарственно-профилактических средств. Унификация технологии производства кормовых добавок и премиксов создала возможность организации их выпуска во всех регионах нашей страны, что *повышает* эффективность использования природных ресурсов и экономическую доступность разработанных средств для сельскохозяйственных предприятий. Результаты исследований *подтверждают* теоретическую и практическую значимость предложенного инновационного направления научного поиска и технологической ориентации сельского хозяйства – адаптации технологий животноводства к прогрессирующему токсикологическому прессингу, с целью сохранения генетического потенциала продуктивности и повышении уровня его проявления. Предложенные методические подходы к оценке интегральной интоксикации организма животных и средства её коррекции, являются первыми вариантами прикладного решения в рамках указанной концепции научно-практических исследований. Учитывая системность и перспективность данного направления, очевидна необходимость внесения полученных результатов в программы профессионального обучения и постдипломного образования, использования их при составлении соответствующих разделов учебных, методических и учебно-методических пособий для вузов и научно-исследовательских институтов РФ.

Методология и методы исследований. С целью выявления наиболее актуальных проблем современного животноводства был проведен всесторонний анализ релевантных публикаций российских и зарубежных учёных с использованием научных баз PubMed, Springer, Web of Science, Российской Государственной Библиотеки, «КиберЛенинка», Научной электронной библиотеки (Elibrary.ru), сервиса «Гугл Академия» (Google Scholar), исследовательского портала «ResearchGate», а так же официальной отчетно-статистической документации Росприроднадзора, Россельхознадзора Псковской, Воронежской, Липецкой и Ленинградской областей и расположенных на их территории сельскохозяйственных предприятий. В результате сформированы цель и задачи исследований, в основе которых лежит гипотеза о закономерной роли токсинов внешней и внутренней среды в возникновении интегральной, постоянно присущей в организме интоксикации, модулирующей состояние здоровья и продуктивность животных, качество животноводческой продукции и эффективность лекарственных средств. Для подтверждения гипотезы проведены лабораторные эксперименты, модулирование и научно-производственные опыты, большинство из которых имело дизайн рандомизированных контролируемых исследований, а при формировании сопоставимых групп использовали когортный и кросс-секционный принцип. При обследовании животных использовали физикальные, инструментальные и функциональные методы. Для исследования биологического материала применяли патоморфологические, гематологические, биохимические, иммунологические, токсикологические, фармакологические и санитарно-гигиенические методы. В результате был сформирован

многоуровневый методологический подход, формирующий теоретический и эмпирический уровень научного познания на молекулярном, клеточном, органном, системном и организменном уровне с получением новых знаний имеющих фундаментальное и прикладное значение. Обработка результатов исследования включало методы математической статистики, теоретического (логического) и критического анализа, интерпретацию и визуализацию данных с последующим формированием выводов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ актуальности антропогенных рисков на территориях сельскохозяйственных производств Северо-Западного и Центрального федеральных округов;
2. Отраслевые особенности структуры актуальных токсинов экзогенного происхождения и путей их проникновения в организм животных в свиноводстве, скотоводстве, птицеводстве, звероводстве и рыбоводстве;
3. Новые знания о причинах возникновения, механизмах развития и формах проявления эндогенной интоксикации;
4. Направления и мишени фармакологического действия, уровня безопасности и эффективности новых функциональных премиксов;
5. Результаты фармакологического скрининга перспективных субстанций, нивелирующих влияние токсических веществ в желудочно-кишечном тракте, нормализующих обмен веществ и стимулирующих естественные механизмы детоксикации организма;
6. Схема технологического процесса производства новых сорбционно-метаболических премиксов и контроля их форм выпуска;
7. Фармакотоксикометрическая оценка премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум»: острая и субхроническая токсичность, раздражающее, эмбриотоксическое, тератогенное и аллергенное действие;
8. Показатели безопасности применения разработанных функциональных премиксов и их влияние на организм клинически здоровых сельскохозяйственных животных;
9. Эффективность применения премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» в условиях производства как средство фармакотерапии для деконтаминации желудочно-кишечного тракта, детоксикации организма, восстановления обмена веществ и купирования постинтоксикационных последствий. Экономическая эффективность применения функциональных премиксов.

Степень достоверности и аprobация результатов. Исследования проведены на достаточном количестве животных, позволяющем обеспечить репрезентативность выборки и объективность полученных данных, а их достоверность также подтверждалась высоким уровнем воспроизводимости, повторяемости и результатами математико-статистической обработки с использованием современных информационных технологий.

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на заседании кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Результаты исследований внедрены в учебный и научно-исследовательский процесс на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», а также на кафедре анатомии, хирургии и внутренних незаразных болезней ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет им. Л.Я. Флорентьева», и на кафедре диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины ИВМиБ ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина», на кафедре 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», и на кафедре морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет».

Инновационная разработка «Устройство для проведения исследований процессов пищеварения в рубце жвачных животных *in vitro*» удостоена золотой медали в номинации «За достижения в области инноваций АПК» на выставке АГРОРУСЬ-2023. Проект по формированию новых методов диагностики гепатобилиарной системы поддержан РНФ № 23-26-00011 «Разработка научных основ применения динамических клиренс-методов оценки состояния гепатобилиарной системы как диагностической основы в промышленном животноводстве и в качестве базисного метода оценивания фармакотерапевтических и токсических свойств различных лекарственных субстанций» (Соглашение № 23-26-00011 от 13.01.2023 г.). На выставке «АГРОРУСЬ-2024» данный проект отмечен серебряной медалью в номинации «За достижение в области инноваций АПК».

Результаты диссертации доложены и обсуждались на II (2019), VI (2023) и VII (2024) Международной научно-практической конференции «Постгеномные технологии в обеспечении здоровья и повышении продуктивности сельскохозяйственных животных и птиц» (Организатор: РАН, Базовые учреждения: СПбГУВМ, г. Санкт-Петербург и ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (г. Санкт-Петербург, 2019), Международной научно-практической конференции «Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК», посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ (г. Санкт-Петербург, 2021), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины и лабораторной диагностики», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. В. Рудакова (г. Санкт-Петербург, 2023), Международной научно-практической конференции «Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики», посвященной 105-летию кафедры биохимии и физиологии СПбГУВМ (г. Санкт-Петербург, 2024). Помимо этого, результаты диссертации доложены на расширенном заседании

Научного совета секции зоотехнии и ветеринарии ОСХН РАН (Воронеж, 2023) и на VI Международном конгрессе «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2024).

Соответствие работы паспорту научной специальности. Работа соответствует паспорту научной специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, пунктам 10, 18, 19, 21, 22.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является результатом исследований автора за период с 2016 по 2025 гг. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора во всех этапах исследовательского процесса: анализе литературы по исследуемым проблемам, постановке задач, разработке новых и модификации существующих экспериментальных моделей, сборе экспериментальных данных, анализе полученных данных, проверке статистических гипотез и интерпретации полученных результатов, а также подготовке основных научных публикаций, написании текста диссертации и автореферата. Доля участия соискателя при выполнении диссертационной работы составляет 95%.

Публикации результатов исследований. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, соответствующих научной специальности (4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология) в количестве: Международный вестник ветеринарии (12 шт.); «Ветеринария» (2 шт.); «Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии/Legal regulation in veterinary medicine» и «Вопросы нормативно-правового регулирования (5 шт.); а также в журналах «Ветеринарный фармакологический вестник» (1 шт.); «Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии» (1 шт.). Опубликованы статьи в зарубежных сборниках конференций Sustainable Development: Agriculture, Veterinary Medicine and Ecology (VMAEE-II-2023, Karshi, 2023) и International conference on ensuring sustainable development: ecology, earth science, energy and agriculture (AEES, Moscow, 2023).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 398 страницах компьютерного текста. Она включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, практические предложения, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, приложения. Список литературы включает 477 источников, в том числе 372 отечественных и 105 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 79 таблицами, и 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Научно-исследовательская работа проводилась в период с 2016 по 2025 годах на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины». Ряд исследований проводились в лабораториях ФБГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (г. Воронеж), ветеринарных лабораториях Ленинградской, Белгородской, Липецкой, Псковской и Воронежской областей. Научно-технические опыты по оптимизации технологии производства премиксов выполнены на базе ООО «ЭкоТрейд Групп» (г. Екатеринбург). Научно-хозяйственные опыты проводились в СПК «Колхоз Ленинский Путь» Псковской области, ООО «Сумской ЛСП», ОАО «Птицефабрика «Ударник» Ленинградской области, АО Рыбпитомник, АО «9-я Пятилетка», ООО «Русмит», ООО «Агротех-Гарант», АО «Юбилейное», ООО «Лиско Бройлер» Воронежской области, ИП «Глава КФХ Костенко В.А.» и ООО «Кустовое» Белгородской области. При планировании и проведении опытов соблюдались этические нормы использования животных в научных исследованиях («Закон о Ветеринарии», «Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения», Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований», «Директива № 2010/63/EU защите животных, используемых для научных целей»), что было подтверждено решением заседания «Локального этического комитета» при ФГБОУ ВО СПбГУВМ.

В опытах были задействованы белые беспородные мыши и крысы, кролики породы «Белый великан», крупный рогатый скот, свиньи, норки серебристые, куры-несушки и цыплята-бройлеры. Исследования также проводились на рыбах (форель, карп). Основные этапы исследования представлены в Таблице 1.

Клиническое обследование продуктивных животных проводили общепринятыми физикальными и инструментальными методами. Лабораторный анализ крови выполняли на биохимических анализаторах «Hitachi-902» и «Hitachi-912» (Франция), а также с использованием наборов реактивов «ДиаВет Тест», «Вектор-Бест», «Ольвекс» и «Вита Рос».

При этом определяли содержание общего белка, альбуминов, глобулинов, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, общих липидов, холестерина, триглицеридов, кальция, фосфора, магния и связанного с белком йода (СБЙ), активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы и лактатдегидрогеназы.

Таблица 1 - Общая схема исследований

| ТОКСИКОТЕРАПЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРЕМИКСОВ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ | | |
|--|--|---|
| 1. Патогенетическая роль экзогенных и эндогенных факторов в возникновении интоксикации у животных | | |
| A) Актуализация спектра и преобладающего уровня антропогенных токсинов в кормах, используемых в скотоводстве, свиноводстве, звероводстве и рыбоводстве | Б) Закономерность изменения профиля биохимических маркеров аутоинтоксикации у больных с разной степенью её выраженности. Оптимизация алгоритма оценки эндогенной интоксикации | В) Закономерности (механизмы) патофизиологической интеграции между экзотоксинами и эндотоксинами |
| 2. Разработка функциональных премиксов для профилактики и снижения уровня интоксикаций у моногастрических и полигастрических животных: определение мишени фармакологической коррекции и разработка технического задания, фармакологический скрининг перспективных соединений для деконтаминации ЖКТ и стимуляции естественных механизмов детоксикации. Разработка состава функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» | | |
| 3. Токсикологическая оценка функциональных премиксов. Изучение острой и субхронической токсичности, кумуляции, эмбриотропного, местно-раздражающего и аллергического действий | | |
| 4. Оптимизация технологического процесса производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» | | |
| 5. Оценка эффективности новых функциональных премиксов на сельскохозяйственных животных | | |
| A) Влияние премиксов на организм здоровых животных: крупный рогатый скот, свиньи, пушные звери, птицы и рыбы | Б) Профилактическая и терапевтическая эффективности фитопос и фитопос-рум при эндогенной интоксикации. <i>Модельный опыт:</i> лечение болезней органов пищеварения у свиней, профилактика респираторных болезней у телят | В) Эффективности применения функциональных премиксов при спорадических случаях и постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных. <i>Сporадические случаи – алиментарное отравление. Постоянный (фоновый) экзотоксикоз</i> включая факторы, обусловленные активным применением удобрений, техногенные факторы |
| 6. Влияния функциональных премиксов на технологические свойства продуктов животного происхождения (<i>модельный опыт – коррекция качества свинины</i>) | | |
| 7. Экономическая эффективность комплексного применения функциональных премиксов (<i>модельный опыт – доращивание и откорм КРС</i>) | | |

Оценивали уровень малонового диальдегида (МДА, Бузлама, В. С. и др., 1997), молекул средней массы на длине волны 237 (МСМ 237), 254 (МСМ 254) и 280 (МСМ 280) нм (Алехин, Ю. Н., 2000), а активность биотрансформации ксенобиотиков изучали с помощью бромсульфалеиновой и кофеиновой проб (Алехин, Ю. Н., 2013). Факторы естественной резистентности оценивали по уровню бактериальной, лизоцимной и фагоцитарной активности крови (Шахов, А. Г. и др., (2005). Клинический анализ крови проводили с помощью гематологических счётчиков «Horiba ABX Micros 60» (Франция) и «ABACUS junior vet» (Австрия), на которых определяли гемоглобин, гематокрит, количество и средний объем (MCV) эритроцитов, содержание в них (MCH) и концентрацию (MCHC) гемоглобина. Также определяли количество лейкоцитов с последующим окрашиванием и расчётом лейкоцитарной формулы и индексов (Алехин, Ю. Н., 2009). Оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и их сорбционную способность (Алехин Ю. Н., 2009). Анализ методики проведения научных исследований в области морфологии проведен с учетом учебного пособия «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» (Щипакин, М. В., Зеленевский, Н. В., Мкртчян, М. Э., Чумасов, Е. И., 2024) на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях.

В содержимом рубца оценивали кислотность (рН), окислительно - восстановительный потенциал (Eh) (Dias Batista, L. F. et al, 2021), протеолитическую активность (Галочкин, В. А., Газдаров, В. М., 1987), количество инфузорий, бактерий (Кондрахин, И. П., 2004) и молекул средней массы (Алехин, Ю. Н., Жуков, М. С., 2014). Содержание липополисахаридов (ЛПС) изучали с использованием набора реактивов (LAL-тест, «Endosafe endochrome», Нидерланды).

В кале определяли показатели рН, количество слизи, стеркобилина, билирубина, нейтрально жира и жирных кислот и количество йодофильтной микрофлоры (Миронова, И. И. и соавт., 2009; Ройтберг, Г. Е., Струтынский, А. В., 2013).

Пробы кормов, были отобраны в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 6497-2014, а их анализ проводили согласно «Методическим указаниям по оценки качества и питательности кормов» (2002), но при оценке содержания афлатоксина B1, T-2 токсина, охратоксина A, дезоксиниваленола и зеараленона использовали соответствующие тест – системы конкурентного ИФА (Ridascreen, R-Biopharm, Германия). Используя атомно-абсорбционную спектрофотометрию исследовали содержание марганца, кобальта, железа, меди и цинка в крови (Perkin Elmer 703, США), свинца, кадмия, марганца, кобальта и цинка в мышечной ткани (ГОСТы 30178-96, 33425-2015 и 55484-2013), свинца, кадмия и ртути в кормах (ГОСТ Р 55447-2013). Исследование мяса включало в себя определение влагоудерживающей способности (по Грау и Хамму), рН, доли влаги, жира и белка (Антипова, Л. П., Глотова, И. А., Рогов, И. А., 2001). Согласно ГОСТу Р 70282-2022 отбирали образцы воды, в которых определяли содержание минералов (ГОСТ Р 57162-2016) и кислорода (Анализатор жидкости Эксперт-001-4.0.1), показатели перманганатной окисляемости (ГОСТ Р 55684-

2013), прозрачности (ГОСТ Р 57162-2016), температуры, pH и количества сапрофитов (Муравьева А. Г., 2018; Котляр, О. А., 2004). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам оценивали в соответствии с методическими указаниями Минздрава России (МУК 4.2.1890-04). Сорбционная емкость изучаемых веществ оценивали на основании показателей адсорбции, десорбции и практического коэффициента полезного действия, с использованием в качестве тестовых соединений микотоксины или тяжелые металлы. Опыты проводили при разных величинах pH, имитирующих смену кислотности среды в пищеварительном тракте животных. Токсикологические исследования были одобрены решением заседания «Локального этического комитета» при ФГБОУ ВО СПбГУВМ (протокол № 1 от 26.11.2022). Дизайн исследования был подготовлен в соответствии с рекомендациями ICH S5 (R3), соответствовал «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А. Н., 2012), ГОСТу 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», ГОСТу 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности» и OECD протоколам по тестированию химических веществ в токсикологических исследованиях. При этом использовали здоровых животных, прошедших карантин 14 дней, которые были получены из питомника лабораторных животных Российской академии медицинских наук «Рапполово». Показатели острой токсичности определяли по методу Кербера с применением пробитанализа и расчетом LD₅₀ и LD₁₀₀. Субхроническую токсичность оценивали на основании анализа динамики массы тела, гематологических и биохимических показателей крови. Раздражающее действие изучали методом эпикутанных аппликаций, аллергические свойства - методом конъюнктивальной пробы. Изучение эмбриотоксического действия прототипов кормовых премиксов проводили на белых крысах первого и второго поколений, осуществляли путем вычисления процента пред- и постимплантационной гибели эмбрионов, обнаружения аномалий и уродств. Изменения скелета и оссификацию костной ткани оценивали согласно рекомендациям Current Protocols in Toxicology, part Teratology (John Wiley, Sons, 2007).

Патоморфологические исследования проводили согласно ГОСТ 57547-2017 «Услуги для непродуктивных животных. Патологоанатомическое исследование трупов непродуктивных животных. Общие требования» (2017). Гистологические исследования включали в себя фиксацию (10% формалин), проводку и заливку в парафин образцов тканей, микротомию (Ротмик-2) и окраску в соответствии с целью исследования, но чаще гематоксилином Джилла и спиртовым 1%-раствором эозина. После заключения срезов в синтетическую монтирующую среду «Витрогель» полученные гистологические препараты микроскопировали.

Экономический эффект оценивали согласно существующих рекомендаций: «Методика определения экономической эффективности

ветеринарных мероприятий» (Шатохин, Ю. Е., Никитин, И. Н., Чулков, П. А. и др., 1997), «Определение экономической эффективности ветеринарных мероприятий: рекомендации» (Лазовский, В. А., Морозов, Д. Д., 2019), «Организация и экономика ветеринарного дела» (Никитин, И. Н., 2022), «Методические рекомендации по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Агропромышленном комплексе» (Полунин, Г. А., Гарист, А. В., Князева, Р. И., 2007).

Математическую обработку полученных данных и статистическую их оценку проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Оценку связи признаков проводили путём расчета χ^2 -критерия, коэффициента корреляции (r) и коэффициента детерминации по Пирсону, достоверность различий между группами признаков оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, а силу корреляционной связи по шкале Чеддока.

Результаты собственных исследований

Результаты первого «А» этапа исследования

Интоксикация организма является процессом, в результате которого происходит накопление токсинов экзогенного и эндогенного происхождения. При этом в организме всегда имеется некоторый уровень эндотоксинов, поэтому можно предположить, что на фоне прогрессирования антропогенных факторов возрастает роль экзотоксинов, что и приводит к усилению интегральной токсикологической реакции. Основываясь на этой гипотезе вначале были проведены исследования по изучению региональных и отраслевых особенностей спектра экзотоксинов. Анализ отчётной документации контрольно-надзорных органов, показал, что в регионах, где предполагаются опыты (Центрально-Черноземный и Северо-Западный) имеет место близкая по степени выраженности и динамике изменений абиотическая среда. При этом основной токсикологической мишенью антропогенных факторов является почва и корма. Несмотря на широкий спектр алиментарных токсинов, из всех исследуемых проб кормов в 2875 (91,7%) образцах обнаружили наличие свинца, кадмия, ртути, афлатоксина B1, T-2 токсина, охратоксина A, дезоксиниваленола и зеараленона, и только в 260 (8,3%) пробах выявили пестициды, алкалоиды растений, других тяжелые металлы и микотоксины. Поэтому, при оценке отраслевых особенностей токсикологических рисков, мы акцентировали внимание на выявлении указанных, наиболее распространенных токсинов в кормах.

Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах, используемых в свиноводстве. Результаты исследования 135 проб ячменя и пшеницы, 100 проб - жмыхов и шротов, 34 проб – муки рыбной и 97 проб комбикормов, показали, что во всех образцах обнаружено содержание свинца, кадмия и ртути, но только в 13,0% их уровень оказался выше ПДК. При этом чаще был зафиксирован высокий уровень кадмия (18,1% кормов) и свинца (13,1%) и реже ртути (5,5%). Наличие микотоксинов было обнаружено в 36,0% образцах, где, как правило,

имело место сочетание нескольких метаболитов фузариевых микроскопических грибов. При этом, в большинстве случаев содержание микотоксинов было в пределах допустимого диапазона, но в 14,1% кормов был выявлен повышенный уровень дезоксиваленола, Т-2 токсина – в 6,3%, зеараленона – 5,4% и охратоксина А – в 4,1%.

Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах, используемых в скотоводстве. Из числа кормов для жвачных животных исследовали пробы сена (n=173), силоса кукурузного (n=120), сенажа (n=68), зерна (ячмень, пшеница, n=95), отрубей (n=57), комбикормов (n=49) и жмыхов (шротов, n=75). Несмотря на наличие во всех образцах тяжелых металлов, повышенный уровень свинца имел место только в 8,5% пробах, кадмия – в 7,2%, а ртути – в 1,9%. Из 537 кормов (не исследовали силос и сенаж) в 246 (45,8%) образцах обнаружили микотоксины, которые в большинстве случаев были представлены несколькими видами, а их уровень был ниже предельно допустимого. дезоксиваленол, Т-2 токсин – в 6,3%, зеараленон – 5,4% и охратоксин А – в 4,1%.

Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах, используемых в пушном звероводстве. Проведя исследование 63 проб комбикорма и 45 зерна, в 14 образцах (13,0%) выявили повышение свинца, в 13 образцах (12,0%) - кадмия, и в 6 образцах (5,5%) - ртути. В большинстве образцов не выявлено наличие микотоксинов, а в тех пробах, где они имелись, их уровень был ниже предельно допустимого. Однако в 24,1% кормов наблюдали повышение дезоксиваленола, в 8,3% - Т-2 токсина, в 5,5% - афлатоксина В1, в 6,5% - охратоксина А и в 6,5%.

Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах, используемых в рыбоводстве. Проведя анализ 39 проб зерна и 55 – комбикорма определили, что, несмотря на содержание в них тяжелых металлов, только в 13,8% образцах выявлено повышение свинца, в 13,8%, кадмия и в 5,3% - ртути. При этом нет достоверного различия в содержании химических веществ в комбикормах для форели и карповых. В то время как в комбикормах для форели чаще случаи контаминации Т-2 токсином и дезоксиваленолом. Всего же в 21,3% кормов выявлено наличие афлатоксина В1, в 40,4% - дезоксиваленола, в 27,6% - Т-2 токсина, в 27,6% - зеараленона и в 21,3% - охратоксина А. Таким образом, несмотря на проводимую в России активную работу по снижению экологических рисков, глобальный тренд индустриализации обуславливает дальнейшее усиление техногенного прессинга и токсической агрессивности среды обитания. Из числа экзогенных токсинов, наиболее актуальными в настоящее время являются тяжелые металлы и микотоксины (Рисунок 1).

В большинстве исследуемых кормов (72,0%) имеет место сочетание нескольких химических веществ и микотоксинов, количество которых находилось на 5-20% ниже ПДК, так, нами установлено, что преобладает предпороговый уровень и комбинированный профиль экзотоксинов.

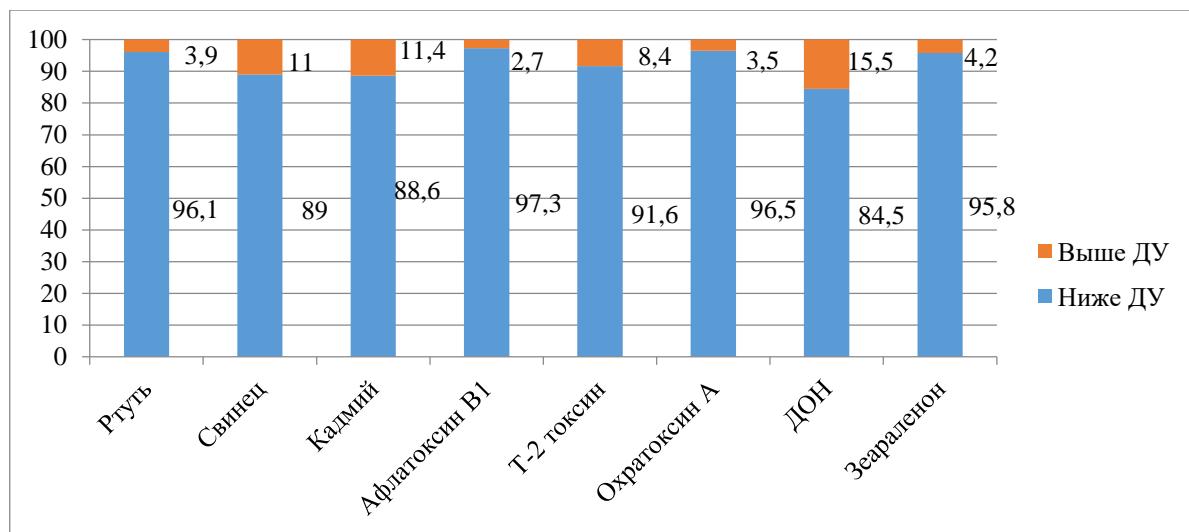


Рисунок 1 – Структура контаминации микотоксинами и тяжелыми металлами кормов для животных (%)

При этом как показали результаты обследования животных, потребление кормов с указанным профилем экзотоксинов, не вызывает специфических симптомов отравления, однако не исключается неспецифическое патологическое действие, в частности, в формировании экзогенного компонента интоксикации организма. Поэтому мы сделали вывод, что спектр и степень выраженности антропогенных факторов являются модуляторами уровня интоксикации организма.

Результаты первого «Б» этапа исследования

Эндотоксины, представляют собой естественные, но обладающие токсическими свойствами, продукты обмена веществ, которые всегда на определенном уровне имеются в организме, но при патологии их образование активируется. Спектр токсинов эндогенного происхождения огромен и каждый из них оказывает как специфическое, так и неспецифическое токсическое действия, что создает ряд трудностей, с которыми мы столкнулись в начале следующего этапа исследований. Поэтому мы провели опыт по уточнению информативности существующих методов диагностики эндогенной интоксикации.

Особенности проявления и информативности маркеров эндогенной интоксикации у животных с разной тяжестью течения патологии. Результаты опыта, объектом которого были телята больные пневмонией, показали, что при средней и тяжелой степени течения болезни изменяются показатели на всех биологических уровнях: организменном (при средней тяжести - ослабление аппетита, при тяжелом течении – общее угнетение, отсутствие аппетита), органном (почки - $URC < 40\%$, $LPC >$ на 81,1% и в 2,0 раза), клеточном (ЛИИ $>$ в 4,7 и 26,3 раза, ЛИ $>$ на 76,6 и 99,3%), субклеточном (ССЭ $>$ на 12,7 и 22,0%), молекулярном (мочевина, креатинин, МДА $>$ в 2,0 и 2,4 раза, МСМ 237 нм выше нормы (0,2 - 1,0 усл. ед.) на 0,0 и 10,8%, МСМ 254 нм (0,05-0,3 усл. ед.) на 25,6 и 41,7%.

Таким образом, прогрессирование пневмонии сопровождается накоплением токсических метаболитов эндогенного происхождения. Также было показано, что в начале опыта не было межгруппового различия диаметра зоны подавления роста возбудителей в присутствии тестовых антибиотиков, но в период аналогичного курса антибиотикотерапии, у больных с разным уровнем интоксикации, произошли неоднозначные изменения данного показателя (Рисунок 2).

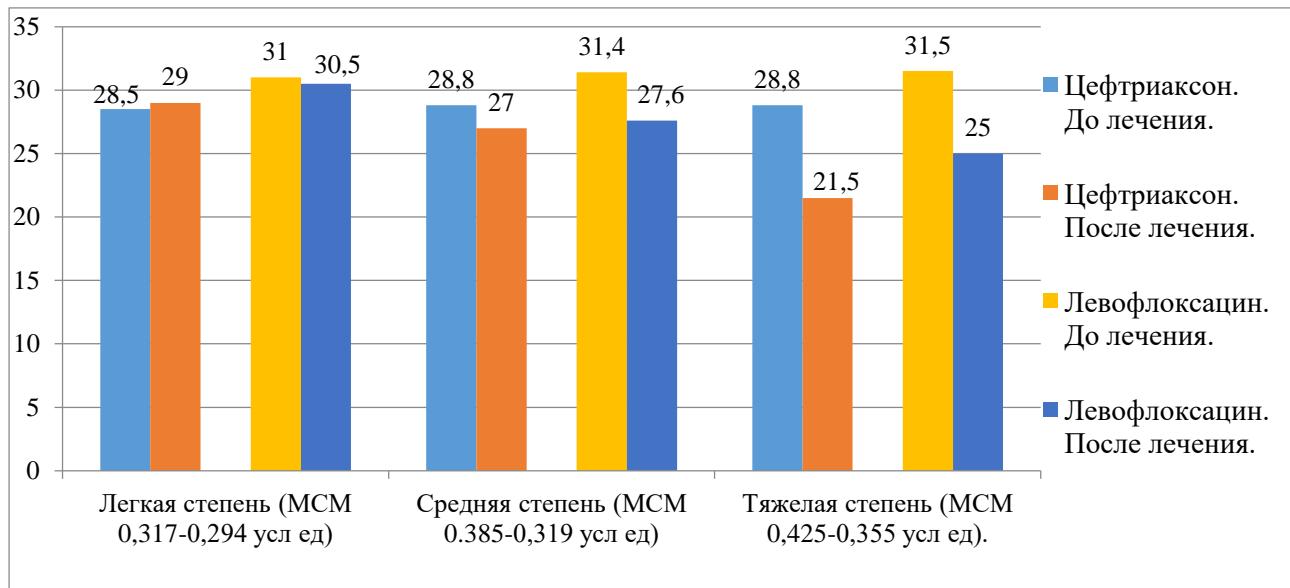


Рисунок 2 – Диаметр зоны подавления роста (мм) *Haemophilus somnis* в присутствии левофлоксацина (5 мкг/диск) и цефтриаксона (30 мкг/диск) у телят, переболевших разной степенью тяжести пневмонии

Выявлена обратная, весьма высокая по шкале Чеддока, связь между уровнем маркеров ЭИ и ДЗПР всех изучаемых бактерий и к антибиотикам. Например, при сопоставлении МСМ в начале лечения и ДЗПР *Haemophilus somnis* вокруг диска с цефтриаксоном на 10 день опыта коэффициент корреляции оказался равен - 0,916, а коэффициентом детерминации выше 0,840. Данное явление дает основание предположить, что с увеличением степени тяжести эндотоксикоза возрастает устойчивость микроорганизмов к действию антибиотиков, т.е., риск возникновения антибиотикорезистентности.

Результаты первого «В» этапа исследования

Закономерности токсикологической интеграции между экзотоксинами и эндотоксинами в организме животных. Объектом исследования были свиньи, т.е., моногастрические животные, у которых имеет место непосредственный патогенетический алгоритм интоксикации: среда – кишечник – кровь. При этом исключалась промежуточная модификация токсинов микрофлорой в рубце жвачных животных, т.е., не было зависимости результатов опыта от состояния процессов пищеварения в преджелудках. Экспериментальную интоксикацию, обусловленную одновременным воздействием на организм свиней (85 сут.), инициировали потреблением в течение 30 дней кормов с подпороговым уровнем

(на 5-10% ниже ПДК) свинца, кадмия, Т-2 токсина и дезоксиниваленола. В сравнении с животными, которые получали доброкачественные корма, у опытных в течение 15 дней наблюдения имело место дисфункция печени с увеличением в крови уровня АсАТ (на 20,6%), ГГТ (53,8%), МДА (на 23,0%) и МСМ 254 нм (8,9%). Количество Т-лимфоцитов на 15 день опыта снизилось на 14,9%, а В-лимфоцитов наоборот возросло на 6,1%, что указывало на депрессию клеточного и активации гуморального звена иммунитета. Во 2 половине опыта наблюдалось снижение выраженности дисфункций печени и дисбаланса иммунной системы. При этом не происходило восстановления указанных сбоев и сохранялись механизмы образования эндотоксинов, которые инициировали развитие анемии и патологии печени.

Результаты проведённых опытов позволили сформировать концепцию развития типового патологического процесса – интоксикации являющейся интегральной реакцией организма на подпороговые количества экзотоксинов и эндотоксемию, обусловленной нарушением обменных процессов или наличием патологических явлений. При этом, патофизиологическая роль доминирующего в настоящее время пула экзотоксинов, заключается не в их специфических токсических явлениях, а в их влиянии на обменные процессы, нарушение которых сопровождается образованием эндотоксинов. Были выявлены основные причины и первичные механизмы образования эндогенных токсинов, что позволило классифицировать синдром ЭИ по доминирующему механизму патогенеза (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Основные механизмы развития эндогенной интоксикации

Результаты исследования показали, что при аналогичном механизме патогенеза интоксикации выраженность разных видов эндогенной интоксикации существенно отличались. В начале возникает локальная эндогенная

интоксикация, затем уже на системном уровне появляются маркеры резорбционной и инфекционной (МСМ 237, ЛПС), затем обменной и как следствие сбоя детоксикационных функций – ретенционной и рециркуляционной интоксикации. Последний процесс развития (рециркуляционный) лежит в основе «порочного патологического круга» с сочетанием первичных и вторичных механизмов и каскадным усилением выраженности степени интоксикации и тяжести патофизиологических изменений, из числа которых в качестве ведущих мы выделили:

- нарушение трансмембранных функций (гомеостаза кальция – соотношение магний /кальций (<2,5);
- нарушение внутриклеточного метаболизма и активация свободнорадикальных процессов;
- нарушение функций и деструкция мембран;
- нарушение барьерных функций слизистых оболочек, стенок сосудов;
- дисфункции органов;
- межсистемные и организменные нарушения.

Результаты второго этапа исследования

Проведённые исследования показали, что в настоящее время наблюдается прогрессирование общепатологического значения интоксикации, с увеличением её роли в структуре причин возникновения болезней и эффективности их лечения. При этом, на фоне глобальной динамики усиления техногенного прессинга, обусловленного объективной необходимостью развития сельского хозяйства и промышленности, традиционные организационно-хозяйственные методы снижают свою эффективность. Также, учитывая взаимоусиливающий эффект эндо- и экзогенных токсинов, невозможно решить проблему интоксикации с помощью энтеросорбентов или акцентируя внимание только на борьбе с эндогенной интоксикацией. Поэтому очевидна необходимость разработки принципиально новых средств эфферентной терапии и профилактики, сочетающих деконтаминацию желудочно-кишечного тракта, коррекцию обменных процессов и естественных механизмов детоксикации организма. Данная концепция разработки новых средств, стала основой при формировании технического задания и драг-дизайна новых комплексных средств. Для проведения определения наиболее эффективных субстанций с позиции их нивелирования основных причин интоксикаций, нами были проведены две серии фармакологического скрининга.

Скрининг соединений, нивелирующих влияние токсических веществ в желудочно-кишечном тракте. Используя в качестве тестовой модели микотоксины, мы провели оценку сорбционной и десорбционной активности цеолита, вермикулита, перлита, полифепана, диатомита и торфо-сапропелевой смеси. Средняя величина коэффициента полезного действия (ПКПД) в отношении Т-2 токсина, ДОНа, афлатоксина В1, охратоксина и зеараленона оказалась выше у вермикулита (71,1%), торфо-сапропелевой смеси (65,6%) и диатомита (63,3%). Однако вермикулит имел низкий ПКПД в отношении

дезоксинаиваленола (0-5%). Поэтому более перспективными оказались диатомит и торфо-сапропелевая смесь, но нами было так же достоверно установлено, что у жвачных животных в полости рубца диатомит снижал сорбционную активность в отношении микотоксинов. Проведя поисковые исследования, мы выявили, для жвачных животных более приемлема комбинация диатомита с алюмосиликатами.

Скрининг соединений, стимулирующих естественные механизмы детоксикации организма. Проведен опыт, объектом исследования которого были телята в возрасте 1 и 6 месяцев, клинически здоровые и больные хронической пневмонией (без лечения), которые не получали (контроль) или получали в течение 10 дней дигидрокверцетин (доза 2 мг/кг) или силимарин (20 мг/кг). Оба флавоноида оказали достоверное гепатопротекторное действие у больных животных в возрасте 1 месяца, с нормализацией активности биотрансформации ксенобиотиков, снижением маркеров эндогенной интоксикации. Аналогичный эффект отмечен и у телят в возрасте 6 месяцев, но при применении дигидрокверцетина, активность биотрансформации оказалась на 24,1% ниже, а МСМ – на 9,1% выше, чем после курса силимарина, что обусловлено нарушением симбионтного пищеварения в рубце. Также было отмечено, что при дисфункции рубца в его полости образуются эндотоксины. Проведя серию опытов, мы выявили, что наиболее выраженный позитивный эффект наблюдается при снижении уровня кислорода в его содержимом, а скрининг соответствующих веществ показал перспективность применения эриторбата натрия. В результате исследований были определены составы премиксов (Таблица 2).

Таблица 2 – Состав премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» (%)

| Компоненты | Фитопос | Фитопос-рум |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Диатомит | 49,84 | 36,2 |
| Бентонит | - | 9,5 |
| Торф + Сапропель | 49,84 | 46,4 |
| Дигидрокверцетин | 0,19 | - |
| Силимарин | - | 1,6 |
| Эриторбат натрия | - | 1,3 |
| Декстрин | 0,13 | 5 |
| Назначение | Птица, рыбы, пушные звери, свиньи | Крупный рогатый скот |

Результаты третьего этапа исследования

Исследования, проведённые в соответствии с действующими в настоящее время нормативно-методическими документами, показали, что оба испытуемых премикса имеют аналогичный уровень токсикологической оценки. Фитопос и фитопос-рум согласно ГОСТ 12.1.007-76 и ГОСТ 32644-2014, относятся к IV классу опасности (вещества малоопасные) и категории 5, соответственно. В рекомендованной дозировке 0,25 г/кг они не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действий в первом и втором поколении лабораторных животных,

а также у них отсутствуют возможные признаки местнораздражающего, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действий. После завершения доклинического этапа испытания, разработанных средств, была проведена серия клинических исследований на сельскохозяйственных животных. Перед началом испытаний было доказано, что премиксы безопасны для персонала, при работе с ними не требуются специальные средства защиты, достаточно соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с аналогичными добавками.

Результаты четвертого этапа исследований

Исследования по оптимизации технологии производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум». Вначале используя метод моделирования технологических процессов, а затем, проведя серию технико-конструктивных исследований, была разработана технология производства разработанных средств, особенность которой заключалась в том, что температура во время кавитационного диспергирования не превышала 60°C, частичное обезвоживание достигалось смещиванием влажной массы, содержащей торфо-сапропелевый концентрат и метаболический компонент с диатомитом, а для прочности гранул во время естественного досушивания добавляли связующее вещество (декстрин). В состав метаболического компонента при производстве фитопоса входили дигидрокверцетин и декстрин, но при производстве фитопос-рум – силимарин, эриторбат натрия и декстрин. После оптимизации технологии производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос – рум», она прошла апробацию и была внедрена на промышленном предприятии на добыче и переработке природных ископаемых (РФ, Свердловская область). При производстве опытных партий не были выявлены технологические несоответствия.

Результаты пятого «А» этапа исследований

Влияние премикса «Фитопос» на организм свиней. В условиях свиноводческого комплекса показано, что введение поросятам (1,5-2,0 мес.) фитопос в течение 30 дней в максимально рекомендуемой дозе - 0,3 г/кг, не оказывает вредного влияния на их организм. Однако в данной дозе премикс снижает в крови уровень белка (на 1,5%) и активируются ферменты (АсАТ на 10,3%, АЛАТ на 6,8%). Выявленные изменения являются проявлением побочного действия энтеросорбентов – адсорбция питательных веществ. Следующие два опыта были ориентированы на изучение влияния премикса на организм свиней при его введении в меньшей дозе. Показано, что его применение молодняку (110 сут.) в дозе 0,25 г/кг тремя курсами по 14 дней с интервалом 7 дней, снизило заболеваемость животных, но повысилась интенсивность их роста (на 7,9%). Аналогичный порядок применения фитопос свиноматкам с 45 по 105 день беременности, оказал положительное влияние на обмен веществ, что проявилось в улучшении гематологического и биохимического профиля крови. Отмечена оптимизация развития плодов и

рождение новорожденных с большей массой тела (на 12,8%), увеличение молочности свиноматок и более высокая интенсивность роста подсосных поросят (масса при отъеме выше на 7,8%).

Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм птицы. В условиях птицеводческого хозяйства, мы провели сравнительные исследования влияния кормовой добавки с доказанным эффектом «Бутитан ТМ» и разработанного премикса «Фитопос» на организм цыплят кросса Кобб-500. «Бутитан ТМ», задавали в течение всего цикла выращивания цыплят (1-45 дней). Фитопос применяли в возрасте 7-21 и 28-42 дней в дозе 0,25 г/кг. В результате доказано, что обе добавки обладают ростостимулирующим эффектом (Таблица 3). Однако на фоне применения фитопос оказался более высокий уровень БАСК (на 11,2%), ЛАСК (2,0%) и ФА (на 5,9%), также несколько выше была однородность стада птиц (на 4%) и сохранность (1,4%) поголовья.

Таблица 3 – Результаты влияния премикса фитопос на организм птицы

| Показатели | Контроль | Бутитан ТМ | Фитопос |
|--|--|---|---|
| Рацион | Комбикорма «Старт», «Рост» и «Финишер» | Комбикорм «Старт» + Бутитан ТМ 750 г/т (комбикорма). Комбикорм «Рост», «Финиш» + Бутитан ТМ 400,0 г/т | Комбикорм, фитопос 0,25 г/кг в возрасте 7-21 и 28-42 сут. |
| Вес, возраст 1 сут., г | 47,9±0,30 | 48,0±0,25 | 47,8±0,30 |
| Вес, 7 сут., г | 157,6±1,50 | 159,3±1,85 | 157,5±1,70 |
| Вес, 45 сут (отлов), г | 2723,1±55,10 | 2780,4±18,0 | 2780,2±12,2 |
| Однородность стада, 45 сут., % | 76,3 | 81,0 | 85,0 |
| Сохранность, % | 96,5 | 97,4 | 98,8 |
| Среднесуточный привес, 1-45 сут., г/сут. | 60,8±1,50 | 62,1±2,31 | 62,1±1,25 |

Примечание: - *- $p<0,05$ в сравнении показателями здоровых животных

Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм пушных зверей клеточного содержания. Объектом опыта № 1 были клинически здоровые самки норок, которые получали (контроль) или не получали (опыт) фитопос в дозе 0,25 г/кг на протяжении 14 дней перед гоном и в течение 10 дней до щенения. Фитопос не оказывает вредного влияния на организм норок, но положительно влияет на их общее и репродуктивное здоровье, что проявилось в увеличении плодовитости самок (на 5,7%) и интенсивности роста новорожденных щенят (на 6,1%). Объектом опыта № 2 был молодняк норок в возрасте 40 дней, которому задавали фитопос в дозе 0,25 г/кг в течение 14 дней после отъема. Наблюдение в течение 116 дней показало, что премикс повысил уровень общего белка (на 15,5%), гемоглобина (8,9%) и эритроцитов (16,6%), исключил риск развития патологии печени.

Влияние премикса «Фитопос» на организм рыб. На акваферме радужной форели с 48 дня выращивания в течение 60 дней задавали комбикорм с фитопос

(0,15 г/кг массы тела). В результате у этой рыбы (группа № 2) в сравнении с контролем (группа № 1) отмечено снижение содержания МДА (на 40,3%), но увеличение гемоглобина в крови, сохранность и интенсивности роста рыбы (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели крови и интенсивности роста радужной форели

| Показатели | Группа № 1 | | Группа № 2 | |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | 1 | 60 | 1 | 60 |
| День опыта | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 69,40±1,32 | 68,80±1,06 | 69,50±1,31 | 72,50±1,00* |
| МСН, пг | 51,8 | 49,1 | 51,8 | 52,4 |
| АсАТ, Е/л | 236,00±4,28 | 241,50±4,12 | 240,20±5,83 | 255,50±4,17* |
| АлАТ, Е/л | 10,10±0,55 | 16,70±1,04 | 10,30±0,67 | 11,10±0,72* |
| МДА, мМ/л | 1,120±0,017 | 2,060±0,020 | 1,150±0,011 | 1,230±0,013* |
| Вес, начало опыта, г | 97,50±5,17 | | 97,70±7,00 | |
| Вес, окончание опыта, г | 217,00±7,20 | | 230,20±7,85* | |
| Прирост абсолютный, г/сут. | 1,991 | | 2,208 | |
| Прирост относительный, % | 122,56 | | 135,62 | |
| Удельная скорость роста, % | 1,266 | | 1,347 | |

Примечание: - *-p<0,05 в сравнении показателями здоровых животных

Влияние функционального премикса «Фитопос-рум» на организм полигастрических животных (модель животных - лактирующие коровы). Лактирующим коровам премикс вводили в течение 30 дней в дозе 0,3 г/кг. Показано, что в сравнении с контролем не произошло существенных изменений состава крови, но имела место тенденция к уменьшению общего белка, общих липидов и триглицеридов. Таким образом, фитопос-рум в дозе 0,3 г/кг не оказывает выраженного вредного влияния на организм животных, но длительное его применение в повышенной дозе создает риск мальабсорбции.

Введение премикса в дозе 0,20 г/кг тремя курсами по 14 дней лактирующим коровам оказалось положительное влияние на состав крови (выше гемоглобин на 12,9%, белок на 4,7%, глюкозы -20,8% и др.) и содержимого рубца (уменьшение МСМ на 13,5%), что снизило заболеваемость животных и повысило их молочную продуктивность.

Влияние функционального премикса «Фитопос-рум» на организм полигастрических животных (модель животных - молодняк крупного рогатого скота). Телятам в возрасте от 53 до 86 дней фитопос-рум назначали двумя курсами по 14 дней с интервалом 5 дней. Показано, что премикс оптимизирует процессы становления функций преджелудков, увеличивая количество инфузорий на 11,1%, бактерий на 53,8%, и pH на 7,5%. В результате снижается риск развития патологии желудочно-кишечного тракта (в 3,1 раза) и активизируется рост животных (на 57,9%).

Результаты пятого «Б» этапа исследований

Эффективность применения фитопос и фитопос-рум при терапии животных. Для уточнения приемлемости представляемых премиксов мы

проводили опыт, в котором в качестве модели патологического процесса, выбрали болезни кишечника у свиней, в частности энтерит и энтероколит. Патогенез указанных заболеваний характеризуется сочетанием воспаления, нарушений функций кишечника и печени, нарушением обмена веществ и развитием синдрома эндогенной интоксикации.

Эффективность применения фитопос в свиноводстве. В качестве модели патологического состояния при изучении эффективности фитопоса выбрали энтерит и энтероколит у свиней. Показано, что курс базовой терапии нивелировал симптомы патологии, но после перенесенного заболевания имелся синдром кишечной недостаточности. Применение фитопос в течение курса терапии (0,25 г/кг) и ещё семь дней (0,2 г/кг) после его завершения – исключило сохранение патологических остаточных явлений и снизило риск повторного заболевания.

Изучение профилактической эффективности функционального премикса «Фитопос-рум». Интенсификация откорма крупного рогатого скота включает в себя дачу большого количества комбикормов, что часто является причиной патологии желудочно-кишечного и респираторного трактов. Выявлено, что основной причиной развития вторичных патологий, являются изменения в составе рубца, низкий уровень pH, Eh, количества инфузорий, и повышенное содержание МСМ. Применение фитопос-рум в дозе 0,1 г/кг, в период приучения животных к поеданию комбикормов, снижает риск функций рубца и развитие вторичных патологий.

Результаты пятого «В» этапа исследований

Эффективность применения функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» при экзогенной интоксикации животных. Синдром экзогенной интоксикации может иметь постоянный или спорадический характер.

Изучение эффективности применения фитопос-рум при спорадических случаях экзогенной интоксикации животных, на фоне скармливания крупному рогатому скоту (12-15 мес.) рациона, в состав которого входила кукуруза с повышенным содержанием Т-2 токсина (0,85 мг/кг, норма – до 0,1 мг/кг) и фумонизина (6,17 мг/кг, норма – до 5,0 мг/кг). Введение фитопос-рум предотвратила развитие специфических симптомов микотоксикоза, таких как, гипоплазию костного мозга, анемию, патологию печени и синдрома эндогенной интоксикации.

Изучение эффективности применения функциональных премиксов фитопос и фитопос-рум при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных, включало несколько сценариев токсикологических рисков и оценивали эффективность применения при них разработанных средств (фитопос и фитопос-рум).

Эффективность применения функциональных премиксов при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных обусловленной химизацией сельского хозяйства.

Были выбраны два поля: неокультуренное (А, 12 лет не использовалось) и окультуренное (Б, высокий уровень химизации, постоянно используется для выращивания зерновых культур). Показано, что в образцах с участка Б выше содержание большинства питательных веществ (СП, ОЭ, СВ), а также фосфора в ячмене на 8,7% и пшенице – на 14,7%, но ниже кальция соответственно на 11,8 и 27,0%, магния – на 10,4 и 16,7%. Уровень цинка в ячмене с данного поля оказалось выше на 39,9%, а меди – на 3,1%, но в пшенице содержание этих микроэлементов ниже на 9,6 и 3,8%. Для оценки влияния выявленного различия качества зерна на организм животных, а также для определения возможности нивелирования возможных рисков с помощью премикса «Фитопос», был организован опыт, объектом которого были 245 клинически здоровых свиней в возрасте 140 суток (откорм). Эти животные до опыта получали зерно (в составе комбикорма) с поля активной химизации (Б). Из числа указанных животных сформировали четыре группы: № 1 и № 3 - получали в течение 60 дней зерно с поля А, а № 2 и № 4 – с поля Б. Помимо этого, в комбикорм, задаваемый животным из групп № 3 и № 4 вводили фитопос (1,5 г/кг массы тела).

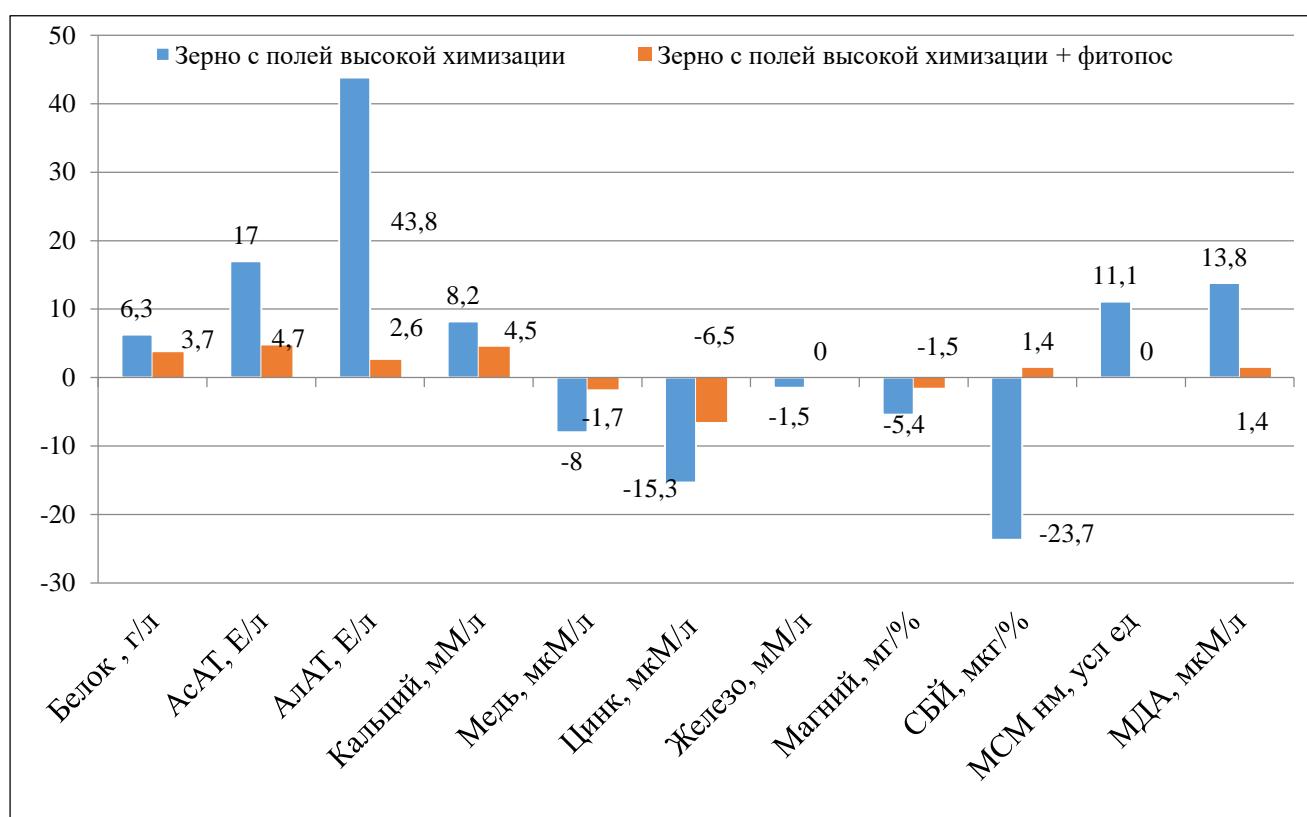


Рисунок 4 – Показатели крови свиней

Сопоставив показатели свиней в группах № 1 и № 2 на 60 день опыта выявили, что искусственно создаваемый дисбаланс питательных веществ негативно отражается на здоровье свиней и повышает уровень их заболеваемости. На рисунке 4 видно, что скармливание животным зерна, выращенного на полях с высоким уровнем химизации создает риск накопления

токсических продуктов метаболизма, нарушения обмена веществ и функций печени. Введение в их рацион премикса «Фитопос» привело к снижению в крови уровня МДА, МСМ, АлАТ, но повышению содержания цинка, меди, марганца, а также отмечены активация роста (на 20,4%) и уменьшение общей заболеваемости (на 46,1%).

Таким образом, интенсификация кормопроизводства методом активной химизации почвы, позволяет повысить в кормах уровень многих питательных веществ, но возникающий при этом их дисбаланс создаёт риск функциональной перегрузки органов и систем организма, что повышает чувствительность животных к прочим этиологическим факторам. Применение премикса «Фитопос» снижает выраженность или исключает риски, обусловленные активной химизацией кормопроизводства.

Изучение эффективности применения функциональных премиксов при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных обусловленной техногенными факторами. Объективной необходимостью развития цивилизации является развитие промышленности и инфраструктуры, что сопровождается усилением токсикогенного прессинга на животных.

Изучение эффективности применения функциональных премиксов при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации крупного рогатого скота обусловленной загрязнением окружающей среды автотранспортом, было проведено в хозяйстве Воронежской области специализирующихся на производстве говядины. Объектом исследования были почва и трава пастбищ, на которых выпасали молодняк крупного рогатого скота абердин-ангусской породы. Базовый рацион получали все животные участвующие в опыте, но в группе № 3, дополнительно вводили премикс «Фитопос-рум» в дозе 0,10 г/кг массы тела. Все телята находились под постоянным клиническим наблюдением с фиксацией случаев заболевания. Перед переводом их на пастбище и через 2 месяца выпаса, у 5 голов, из каждой группы клинически здоровых телят, были отобраны пробы крови и содержимого рубца. После анализа содержания минеральных веществ в почве и растениях, мы приступили ко второму этапу исследований: произвели отбор крови у молодняка крупного рогатого скота, для анализа состояния здоровья, оценки биохимического и клинического состава крови. Выявлено, что в траве пастбища, расположенного вблизи автомагистрали (25-70 м) в сравнении с полем, удаленным на 2,5 км, повышенено содержание свинца на 36,2% и кадмия на 38,9%. У телят, находящихся на этом пастбище фиксировали анемию, эндогенную интоксикацию, синдром биохимической недостаточности в рубце (Таблица 5).

Введение животным в течение двух месяцев выпаса фитопос в дозе 0,10 г/кг улучшило состав крови и содержимого рубца, а также снизило общую заболеваемость (на 26,3%).

Среди больных животных в благополучной зоне чаще встречаются коморбидные патологии (60,3% от больных животных), при этом преобладало сочетание пневмонии и нарушение обмена веществ (37,9%), реже регистрировали энтероколит и гепатоз (22,4%). Из числа монопатий в

большинстве случаев выявляли патологию обмена веществ с выраженным торможением роста (17,2%) и дисфункции рубца (12,1%).

Таблица 5 – Показатели крови и содержимого рубца у телят на 60 день опыта

| Показатели | Группа № 1 Удаление от источника 25-70 м | Группа № 2 Удаление от источника 2,5-3,0 км | Группа № 3 Удаление от источника 25-70 м. Фитопос-рум 0,1 г/кг |
|-------------------------------|---|--|---|
| Кровь | | | |
| АсАТ, Е/л | 83,5±4,84 | 68,5±2,07 | 66,6±2,17 (-20,2% от гр 2) |
| Липиды общие, г/л | 2,13±0,063 | 2,65±0,049 | 2,70±0,044 (+26,8% от гр 2) |
| MCM 237, усл. ед. | 1,420±0,027 | 0,875±0,015 | 0,889±0,024 (- 37,4%) |
| MCM 254, усл. ед. | 0,351±0,017 | 0,265±0,008 | 0,280±0,013 (-11,1%) |
| ССЭ, % | 42,5±0,60 | 37,5±0,90 | 38,1±0,62 (-10,4%) |
| Марганец, мкМ/л | 3,91±0,127 | 2,70±0,080 | 2,95±0,076 |
| Медь, мкМ/л | 19,6±0,64 | 16,8±0,53 | 17,8±0,42 |
| Железо, мМ/л | 4,10±0,163 | 4,51±0,149 | 4,46±0,106 |
| Цинк, мкМ/л | 38,9±1,07 | 43,7±1,12 | 42,0±0,99 |
| Гемоглобин, г/л | 99,5±2,50 | 113,0±3,30 | 110,3±2,17 (+10,9%) |
| MCH, пг | 15,3 | 18,2 | 17,5 (+14,4%) |
| MCV, мкм ³ | 45,3 | 52,4 | 49,3 |
| Содержимое рубца | | | |
| Количество инфузорий, тыс./мл | 115,3±5,20 | 285,0±7,80 | 278,8±8,30 (+в 2,4 раза) |
| Количество бактерий, млн./мл | 9,3±0,86 | 10,8±0,92 | 10,5±0,76 (+12,9%) |
| MCM 237, усл. ед. | 2,185±0,018 | 0,989±0,025 | 1,600±0,049 (-26,8%) |

Исследования по изучению эффективности применения функциональных премиксов при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации рыб обусловленной загрязнением окружающей среды автотранспортом. Выявлено, что в воде из пруда расположенного вблизи автомагистрали и завода по производству асфальта в сравнении с водоём удаленным от указанных объектов на 15 км, ниже прозрачность (62 и 74 см), содержание кислорода (8,0 и 9,4 г/м³), но выше количество сапрофитов (5,2 и 3,0 тыс/ мл). В мышечной ткани рыб выявлено повышенное содержание свинца, кадмия, марганца кобальта и цинка в 6,5, 9,0, 8,1 и 6,2 раза и на 50,0%. Применение фитопос в течение 60 дней, в дозе 0,10 г/кг, позволило снизить концентрацию указанных металлов в тканях рыб на 30-50%. Помимо этого, на 29,0% уменьшилась общая заболеваемость.

Результаты шестого этапа исследований

Исследования по изучению влияния премикса фитопос на показатели мяса свиней. Показано, что введение фитопос в дозе 0,25 г/кг в течение последних 21 или 14 дней перед снятием свиней с откорма снижает содержание MCM 254 нм и МДА в крови животных перед убоем, что позитивно отражается на качестве

мяса (рисунок 5). Так через 24 часа после убоя, в сравнении с контролем (без фитопоса), величина рН мяса оказалась выше на 0,07 и 0,09 ед., а влагоудерживающая способность на 1,3 и 1,5%, что указывает на улучшение технологических параметров мяса и соответственно расширении диапазона его переработки.

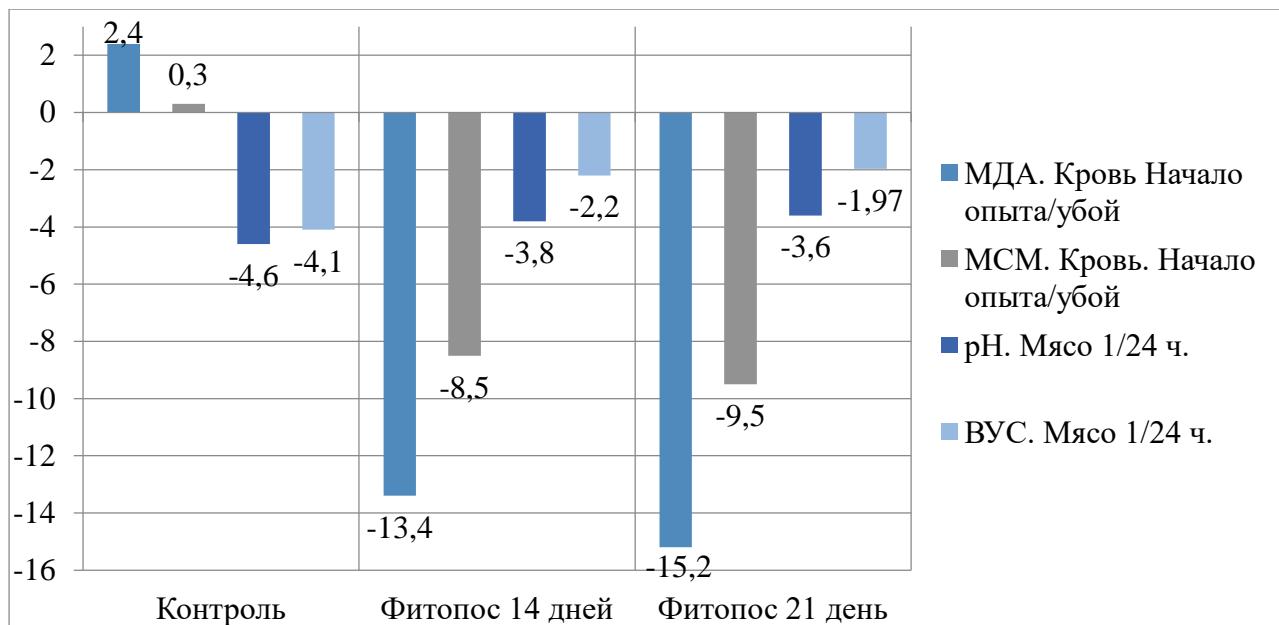


Рисунок 5 – Изменения содержания МСМ и МДА в крови в период применения премикса «Фитопос», показателей рН и влагоудерживающей способности (ВУС) мяса в течение 24 часа после убоя

Результаты седьмого этапа исследований

Для оценки экономической эффективности применения фитопос и фитопос-рум в качестве тестовой отрасли, выбрали производство говядины, технологический цикл которой продолжительный, поэтому выше риск возникновения нарушения обмена веществ и патологий, проявления влияния климатических или антропогенных факторов, что обуславливает столь же широкий спектр задач для премикса. Показано, что применение премикса фитопос-рум в течение выращивания, доращивания и откорма молодняка крупного рогатого скота повышает экономическую эффективность получения говядины, при этом на каждый вложенный рубль получено прибыли 143,7 рублей, но при коррекции закупочной цены на основании улучшения качества мяса этот показатель увеличился на 87,4%.

Заключение

В результате проведенного исследования показана общая тенденция к повышению выраженности эндогенной интоксикации у животных, что обусловлено увеличением риска инициации образования токсических метаболитов в организме при наличии патологии или функциональных

перегрузках, обусловленных интенсификацией животноводства, а также при повышении пула токсинов экзогенного происхождения на фоне прогрессирования антропогенного прессинга. Изучена и актуализирована роль экзотоксинов и эндотоксинов в реализации патогенетических механизмов болезней животных различной этиологии, а также созданы новые функциональные премиксы с детоксикационной и метаболической активностью с возможностью их применения для профилактики и лечения патологий у разных видов животных.

Выводы

1. Объективная необходимость развития промышленности и сельского хозяйства дает основание предположить дальнейшее увеличение степени загрязнения среды обитания животных, с увеличением токсикологического прессинга на их организм. При этом основной токсикологической мишенью являются корма, из общего числа загрязнителей наиболее актуальными (91,7%) в настоящее время являются свинец, кадмий, афлатоксин B1, T-2 токсин, охратоксин A, дезоксиваленол и зеараленон. Намного реже (8,3%) выявляется загрязнение пестицидами, алкалоидами растений, тяжелыми металлами и микотоксинами. Современный токсикологический профиль кормов характеризуется сочетанием нескольких экзотоксинов в подпороговых концентрациях, что указывает на риск усиления их роли в инициации образования эндотоксинов и обуславливает необходимость повышения эффективности используемых детоксикационных технологий, а также разработки путей адаптации технологий агро- и аквапроизводства к реальному и прогнозируемому антропогенному прессингу.

2. Общими (неспецифическими) механизмами развития интоксикационного синдрома являются изменения трансмембранных функций, дисбаланс соотношения вне- и внутриклеточных элементов ($Mg/Ca < 2,5$, внеэритроцитарный гемоглобин), нарушение метаболизма клетки и активации свободнорадикальных процессов (МДА) с усилением нарушения функций мембран и их деструкции (ССЭ). Это приводит к сбою функций тканей, таких как барьерных, слизистых оболочек и стенок сосудов с генерализацией токсического процесса (МСМ, ЛПС). На этом фоне нарушается работа органов и систем организма (почек (URC, креатинин и др.), костного мозга (гемограмма, лейкоцитарные индексы), ЦНС (угнетение, изменение аппетита и др.), ЖКТ (мальабсорбция, копрограмма), с появлением соответствующих симптомов на организменном уровне (возникновение заболевания, снижение резистентности и продуктивности).

3. Структурное многообразие эндотоксинов и многоуровневый механизм их действия исключает прикладное значение изучения отдельных видов токсических метаболитов и акцентирует внимание на оценке интегральных маркеров, уровень которых отражает степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации и тяжесть основной патологии, а также позволяет прогнозировать её исход. Наиболее высокая корреляционная связь отмечена между тяжестью клинического состояния и уровнем таких маркеров эндогенной интоксикации как ЛИИ ($r=0,60$) и МСМ на длине волны 237 нм ($r=0,68$) у больных

с поражением естественных полостей организма, МСМ 254 нм ($r=0,73$) при нарушении обменных процессов, патологии печени и почек, ЛПС ($r=0,80$) в случаях дисбиоза с увеличением количества грамотрицательных микроорганизмов или их массовой гибели, ССЭ ($r=0,57$) у больных с выраженным мембранодеструктивными процессами.

4. Уровень эндогенной интоксикации определяет тяжесть течения болезней и соответственно эффективность их лечения, но при бактериальных инфекциях, помимо этого, выявлено повышение риска возникновения резистентности микроорганизмов к антибиотикам на фоне накопления токсических метаболитов. В сравнении с легкой аутоинтоксикацией при средней и тяжелой степени её выраженности, диаметр зоны подавления роста *Haemophilus somnus* вокруг диска с цефтриаксоном уменьшился на 6,25 и 25,3%, а вокруг диска с левофлоксацином на 12,1 и 20,6%. И как следствие с увеличением тяжести интоксикации снижается эффективность терапии и возрастает частота случаев повторного заболевания пневмонией, которая составила соответственно 5,0, 48,5 и 68,8%.

5. Для деконтаминации желудочно-кишечного тракта наиболее перспективными являются энтеросорбенты природного минерального происхождения, из числа которых высокую активность показал диатомит. Однако у жвачных животных при его применении был выявлен риск снижения адсорбции органических токсинов (микотоксины) в преджелудках, который удалось нивелировать применением комбинации диатомита и алюмосиликатов. Для коррекции обмена веществ и функций печени у моногастрических животных более приемлем дигидрокверцетин, но у жвачных он может быть причиной снижения пула микроорганизм в рубце и нарушения симбионтного пищеварения, поэтому для этих животных следует использовать силимарин. У полигастрических животных оптимизация функций преджелудков является необходимым условием защиты организма от экзотоксинов и снижения риска образования в их полости эндотоксинов. Наиболее эффективным направлением коррекции работы рубца является удаление кислорода из его содержимого, а сравнительная оценка безопасности и активности средств деаэрации показала перспективность применения эриторбата натрия.

6. Разработаны состав и технология производства функциональных премиксов:

- «Фитопос» для рыб, птиц, пушных зверей, свиней и др. моногастрических животных. Состав: диатомит, торфо-сапропелевый концентрат, дигидрокверцетин и декстрин.

- «Фитопос - рум» для полигастрических животных. Состав: диатомит, бентонит, торфо-сапропелевый концентрат, силимарин, декстрин и эриторбат натрия. Технология производства функциональных премиксов прошла апробацию и внедрена на промышленном предприятии по добыче и переработке природных ископаемых.

7. Оба испытуемых функциональных премикса имеют аналогичный уровень токсикологической оценки. Фитопос и фитопос-рум согласно ГОСТу 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация

и общие требования безопасности», относятся к IV классу опасности (вещества малоопасные) и согласно ГОСТ 32644-2014 по критерию опасности приравнен к классу 5, в рекомендованной дозировке 0,25 г/кг они не вызывают местнораздражающую или аллергизирующую реакцию, не оказывают эмбриотоксического и тератогенного действий в первом и втором поколении лабораторных животных.

8. Применение фитопос и фитопос-рум клинически здоровым животным оптимизирует у них процессы обмена веществ и функции печени, что сопровождается снижением уровня маркеров эндогенной интоксикации (МСМ 254 нм на 3,5%, МДА на 10,5% и др.) и повышением устойчивости к неблагоприятным факторам среды обитания. В результате снижается заболеваемость и повышает сохранность животных, улучшает репродуктивные функции маточного поголовья, активируется рост и развитие молодняка. Применение премиксов в течение нескольких недель перед снятием животных с откорма снижает уровень в крови маркеров эндогенной интоксикации, что минимизирует влияние транспортного и предубойного стресса, повышает экологическую чистоту и технологические свойства мяса.

9. Введение фитопос и фитопос-рум в схемы лечения болезней, в патогенезе которых преобладают нарушения обмена веществ, дисбаланс микробиоты, активация перекисного окисления липидов и другие патофизиологические процессы, сопровождающиеся накоплением токсинов эндогенного происхождения, повышает эффективность терапии за счет выраженного детоксикационного, мембраностабилизирующего и гепатопротекторного эффекта. В результате снижается тяжесть течения болезни и летальность (на 25,0-53,0%), риск перехода болезни в хроническую форму, возникновения вторичного или повторного заболевания (в 3,2-4,0 раза).

10. Применение функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» имеет высокую экономическую эффективность. Так, применение фитопос-рум в течение всего технологического цикла выращивания, доращивания и откорма молодняка крупного рогатого скота повышает экономическую эффективность получения говядины и её качество. При этом в расчёте на рубль затрат получено прибыли 143,7 рублей, но при дифференциации закупочной цены на основании улучшения качества мяса этот показатель увеличился до 269,3 рублей.

Практические предложения

Полученные данные позволяют рекомендовать функциональные премиксы фитопос для рыб и моногастрических животных (свиней, птиц, пушных зверей и др.) и фитопос-рум для жвачных животных (крупный рогатый скот и др.), для широкого применения в животноводстве и ветеринарной практике в качестве средств повышающих сохранность и продуктивность, профилактики и терапии кормовых (алиментарных) токсикозов, болезней обмена веществ, печени, желудочно-кишечного тракта и других патологий, важным звеном в патогенезе которых принадлежит эндогенной интоксикации. Применяют премикс внутрь с кормом как отдельный компонент рациона или в составе

комбикорма. Инструкция по применению функциональных премиксов и кратности их введения, представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Инструкция по применению функциональных премиксов

| Цель | Задача, назначение | Порядок применения | Доза, суточная г/кг |
|---|---|--|---------------------|
| Снижение выраженности влияния антропогенных факторов | Органическое производство | Ежедневно, 1 раз в день с кормом | 0,1-0,15 |
| | Интенсивное животноводство | Ежедневно, 1 раз/сут. с кормом, курс 2-6 мес., интервал 10-15 сут. | 0,1 |
| | Традиционное животноводство | Ежедневно, 1 раз/сутки с кормом, курс 30 сут, интервал 30 сут. | 0,1 |
| Профилактика экзотоксикозов | Вынужденное использование недоброкачественного корма | Ежедневно, 1 раз/сутки с кормом, в период потребления недоброкачественного корма и 14 суток после завершения его использования | 0,25 |
| | Устранение остаточных постинтоксикационных явлений | Курс 14 сут. (после потребления контаминированных кормов или воды), 1 раз/сутки с кормом | 0,20 |
| Профилактика нарушения обмена веществ, снижения продуктивности и резистентности | Неполноценное кормление | Ежедневно в период потребления неполноценного рациона, 1 раз/сутки с кормом | 0,15 |
| | Неадаптированные корма или резкое изменение питательности рациона | 3-5 дней до и 14 сут. после изменения состава рациона, 1 раз/сутки с кормом | 0,15 |
| | Неблагоприятные условия содержания | Курсы 20 сут. с интервалом 5 сут., 1 раз/сутки с кормом | 0,20 |
| Лечение животных | В качестве детоксикационного, антиоксидантного и гепатотропного средства | В период курса основной терапии, но за 2 часа до или после назначения других лекарственных средств, 1 раз/сутки с кормом | 0,25 |
| | В качестве средства реабилитационной терапии для устранения остаточных патологических явлений и снижения риска повторного заболевания | После завершения курса общей терапии с легкой степенью тяжести болезни – 7 суток, средней – 14 суток и тяжелой степенью – 21 сутки, 1 раз/сутки с кормом | 0,15-0,20 |
| Коррекция качества продукции | Оптимизация состояния животных перед убоем, улучшение качества мяса | 2-3 недели до убоя, 1 раз/сутки с кормом | 0,25 |

В связи с особенностями жизнедеятельности рыб и использования премиксов в водной среде, мы выделили ряд особенностей:

- премикс оказывает детоксицирующее действие не только на организм рыб, но и на воду – среду их обитания, снижая риски отравления и вспышки инфекционных болезней;

- фитопос рекомендуется применять в составе гранул комбикормов, - в зависимости от температуры воды, содержания в ней кислорода и др. веществ, аппетит рыб существенно изменяется и потребление корма варьирует

от 1,5 до 8,5% их массы, что затрудняет дозировку фитопос, однако при введении в состав комбикорма, данного премикса, в количестве 3% во всех случаях обеспечивается потребление её в дозе от 0,23 до 0,27 г/кг;

- при отсутствии возможности введения премикса в состав гранул комбикорма или при кормлении рыб рассыпчатыми кормами (зерно, зерноотходы и др.) допускается смешивание этих кормов с фитопос, количество которой должно составлять 1,5-2% от массы основного корма, однако при этом эффективность его снижается на 8-10%;

- длительность применения фитопос от 1 до 6 месяцев.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные нами результаты дают основание рекомендовать в качестве перспективных направлений научного поиска исследования влияния эндотоксинов на врожденный и адаптивный иммунитет у животных, на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, а также осуществлять разработку новых способов и средств детоксикации, приемлемых как для индивидуальной терапии, так и для адаптации животноводства к антропогенным факторам с учетом их анатомических и физиологических особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|---|
| АлАТ - | аланинаминотрансфераза |
| АсАТ - | аспартатаминотрансфераза |
| БАСК - | бактерицидная активность сыворотки крови |
| ВУС - | влагоудерживающая способность |
| ГГТ- | гамма-глутамилтрансфераза |
| ДЗПР - | диаметр зоны подавления роста |
| ДУ - | допустимый уровень |
| ДОН - | дезоксиниваленол |
| ЛАСК - | лизоцимная активность сыворотки крови |
| ЛИ - | лейкоцитарный индекс |
| ЛИИ - | лимфоцитарный индекс (лимфоциты/нейтрофилы) |
| ЛПС - | липополисахарид |
| МДА - | малоновый диальдегид |
| МСМ - | молекулы средней массы |
| ОР - | основной рацион |
| ОЭ - | обменная энергия |
| ПДК- | пределенно допустимая концентрация |
| СВ - | сухое вещество |
| ССЭ - | сорбционная способность эритроцитов |
| СП - | сырой протеин |
| ФА - | фагоцитарная активность |
| ЩФ – | щелочная фосфатаза |
| ЭИ - | эндогенная интоксикация |

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ

1. Барышев, В. А. Новый фитосорбционный комплекс в пушном звероводстве / В. А. Барышев, **О. С. Попова**, О. Ю. Беспятых // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 1. – С. 77-80.
2. Барышев, В. А. Влияние фитосорбционного комплекса на показатели молочной продуктивности коров / В. А. Барышев, **О. С. Попова** // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 2. – С. 98-100.
3. Барышев, В. А. Влияние фитобиотика на микробиоту кишечника телят / В. А. Барышев, **О. С. Попова** // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 4. – С. 86-89.
4. Барышев, В. А. Использование сорбентов в рыбоводстве / В. А. Барышев, Д.У. Ташбаев, **О. С. Попова** // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 122-126.
5. Барышев, В. А. Новые аспекты лечения телят с диареей / В. А. Барышев, **О. С. Попова**, Е. В. Рогачева // Ветеринария. – 2020. – № 2. – С.57-59.
6. **Попова, О. С.** Производственные испытания нового фитосорбционного комплекса / О. С. Попова, В. А. Барышев, Е. В. Рогачева // Ветеринария. – 2020. – № 4. – С. 49-51.
7. Барышев, В. А. Влияние фитобиотического комплекса на показатели естественной резистентности в кормлении коров / В. А. Барышев, **О. С. Попова** // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 1. – С. 122-127.
8. Барышев, В. А. Влияние фитосорбционного комплекса на содержание тяжелых металлов в продукции / В. А. Барышев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 2. – С. 23-27.
9. Алехин Ю. Н. Патогенетические основы сочетанного применения лекарственных препаратов групп гепатопротекторов и фитосорбентов / Ю. Н. Алехин, В. С. Понамарев, **О. С. Попова** // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 2. – С. 47-52.
10. **Попова, О. С.** Анализ фармакокинетических свойств нативного лекарственного средства на основе комплекса сорбентов / О. С. Попова // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии/Legal regulation in veterinary medicine. – 2023. – № 1. – С. 70-72.
11. Никулин, И. А. Влияние экосистемы Липецкой области на здоровье животных / И. А. Никулин, **О. С. Попова** // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2023. – № 1(27). – С. 18-20.
12. Попова О. С. Обзор современных методов диагностики заболеваний гепатобилиарной системы / **О. С. Попова**, В. С. Понамарев, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова //Международный вестник ветеринарии. – 2023.– № 1.– С.113-122.

13. Никулин, И. А. Оценка состояния экосистемы Липецкой области / И. А. Никулин, **О. С. Попова** // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 160-166.
14. Никулин, И. А. Анализ основных источников загрязнения экосистемы Липецкой области и методов государственного регулирования негативных последствий / И. А. Никулин, **О. С. Попова**, Е. А. Круглова // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии/Legal regulation in veterinary medicine. – 2023. – № 2. – С.126-129.
15. Попова, О. С. Клинико - физиологическое состояние свиней при использовании для их кормления зерна, выращенного на полях с разным уровнем химизации / **О. С. Попова**, П. А. Паршин, Ю. Н. Алексин // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 3(24). – С. 130-142.
16. **Попова, О. С.** Анализ фармацевтического ветеринарного рынка сорбционных лекарственных средств России и Евросоюза / О. С. Попова // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии/Legal regulation in veterinary medicine. – 2023. – № 4. – С.122-124.
17. **Попова, О. С.** Оценка эффективности сорбционно-метаболической кормовой добавки в условиях птицефабрики / О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 106-111.
18. **Попова, О. С.** Производственные испытания сорбционной кормовой добавки для радужной форели / О. С. Попова, Ю. Н. Алексин // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 120-126.
19. **Попова, О. С.** Перспективы фармакологического скрининга средств оральной детоксикации с дифференциацией целевых патологий в животноводстве / О. С. Попова, О. А. Украинская // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии/Legal regulation in veterinary medicine. – 2024. – № 1. – С. 69-71.
20. **Попова, О. С.** Иммунометаболические риски у телят в период изменения типа кормления и возможности их фармакологической корректировки / О. С. Попова, П. А. Паршин, Ю. Н. Алексин // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 2. – С. 141-150
21. **Попова О. С.** Диагностика заболеваний печени у крупного рогатого скота с помощью клиренса кофеина, на примере жирового гепатоза/ О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – №4– С. 200-205

Статьи, опубликованные в журналах, включённых в международные базы цитирования (Web of Science, CA(pt), Springer (a))

22. Ponamarev, V. A New Method for Assessing the Toxic Properties of Various Medicinal Substances on the Hepatobiliary System Functionality in the Context of the Ecopharmacology Development / V. Ponamarev, **О. Popova**, A. Kostrova, L. Agafonova // II International Conference “Sustainable Development: Agriculture, Veterinary Medicine and Ecology” (VMAEE-II-2023), Karshi, 21–22 апреля 2023 года. Vol. 3011. – New York: AIP PUBLISHING, 2023. – P. 20027.

23. Ponamarev, V. The Concept of Development of New Ecologically Based Methods of Diagnostics and Pharmacocorrection in Veterinary Medicine (on the Example of Pathologies of the Hepatobiliary System) / V. Ponamarev, **O. Popova**, A. Kostrova, L. Agafonova // II International Conference “Sustainable Development: Agriculture, Veterinary Medicine and Ecology” (VMAEE-II-2023), Karshi, 21–22 апреля 2023 года. Vol. 3011. – New York: AIP PUBLISHING, 2023. – P. 20028

24. Ponamarev, V. Peculiarities of clinical and laboratory manifestations of hepatopathy: the path to medical consensus / V. Ponamarev, **O. Popova** // International Conference on Ensuring Sustainable Development: Ecology, Energy, Earth Science and Agriculture (AEES2023), Moscow, Russia, 21–22 декабря 2023 года. – Les Ulis, France: EDP SCIENCES S A, 2024. – P. 4022.

25. **Popova, O.** The prevalence of hepatopathy in productive animals and aquaculture objects / O. Popova, V. Ponamarev // International Conference on Ensuring Sustainable Development: Ecology, Energy, Earth Science and Agriculture (AEES2023), Moscow, Russia, 21–22 декабря 2023 года. – Les Ulis, France: EDP SCIENCES S A, 2024. – P. 4017.

Основные публикации в журналах, сборниках и материалах конференций

26. **Попова, О. С.** Пути решения проблем дисфункции рубца / О. С. Попова // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 85-87.

27. **Попова, О. С.** Сорбционная модификация рационов сельскохозяйственных животных / О. С. Попова // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 79-81.

28. **Попова, О. С.** Изучение влияния кормовой добавки на основе сорбентов и растительных компонентов на качество получаемой продукции/ О. С. Попова, Ю.Н. Алехин//Международный журнал аграрной науки и образования. - 2024.- В.3.- С.54-59

29. **Попова, О. С.** Производственные испытания сорбционной кормовой добавки для радужной форели / О. С. Попова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: материалы VI Международного конгресса, Санкт-Петербург, – СПб: Из-во ЛЕМА, 2024. – С. 113-115.

Объекты интеллектуальной собственности

30. Патент на полезную модель № 216223 U1 РФ, МПК C12M 1/00, G01N 33/50. Устройство для проведения исследований процессов пищеварения в рубце жвачных животных *in vitro*: № 2022102850 : заявл. 07.02.2022: опубл. 24.01.2023 / Ю. Н. Алехин, **О. С. Попова**, В. А. Барышев, В. С. Понамарев; заявитель ФГБОУ ВО СПбГУВМ

31. Патент на изобретение № 2832309 С1 РФ, МПК A23K 10/00. Состав сорбционно-метаболической кормовой добавки для моногастрических животных

и птиц: 2024103497, от 12.02.2024: опубл. 23.12.2024, Бюл. № 36/ Малышев, А. П., Алёхин, Ю. Н., **Попова, О. С.**, Соколка, О. В.; заявитель: Малышев, А. П.

32. Патент на изобретение № 2834788 С1 РФ, МПК A23K 50/10. Состав функционального премикса в виде кормовой добавки и обоснование его применения жвачным животным: 2024115095, 31.05.2024, опубл. 14.02.2025, Бюл. № 5 / **Попова, О. С.**, Алехин, Ю. Н.; заявитель: ФГБОУ ВО СПбГУВМ.

Методические рекомендации и инновационные разработки

33. **Попова, О. С.** Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве: метод.реком./О. С. Попова, А. А. Стекольников, Ю. Н. Алехин - Санкт-Петербург: Издательство ЛЕМА, 2024.-40 с.