

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

Попова Ольга Сергеевна

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

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук

Научный консультант:
доктор ветеринарных наук,
Алехин Юрий Николаевич

Санкт-Петербург-2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	19
1.1 Обзор литературы.....	19
1.1.1 Роль токсинов экзогенного и эндогенного происхождения в возникновении патологий у животных.....	19
1.1.1.1 Антропогенное загрязнение окружающей среды и её влияние на здоровье животных и человека.....	20
1.1.1.2 Общая характеристика токсинов эндогенного происхождения и их патогенетическое значение	53
1.1.2 Современные меры популяционной профилактики и персональной терапии интоксикаций.....	58
1.1.2.1 Организационно-правовые аспекты коррекции влияния токсинов экзогенного происхождения	61
1.1.2.2 Методы детоксикационной терапии.....	66
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
2.1 Материалы и методы исследований.....	88
2.2 Результаты собственных исследований.....	94
2.2.1 Спектр антропогенных токсинов в кормах, используемых в животноводстве	94
2.2.2 Особенности проявления и информативности маркеров эндогенной интоксикации у животных с разной тяжестью течения патологии	105
2.2.3 Закономерности токсикологической интеграции между экзотоксинами и эндотоксинами в организме животных.....	115
2.2.4 Разработка функциональных премиксов для этиопатогенетической терапии и профилактики интоксикаций для моногастричных животных	119
2.2.4.1 Скрининг веществ-кандидатов для разработки функционального премикса.....	122
2.2.4.2 Скрининг соединений, нивелирующих влияние токсических веществ в желудочно-кишечном тракте	124

2.2.4.2 Скрининг соединений, стимулирующих естественные механизмы детоксикации организма.....	132
2.2.5 Токсикологическая оценка функционального премикса «Фитопос»	136
2.2.5.1 Изучение острой токсичности премикса «Фитопос»	138
2.2.5.2 Результаты исследования субхронической токсичности и кумуляции премикса «Фитопос».....	141
2.2.5.3 Определение возможного эмбриотропного действия фитопос на животных первого и второго поколений	149
2.2.5.4 Исследование местнораздражающего действия премикса «Фитопос»..	151
2.2.5.5 Исследование алергизирующих свойств премикса «Фитопос».....	152
2.2.6 Разработка функциональных премиксов для этиопатогенетической терапии и профилактики интоксикаций у полигастричных животных	155
2.2.7. Токсикологическая оценка премикса «Фитопос- рум».....	163
2.2.7.1 Исследование острой токсичности фитопос-рум	163
2.2.7.2 Исследование субхронической токсичности и кумуляции функционального премикса «Фитопос-рум»	166
2.2.7.3 Определение возможного эмбриотропного действия фитопос-рум на животных первого и второго поколений	174
2.2.7.4 Исследование местнораздражающего действия премикса «Фитопос-рум».....	176
2.2.7.5 Исследование алергизирующих свойств премикса «Фитопос-рум»....	177
2.2.7.6 Оптимизация технологического процесса производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум»	179
2.2.8 Эффективность действия новых функциональных премиксов на сельскохозяйственных животных	182
2.2.8.1 Влияние премикса «Фитопос» на организм свиней	183
2.2.8.2 Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм птицы ..	190
2.2.8.3 Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм пушных зверей клеточного содержания.....	195
2.2.8.4 Влияние премикса «Фитопос» на организм рыб	200

2.2.9 Влияние функционального премикса «Фитопос-рум» на организм полигастричных животных	205
2.2.10 Эффективность применения фитопос и фитопос-рум при терапии животных	217
2.2.10.1 Эффективность применения фитопос в свиноводстве.....	218
2.2.10.2 Изучение профилактической эффективности функционального премикса «Фитопос-рум».....	226
2.2.11 Эффективность применения функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» при экзогенной интоксикации животных.....	237
2.2.11.1 Изучение эффективности применения функциональных премиксов при спорадических случаях экзогенной интоксикации животных	238
2.2.11.2 Изучение эффективности применения функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных	242
2.2.12 Изучение влияния функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» на безопасность и технологические свойства продукции животноводства.....	260
2.2.13 Экономическая эффективность применения функциональных премиксов в животноводстве	263
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	273
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	315
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	320
6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	322
7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	323
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	324
9. ПРИЛОЖЕНИЕ.....	380

ВВЕДЕНИЕ

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, С., 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., Нифантова, 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 клинко-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. *Расширено* 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 моногастричных 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 присутствующей 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 апробация 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 матемематическо-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 так же 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 и 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.

1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Обзор литературы

1.1.1 Роль токсинов экзогенного и эндогенного происхождения в возникновении патологий у животных

Среди актуальных проблем ветеринарной медицины, наиболее дискуссионной является концепция о сочетании пары «норма-патология», понимание которой определяет дальнейшие направления научного поиска, тактики и стратегии развития методов диагностики и разработки средств фармакокоррекции. По мере накопления экспериментальных и клинических данных меняются или уточняются концепции инициации и развития болезни, среди которых наиболее актуальной и дискуссионной является роль эндогенных и экзогенных факторов. Учитывая патофизиологическое взаимодействие этих факторов, очевидно, что при изменении выраженности одного фактора изменяется интегральный этиопатогенетический эффект, запускается каскад процессов саногенетический потенциал организма или развитие патологии. При этом модуляция может быть временной или постоянной (фоновой). Причиной временного усиления выраженности внешних факторов может быть ухудшение условий содержания или локальное экологическое неблагополучие, а внутренних факторов – возникновение заболевания. К числу постоянных причин усиления влияния экзогенных факторов относятся глобальный и региональный антропогенный профиль среды обитания, а в отношении эндогенных факторов, основной причиной является функциональная нагрузка на организм, обусловленная уровнем продуктивности или технологией. При этом очевидно, что уровень постоянной фоновой выраженности экзогенных и эндогенных этиопатогенетических факторов будут определять системный риск сдерживания проявления генетического потенциала продуктивности животных, продолжительность их жизни и возникновения патологии. Поэтому очевидна

необходимость мониторинга, постоянно меняющегося экзоэндогенного профиля и уточнения его патофизиологических механизмов.

1.1.1.1 Антропогенное загрязнение окружающей среды и её влияние на здоровье животных и человека

Основными экзогенными факторами риска, создающими угрозу возникновения заболевания, являются патогенетические факторы внешней среды, в частности токсины. Проблемы интоксикации, механизмы воздействия ксенобиотиков и токсикологическая нагрузка в целом, актуальны для всего человечества, так как с быстрым ростом населения и экономическим развитием, социально-экономические системы испытывают растущий спрос на множественные производственные и биологические функции, особенно те, которые связаны с разрастанием городов (Zheng, H. et al., 2019, Chen, W. et al., 2021), инфраструктуры и промышленности.

Как отмечает, например, Thulasingh, A. et al. (2023), фармацевтические субстанции как для гуманной, так и ветеринарной медицины, средства личной гигиены представляют собой широкий класс химических соединений, используемых в производстве лекарств, пестицидов и удобрений. Эти химические вещества используются в качестве ключевых ингредиентов в производственных процессах, метаболиты их существуют в качестве следовых токсинов различного происхождения и влияют на разные уровни пищевой цепи из-за биоккумуляции. При этом природные токсины, биологического происхождения, типа токсинов ядовитых растений (сапонины, гликозиды, токсальбумины) или животных (яды змей или беспозвоночных), обычно не включаются в список экотоксикантов, если только люди намеренно не применяют их для борьбы с вредителями. Так, например, пиретроидные пестициды получают из природного токсина перметрина - производное хризантемовой кислоты, действующее вещество инсектоакарицидов второго поколения пиретроидов, который содержится в цветках хризантемы.

Антропогенные же токсины выбрасываются в окружающую среду и распределяются по различным экологическим матрицам. В последние десятилетия технологии обнаружения и анализа следов загрязняющих веществ значительно продвинулись вперед, однако, по мнению многих авторов (Герунова, Л. К. и соавт. (2013, 2022), в настоящее время требуется дальнейшее развитие специализированных подходов в методологии токсикологического мониторинга. Еще в начале XXI века ученые констатировали прогрессирование патологий, обусловленных токсикоэкологическими факторами (Gafurova, N., 2024). При этом экзотоксины попадают в среду обитания человека и животных, распространяются в различных средах, с которыми они контактируют. Для нивелирования данной проблемы, предложено большое количество средств и методов деконтаминации. Однако, как отмечает Thanigaivel, S. et al. (2023), специалист в области безопасности водной среды, слив сточных вод после очистки в реки, озера или моря, наносит существенный вред окружающей среде, т.к., они несмотря на стандартную деконтаминацию содержат большое количество токсинов антропогенного происхождения.

Техногенное загрязнение сельскохозяйственных угодий, искусственное поддержание плодородия почвы за счёт химизации сельского хозяйства, создаёт риск химической контаминации почвы, растений и организма животных с последующим нарушением их здоровья, снижением питательных качеств и безопасности продуктов питания для человека. Например, в Воронежской области, Дьякова, Н. А., (2022), провела исследования по оценке качества заготавливаемых лекарственных трав и выявила, что способность аккумулировать радиоизотопы наиболее выражены у сырья из подорожника, крапивы, одуванчика и лопуха большого

Многие авторы Магомедова, У., (2012), Chatterjee, R., Acharya, S. K. (2017), отмечают рост заболеваемости людей, задействованных в агропроизводстве, отмечается негативная тенденция в отношении общей заболеваемости и в частности репродуктивной способности персонала женского пола. Накоплен большой объём знаний о негативных последствиях интенсификации сельского

хозяйства за счёт активного применения удобрений. Однако, как показывает анализ литературных источников, имеются разные мнения о экологических рисках. Так, сообщает Фазлыева, А. С. и соавт. (2022) результаты мониторинга ситуации указывают на удовлетворительный токсикологический уровень, но Жеишева А. Н., Жуков, В. В. (2020) указывают на прогрессирование абиотического прессинга. При этом большинство авторов соглашаются с усилением проявления региональных рисков. Шаробиддинов, З. (2024) подчеркивает, что реализация задач продовольственной безопасности стимулирует дальнейшую интенсификацию производства продуктов питания за счёт химизации растениеводства и животноводства. Например, исследования 524 образцов растительного происхождения (хлеб, овощи, крупы и др.) проведённые в Республике Башкортостан, показали наличие межрайонных различий в уровне безопасности продуктов питания. При этом суммарный коэффициент опасности оказался выше порогового уровня.

Проблеме снижения токсикологической нагрузки и формирования соответствующего подхода по ведению хозяйственной деятельности посвящено большое количество исследований и сформированы соответствующие направления мероприятий. Так, Израэль, Ю. А. (1978) предлагает акцентировать внимание на изучении маркеров состояния среды обитания, на мониторинге изменений экосистем обусловленных влиянием загрязнений. Он также предлагает углублять знания о зависимости между дозой и токсикологическим эффектом, используя при этом как полевые опыты, так и лабораторные эксперименты. Также необходима всесторонняя оценка механизмов экологической трансформации, в частности, круговорот экзотоксинов в экосистемах.

При этом, в своих работах Fairbrother, A. et al. (2005) указывает на необходимость выявления при изучении токсикологического процесса, источников с оценкой их природы и химического состава токсина обуславливающие его токсикокинетику и токсикодинамику с уточнением цели влияния в макроорганизме (рецепторов) и путей токсикоэлиминации.

Таким образом, согласно этой схеме, чтобы у организма стала развиваться интоксикация, необходимо все три элемента. Поэтому мониторинг токсинов окружающей среды, оценка токсикокинетики и токсикодинамики каждого отдельного токсина, с учетом видовых особенностей, поможет создать эффективные меры профилактики и лечения интоксикаций у животных и человека.

Неизвестная природа некоторых антропогенных загрязнителей делает их неуправляемыми человеком, и значит и всего ведения сельского хозяйства. Ряд этих соединений образуется в результате целенаправленной работы человека, но другие являются сопутствующими (нецелевыми) продуктами его деятельности. Например, учеными Marcelino, R. C. et al. (2022), установлено, что тяжелые металлы накапливаются в окружающей среде в процессе плавки, а значит большая их концентрация трудно прогнозируема в воздухе и почве. При этом экзотоксины могут длительное время находится в среде обитания человека и животных, например, в почве, кроме того они имеют тенденцию к загрязнению новых территорий посредством воды и ветра. Нотова, С. В. и соавт. (2022) проведя системный анализ литературы по проблемам загрязнения почв, пришли к выводу, что в настоящее время наиболее актуальными в токсикоэкологическом отношении являются свинец, ртуть, кадмий, мышьяк и марганец. При этом по мнению авторов, особенностью токсикологического профиля является наличие в среде обитания человека и животных не одного, а нескольких загрязнителей, что формирует комплексное воздействие на организм с интегральным токсическим эффектом. Помимо этого, авторы отмечают, что патофизиологическое влияние большинства известных токсинов изучено, но токсический эффект их смеси (комплекса) – не до конца. В своих трудах Pounds, J. G. (1984) и Гаврилов, Ю. А. (2012), отмечают, что ряд органических загрязнителей производят молекулы, которые, как и другие типы химических веществ, могут влиять на эндокринную функцию организма животных и гомеостаз. Поступая в организм экзотоксины, как сообщают Зинина, О. Т., (2001) и Андрианова, Т. Г., (2003) могут стать причиной острого отравления, с высоким риском смерти, или хронического

отравления, обусловленного накоплением токсинов до порогового уровня, или кумуляцией токсического эффекта с отдаленным проявлением в виде онкологии, терато- или эмбриотоксичности и т.п. Tahir, I. и Alkheraije K. I. (2023) подтверждает прогрессирующее актуальности проблемы загрязнения среды обитания животных. Авторы, изучая влияние токсических элементов на организм крупного рогатого скота акцентируют внимание на абиотические эффекты субтоксических количеств тяжелых металлов, которые проявляются окислительным стрессом, в нарушениях функций мембран и почек. Rehman, K. et al. (2018), акцентирует внимание на токсикологических рисках, обусловленных загрязнением тяжелыми металлами питьевой воды. Исследуя механизмы проявления их эффекта, автор отмечает, что общим для всех токсических элементов является активация образования активных форм кислорода, который повреждает мембранные структуры организма. Именно деструкция мембран, по мнению данного автора является иницирующим фактором возникновения большого количества патологий. Матвеева, А. Ю., и соавт. (2018) изучая влияние токсических элементов на ихтиофауну водоёмов, проследила закономерность уровня тяжелых металлов в тканях рыб от места их обитания. При этом авторы выявили, то что во многие реки сбрасываются сточные воды большого количества промышленных предприятий, и одновременно имеет место увеличение уровня токсинов вниз по течению реки, что в свою очередь обуславливает соответствующее повышение уровня контаминации ихтиофауны, и столь же выраженное снижение качества рыбы, как продукта питания для человека.

Согласно мнению Забродского, П. Ф. (1998), Жуленко, В. Н. и соавт. (2004) и др. к наиболее опасным токсинам антропогенного характера относятся 13 токсичных металлов (Hg, Be, Pb, Al, Cr, Tl, As, Ba, Se, Ag, Sb, Cd и Sn). В данный список вошли, как мышьяк – наиболее широко применяемый яд в древние времена, так и алюминий, ранее считавшийся не токсичным, а также наиболее актуальные в настоящее время – ртуть, кадмий и свинец. Помимо тяжелых металлов, многие авторы указывают на высокую опасность соединений, относящихся к группе ФОСов, ХОСов, диоксинов. Так, Войтенко Н. Г., и соавт.

(2013), проведя анализ литературы констатирует увеличение актуальности риска отравления фосфорорганическими соединениями, из-за активного использования их не только в сельском хозяйстве, но и в качестве пластификаторов, пестицидов, лекарственных препаратов и т.д., что, по мнению автора, требует повышения эффективности и оперативности диагностики отравления этими веществами. Герунова Л. К., Бойко, Т. В. (2013) отмечает прогрессирующее развитие проблемы токсикологии пестицидов, которые могут стать причиной отравления животных и человека, а также негативно влияя на качество животноводческой продукции.

По мнению, некоторых ученых Thanigaivel, S. et al. (2023), глобальное потепление и связанные с ним изменения окружающей среды влияют, среди прочего, на пути проникновения загрязняющих веществ в биологические системы. Таким образом токсичность будет накапливаться по цепи и возрастать в геометрической прогрессии, будет проявляться эффект «биоусиления», как установил Selaković, N. et al. (2022) в экосистеме. Кроме этого сам человек, используя в своей деятельности пластик (контейнеры, посуда и пр.), создает дополнительную нагрузку на общий экологический фон. Так, по мнению Horton, A. A., Dixon, S. J. (2018) каждый год океан получает более 8 млн тонн чаще преимущественно одноразового пластика, и это несмотря на существование инициатив по переработке отходов и повышению осведомленности населения по всему миру. Важно отметить, что все живые организмы кумулируют пластик и передают его по пищевой цепи.

Кроме загрязнения вышеперечисленными веществами, по мнению Александрова, Ю. А. (2000), корма могут быть загрязнены токсинами биологического происхождения, такими как метаболиты грибов (микотоксины), растений (фитотоксины) и бактерий (бактериальные токсины), также сохраняют свою актуальность с точки зрения токсикологии, нитриты и нитраты. Взять к примеру широко изученные нитраты и нитриты, которые человек регулярно использует в сельском хозяйстве могут вызывать массовые отравления у животных. И хотя нитраты широко применяются в качестве удобрений и структурно отличаются от соединений, которые обычно вызывают озабоченность

токсикологов (тяжелые металлы, диоксины), в последнее время, они так же стали причиной отравления. При этом, помимо случаев непосредственного поступления в организм большого количества этих соединений, Bai, X. et al. (2022), отмечает увеличение риска интоксикации сравнительно не высоким количеством нитратов и нитритов у животных с нарушением физиологии (обмена веществ). Поэтому эти загрязняющие вещества будут считаться «антропогенными», и все они будут классифицированы как токсины эндокринной системы.

Глобальные изменения политического и экономического характера стали основанием для изменения существующего мирового порядка, активная фаза которого началась в 2022 году. Более остро встали вопросы о суверенитете и безопасности страны, возникла необходимость пересмотра внутренней и внешней политики, что было отражено в Указе Президента РФ о национальных целях развития Российской Федерации до 2030 года. В большинстве развитых странах мира, в том числе и в России при организации производственной среды отдается предпочтение ESG повестке, т.е., «Environment» - окружающая среда, «Social» - общество, «Governance» – управление. В соответствии с данной стратегией акцент хозяйственной деятельности был ориентирован на прозрачность менеджмента, внимание экологии и сотрудникам участвующих в производстве. Проводимые в данном направлении изменения затрагивают все слои экономики. На базе международного и российского опыта, можно выделить несколько ключевых направлений, согласно данным Фомина, А. А. и соавт. (2023) ESG-трансформации в сельском хозяйстве:

- сокращение выбросов парниковых газов;
- разумное использование водных ресурсов;
- внедрение инновационных технологий;
- развитие экологически чистого производства;
- улучшение условий жизни населения и т.д.

Очевидно, что в настоящее время на фоне сложной экономической и политической ситуации в России необходим взвешенный подход к выполнению ESG-повестки, к сохранению уже достигнутых результатов, таких как открытость

и прозрачность деятельности компаний, ориентация не только на прибыль, но и на благосостояние людей, на формирование комфортной и безопасности среды обитания. Многие авторы указывают, что децентрализация мировой среды и формирование многополярных точек развития, повысят реальность полноценного внедрения ESG-повестки в производственной среде большинства стран мира, что окажет существенный вклад в защиту окружающей среды.

Забота об обеспечении населения должным объёмом и безопасными продуктами питания является целевой программой национального развития в России, и именно в этом направлении формируется законодательная база, контролирующая и стимулирующая развитие частных и государственных компаний. В документах, отражающих стратегическое направление развитие страны (Указ Президента РФ о национальных целях развития Российской Федерации до 2030 года) акцентируется внимание на необходимости комплексного подхода в решениях поставленных задач, в частности - полноценность выполнения пунктов экологической стратегии и продовольственной безопасности, при этом необходимо совместное действие населения, производственных структур, системы государственного, экономического и правового регулирования.

Все вышеперечисленные пункты свидетельствуют о глобальной проблеме, и решение ее может быть только комплексным, не только на научном и практическом уровне, но и на уровне государства. Так, в России, существует нацпроект «Экология» Минприроды России, куда входят множество проектов, по сохранению ресурсов нашей страны и поддержанию высокого уровня жизни.

В данном разделе мы отразили информацию, согласно открытым источникам информации, тех регионов, которые имели особенности в региональном плане по токсикологии почвы, воздуха и воды. Так, например, анализируя отчетные документы о производственной деятельности в 2017 и 2019 годах Липецкой области, наблюдаются изменения в направлении снижения общего объёма выбросов с 326387 до 310430 тонн. А стационарные источники снизили количество выбросов в 2018 году на 5,2 тыс. тонн, в сравнении с 2019

годом. По мнению экспертов ESG-рейтинга, Липецкая область занимает 1 место по подвижности и устранению токсикологических рисков.

В докладе Комитета по природным ресурсам и экологии «О состоянии и об охране окружающей среды Псковской области в 2022 году» (2023) указано, что в 2022 году количество веществ загрязняющих внешнюю среду, было выброшено на 2,1% больше (67,75 тыс. т), чем в 2021 году. При это прирост выбросов стационарными источниками составил 6,6% (41,62 тыс. т). Из отчёта Роспотребнадзора по Псковской области, видно, что в 2022 году количество образцов атмосферного воздуха, в которых уровень загрязнителей был выше допустимого уровня, составило 0,04%, что ниже показателей 2021 года по области в 7 раз (0,28%) и в сравнении со среднероссийскими параметрами в 5,25 раз (0,25%). При этом степень загрязнения разных внутриобластных территорий разная, с наиболее высоким экологическим риском отмечены города Псков и Великие Луки, на долю которых приходится 27,1% выбросов стационарных источников.

Согласно анализу литературы, в Пушкиногорском районе, где проводились опыты, доля загрязнения которого в структуре всех выбросов от стационарных источников в 24 сельских районов составляет: 1,84% и 44,2% от среднерайонного уровня (1263,79 тонн) или по 163,57 кг на каждого жителя. Из этого количества 7,0% составляют твердые, но 93,0% - газообразные и жидкие выбросы из которых основную массу представляют оксид углерода (66,1%) и углеводороды (21,9%).

Согласно же анализу открытых источников, в Ленинградской области в 2022 году, количество вредных веществ, поступающих в окружающую среду оказалось равно 248,0 тыс. тонн. При этом количество диоксида серы составило 10400 т, оксида углерода – 50700 тонн, NO₂ (оксид азота) - 33700 тонн, аммиака – 3400 тонн, но в большем объёме было выброшено летучих органических соединений (59200 тонн). (Данные Федеральной службы Росприроднадзора РФ Ленинградской области). Учитывая расположение области, особое внимание контролирующие инстанции уделяют загрязнению водных объектов. Согласно отчетам Администрации области, наибольшее число случаев превышения

допустимого уровня токсичных элементов в пробах воды отмечено в период с июля по сентябрь. Наиболее высокий уровень загрязнения отмечен в таких реках как Волхов (Кириши), Луга, Пярдомля и Плюсса (Сланцы), Свирь (Лодейное поле), Сясь (Сясьстрой), Оять, Паша (Пашский перевоз). Из тяжелых металлов и металлоидов, в водоемах чаще обнаруживают повышенное содержание кадмия, марганца, железа, меди и цинка. Анализ отчетов служб мониторинга экологической обстановки в Ленинградской области и г. Санкт-Петербурге показал, что в регионе имеется риск эвтрофикации водоёмов, т.е., увеличением объема образующихся в них биологических веществ, преимущественно азота и фосфора, что снижает уровень содержания кислорода в воде нарушая жизнедеятельность аквапопуляции. Если смотреть в динамике (2019-2022 гг.), проблема загрязненности воды, почвы и воздуха сохраняет свою актуальность для Ленинградской области, хотя очевидна положительная динамика улучшения экологической ситуации. Так, в регионе в 2022 году на 6,3% перевыполнен план достижения целевых показателей в соответствии с также необходимо отметить, что плановое (целевое) значение показателя программы «Качество окружающей среды» (утв. Распоряжением правительства Российской Федерации от 01.10.2021 № 2765-р). Помимо этого, на 9,5% оказалось значение показателя достигнуто с превышением. Используя альтернативную систему расчета позитивных изменений внешней среды области в Единой межведомственной информационно-статистической системе (ЕМИСС) и ГАС «Управление» отмечено превышение плановых параметров на 9,5%.

Несколько иная картина наблюдается в Воронежской области, где в 2022 году деятельность по надзору была ограничена из-за моратория на проведение контрольно-надзорных мероприятий. Поэтому власти Воронежской области, особое внимание уделяли профилактическим мероприятиям. В официально опубликованном Докладе Правительства Воронежской области и Департамента природных ресурсов и экологии Воронежской области отмечено, что течение последних трех лет наблюдается существенное улучшение показателей мониторинга качества воды в водоёмах региона. Так, за указанный период

произошло уменьшение случаев превышения допустимого уровня в воде открытых водоёмов на 11,3% в отношении химических, в 2,6 раза - микробиологических и в 2,0 раза паразитарных загрязнителей. Из основных тяжелых металлов и металлоидов в водных источниках встречаются: кадмий, медь, марганец, никель и цинк. К числу наиболее актуальных загрязнителей также относится свинец – элемент первого класса опасности. По данным отчетов Воронежской системы мониторинга экологической ситуации, среднее содержание данного элемента в донных отложениях составляет $81,6 \pm 7,8$ мг/кг (8,2-155,0 мг/кг). Основной причиной контаминации окружающей среды тяжелыми металлами является антропогенная деятельность. При этом особое значение имеют системы очистки сточных вод, автомобильный и железнодорожный транспорт, автотранспорт. Например, в донных отложениях водохранилища вблизи сброса вод ООО «Левобережные очистные сооружения» содержание нефтепродуктов выше допустимого уровня более чем в 7 раз ($7067,0$ мг/дм³), свинца – в 4,3 раза ($139,0$ мг/дм³), кадмия – в 18 раз ($18,0$ мг/дм³).

Как видно из проведенного выше анализа, отмечается положительная тенденция во многих экономических районах России. Однако, несмотря на такую динамику, для успешного окончания всех проектов, необходимо не только наращивать финансирование, но и формировать системный подход со стороны ведения хозяйствования в АПК: регулярно проводить мониторинг токсикологической ситуации, выявлять актуальность спектра токсинов с региональными особенностями. При этом нужно учитывать объективные реалии и адаптировать технологии для работы в условиях постоянного негативного токсикологического фона и возможных рисков его ухудшения.

Таким образом, во всех регионах, согласно метаанализу, имеет место абиотическая среда близкая по степени выраженности, а формирующий её спектр экзотоксинов имеет несущественные особенности, обусловленные различием выбросов промышленных предприятий. Поэтому при проведении будущих исследований, по изучению механизмов развития интоксикаций у животных можно не акцентировать на регион проведения опытов. Однако для объективной

оценки получаемых данных, необходимо учитывать особенности спектра экзотоксинов в различных отраслях животноводства. Общеизвестно, что массовая гибель продуктивных животных создает серьезные проблемы для сельского хозяйства. В первую очередь это затраты на лечение, потери от снижения продуктивности и, конечно, стоимость самого животного. Для сельского хозяйства токсико-экологическое регулирование, входит в число основных факторов снижения затрат и реструктуризации животноводческих хозяйств, а также по мнению Loi, M. et al. (2022) является одной из наиболее прямых и эффективных мер в решении проблем чрезмерного использования элементов и внешних эффектов загрязнения окружающей среды в животноводстве. Авторы, изучая риски контаминации афлатоксинами кормов для животных и продуктов питания для человека, отмечают не только биологическое, но и экономическое значение антропогенного прессинга, они обосновали необходимость мониторинга токсикологической ситуации, многоуровневой профилактики загрязнения и разнообразных методов деконтаминации.

Zhang, J. et al. (2014) анализируя имеющийся объем знаний, акцентирует внимание на необходимости широкого, в методическом плане, подходе к проблеме экологической токсичности, с оценкой токсических эффектов на всех биологических уровнях от молекулярного до организменного, популяционного и экосистемного. Проведя изучение информативности методических подходов к экологотоксикологическому мониторингу, авторы выделяют важное прикладное значение математических и статистических методов.

Проводя системный анализ литературных источников, представляющих результаты влияния антропогенных факторов следует признать естественные закономерности развития цивилизации. С быстрым ростом населения и экономическим развитием, социально-экономические системы испытывают растущий спрос на множественные производственные и биологические структуры, особенно те, которые связаны с разрастанием городов, на которые указывают в своей работе авторы Zheng, H. et al., (2019), Chen, W. et al. (2021). Как следствие, среда обитания животных ограничивается, усугубляется ситуации

интенсификацией животноводства, в частности, строительством промышленных комплексов с концентрацией большого количества животных на ограниченной площади. В результате объекты промышленного животноводства сами становятся источниками экологического неблагополучия. Поэтому в современных реалиях животноводство является основным источником сельскохозяйственного загрязнения. Так, крупный рогатый скот выделяет достаточно много загрязняющих веществ. Например, автор Pore C. Karanth S., Liu J. (2005) рассчитал, что взрослая корова весом 600 кг производит от 30 до 50 кг кала и 0,4 м³ сточных вод в сутки, что значительно больше, чем у свиней, бройлеров и яичных кур при тех же условиях.

Таким образом, как показывает анализ литературы, с целью решения проблемы обеспечения населения продуктами питания продолжается преобразование животноводства в отрасль, интенсивно развивающуюся в плане расширения промышленных масштабов, с высоким уровнем технологических и селекционных решений. В результате повышается объём валового производства продукции, как за счёт увеличения индивидуальной продуктивности животных, так и за счет роста эффективности использования производственных площадей. Однако, при этом возрастает функциональная нагрузка на организм животных, повышается его чувствительность к факторам среды, что в сочетании с прогрессирующим глобальным токсикологическим прессингом, повышает риск возникновения заболеваний и визуализации техноэкопатий. На фоне усложнения экологического спектра очевиден риск более многоуровневого патогенеза и многоуровневого клинического проявления, что требует поиска новых подходов к диагностике, смене парадигм профилактики и лечения, способов ведения хозяйства в целом. При этом трудно не согласиться с тезисом высказанном Плотниковой, Е. Ю. (2020): «Труднее устранить токсичность микроэлементов, чем их недостаток».

Общая характеристика токсинов экзогенного происхождения

В современном животноводстве постоянно уделяется внимание вопросам улучшения качества кормов и условий содержания животных. Но при этом на организм сельскохозяйственных животных в течение жизни влияют разнообразные факторы внешней среды, которые вызывают в нем различные ответные реакции. По мнению Алехина, Ю. Н. (2009) и Жичкиной Л. В., Скопичева, В. Г. (2010) очевидна роль в патогенезе многих заболеваний экзогенной интоксикации, обусловленной токсикологическим неблагополучием. При этом экзотоксины являются причиной сбоя обменных процессов и накоплению опасных для здоровья метаболитов, что способствует возникновению эндогенной патологии и изменению реактивности организма. Массовые заболевания, развивающиеся у животных вследствие неблагоприятных изменений в биогеоценозах, изучает биогеоценологическая патология, объектом исследования которой является выявление механизмов причинно-следственной связи между экологически обусловленными абиотическими факторами и патофизиологической реакцией на них организма, что позволяет не только диагностировать экзотоксикозы, но и прогнозировать антропогенные опасности техногенного и биогенного происхождения.

Проблема антропогенной модификации организма животных, в настоящее время, усиливает свою актуальность и из частно-локального явления превращается в региональное, а в дальнейшем, и в глобальное. Детально изучаются патофизиологические сбои у животных в дикой природе, такими авторами как Ковальчук, Л. А., и соавт. (2024). Так при изучении механизмов адаптации у полёвок и мышей на фоне техногенного неблагополучия Среднего и Южного Урала, было показано, что процесс очистки организма от тяжелых металлов является энергозатратным, в процессе мы наблюдаем активацию основного обмена и образование микросомального белка в печени. Данное обстоятельство формирует ключевой механизм неспецифической реакции организма на токсикологический прессинг окружающей среды – сбой

энергетического обмена и формирование его вторичного дефицита, что в дальнейшем становится причиной повышения заболеваемости и смертности животных.

Животноводческие предприятия в экологическом плане представляют собой искусственно созданный биогеоценоз со специфическим спектром абиотических факторов физического, химического и биологического характера, которые оказывают влияние на спектр и уровень заболеваемости, на продуктивность и продолжительность жизни животных. В данном случае возникает риск сочетания абиотического действия внешней естественной среды и искусственно созданной, в животноводческом помещении. На фоне постоянного токсикологического прессинга и соответствующего функционального напряжения адаптационных механизмов происходят необратимые физиологические изменения, к такому выводу пришли ученые Донник, И. М. и соавт. (2012). Формирующийся морфофункциональный статус животных обуславливает уровень их продуктивности, резистентности и заболеваемости. Так, Гертман, А. М. и Асоскова, Е. М. (2017), проведя исследования особенностей возникновения и проявления гастроэнтеритов у телят в техногенной провинции, показали, что традиционные причины поражения кишечника усиливаются избытком тяжелых металлов в воде и кормах. Отмеченное оказывает вредное влияние на организм животных, ослабляя неспецифические механизмы защиты и повышая риск возникновения заболеваний. Помимо этого, авторы показали необходимость учёта взаимосвязи тяжелых металлов и заболеваний незаразной этиологии, при выборе тактики и средств лечения.

Интересные результаты получены при исследовании влияния негативных факторов среды на птиц, в условиях промышленного их содержания. Выявлено так же Фаткуллиным, Р. Р., Сакеном, А. К. (2020), что птица с её природным любопытством более чувствительная к аномальным факторам среды, а особенности технологии работы с ней формируют риски контаминации токсинами через почву, пыль, воздух и корма. И хотя указанные негативные факторы в большинстве случаев нивелируются уникальными адаптационными

механизмами, птицы авторы показали патогенетический эффект загрязнения среды их обитания.

При этом учитывая групповой характер воздействия токсикологических факторов, особенность оценки их патогенетического влияния, представляется необходимым учет «болезней стад (популяций)», который рассматривает как синдроматику (сигналы) стада - интегральный анализ клинического, биохимического и иммунного статуса конкретной популяции. Такой метод оценки рекомендует проводить Кирсанов, В. В. и соавт. (2019), в частности он указывает на необходимость оценки состояния здоровья животных, которую следует изучать в динамике, с учетом изменений токсико-экологического статуса региона, что является первичным этапом выявления неблагополучия животных, что будет особенно актуально в техногенных регионах. Приемлемость данного подхода показали Егоров, М. Ю., и соавт. (2020), которые разработали систему контроля состояния здоровья крупного рогатого скота на основании анализа их перемещения. Статистическая обработка результатов акселерометрии позволили авторам получать информацию состояния технологических групп коров. В данном случае была показана возможность популяционной оценки не только состояния здоровья животных, но и рисков его нарушения, в том числе и по причине влияния антропогенных факторов. Профессор Эленшлегер, А. А. (2003) констатировал в своей статье, что без всестороннего мониторинга состояния животных и интегрального анализа клинической ситуации, будет отмечаться снижение продуктивности всего стада, рождение слабого нежизнеспособного потомства с низкой адаптационной способностью в первые дни постнатального периода.

Особые риски, обусловленные техногенными загрязнителями, имеются на предприятиях аквакультуры, где сочетаются элементы естественно-природного и искусственного характера. Так, на примере контаминации ртутью воды из реки Урал, авторы (Соловых Г. Н., Осинкина Т. В., 2015), показали риски попадания этого элемента в ткани рыб, а затем и организм человека.

Существует большое количество групп экзотоксинов, которые в разной степени влияют на домашних и продуктивных животных:

- химические соединения, имеющие свойства металлов (полуметаллов) обладающие токсическими свойствами и сравнительно большой молекулярной массой (тяжелые металлы);
- токсические вещества, продуцируемые грибами, растениями или бактериями;
- фармакологические средства, используемые для профилактики и лечения животных;
- вещества, применяемые для питания, лечения и защиты растений.

В химическом отношении принято выделять токсины органической и неорганической природы.

Клиническое значение экзотоксинов неорганического, органического и синтетического происхождения

Патофизиологическая роль тяжелых металлов в возникновении и течении заболевания у человека и животных входит в число наиболее изучаемых вопросов. Накоплен значительный объём информации о роли тяжелых металлов. Так, например, Никифорова, Н. А. и соавт. (2024) проведя анализ литературы доказали важную роль техногенных факторов в возникновении пневмонии, а Васендина, М. В. (2024) в риске развития акушерской и перинатальной патологии.

При этом особое значение придается автором Теплая, Г. А. (2013) тяжёлым металлам, в группу которых, как известно, входят более 40 элементов молекулярная масса которых более 50 единиц, а в биологическом плане это вещества со сравнительно высоким уровнем токсичности и способностью к биоаккумуляции.

Из числа металлов и полуметаллов, наиболее широко в научной литературе отражены токсические свойства свинца и кадмия, а также ртути, так как

отравления именно этими веществами наиболее часто встречаются в животноводстве (Зининой, О. Т., 2001; Guitart, R. et al., 2010).

Ртуть по мнению ряда авторов Кармалиев, Р. С. (2017), Кузнецов, А. Ф. (2020) и Ананьев, Л. Ю. и соавт. (2022), является классическим токсикантом, который представляет опасность как для здоровья человека и животных, так и для окружающей среды, что делает ее насущной проблемой для всех государств.

Случаи отравления ртутью имеют древнюю историю. Из числа наиболее массовых, следует отметить отравление загрязнённым ртутью мясом дельфинов (гринды, традиционный продукт питания фарерцев), в результате которого в 1986-1987 годах на Фарерских островах беременных женщин у которых родилось 1022 ребенка с нейропсихологическими нарушениями Grandjean, P. et al. (1997). Помимо данного автора, многие исследователи указывают на то, что воздействие ртути ведет к изменениям в центральной нервной системе (нейропсихологические дисфункции, такие как дефицит памяти, когнитивных функций, зрительно-пространственный и двигательный дефицит), сердечно-сосудистой (аритмии и кардиомиопатии), репродуктивной, почечной и эндокринной системах.

Свинец сохраняет свою токсикологическую актуальность для свиней. Его аномальные концентрации преимущественно выявляют в зоне расположения заводов по производству металлов и лакокрасочных изделий, вдоль крупных автомобильных трасс. Основным органом-мишенью свинца является центральная нервная система. Но он так же негативно воздействует на другие структуры организма, ведущий его механизм токсического воздействия - денатурация ферментов и структурных белков. Из-за своей способности имитировать или конкурировать с кальцием, свинец препятствует миелинизации, как указывают в своих исследованиях Krigman, M. R. (1978), Waleed, S. Al Sukaiti et al. (2023) и целостности гематоэнцефалического барьера, поскольку он токсичен для незрелых астроцитов, которые также восприимчивы к свинцу. Кроме этого он влияет на проницаемость сосудов и препятствует образованию коллагена. Это вызывает кровоизлияние в мозг и отек при достаточно высоких концентрациях. Токсикодинамику свинца в своих работах подробно описывал Pentschew, A.

(1965). Окись и ацетат свинца в дозе 0,2-0,4 мг/кг живой массы - токсичны для телят младше 6 мес. Молодые и беременные животные наиболее чувствительны к отравлению свинцом. Установлено также Димитровым, С. и соавт. (1986), что при попадании в организм свинца, снижается (до минимума) устойчивость животных к инфекциям. При остром отравлении соединения свинца кумулируются в печени и почках, а при хроническом в костях. Свинец действует раздражающе и коррозивно на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. После его резорбции происходят изменения в эритроцитах (базофильная зернистость), кровеносных сосудах (эндартериит), всех звеньев нервной системы.

Уже длительное время сохраняется, но в последние годы актуализируется, проблема загрязнения среды обитания кадмием. Его источником являются предприятия по обогащению руды, металлургические и химические заводы, к такому выводу пришли ученые Фазлыева, А. С., Даукаев, Р. А., Каримов, Д. О. (2022). По мнению Ковалева, С. П. и соавт. (2021), в природу ежегодно попадает около 5000 т кадмия. По мнению Zang, Y. J. et al. (2024) хроническое пероральное воздействие этого токсиканта может нанести существенный вред здоровью, в частности нарушить состояние сердечно-сосудистой, мочевыделительной и костной систем. Уже давно известно, что ионы кадмия оказывают влияние на мембраны миоцитов, изменяя их проницаемость в отношении кальция, что ингибирует сократительную функцию мышц (Nasu, T., Koshihara, H., 1983).

Софронова, С. А. (2009), проводила исследования по выявлению токсического действия при сочетанном отравлении в течение месяца солями кадмия (1,5 мг/кг) и свинца (25,0 мг/кг). Выявлено, что комбинация этих элементов стала причиной взаимного усиления их токсичности с более выраженными, чем в отдельности, симптомами нарушения гомеостаза, в частности усиления проявления нарушения гематологического и биохимического профилей. При этом у овец и кроликов отмечено уменьшение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, увеличения аспартат- и аланинаминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Все эти изменения запускают каскад реактивных систем,

которые приводят к новым патогенетическим процессам и существенно увеличивают сроки до наступления выздоровления. Поэтому опасно не только токсическое воздействие тяжелых металлов, но и их комплекс, который становится опаснее, чем монометалл.

Согласно докладу Verny, P. et al., (2010) наиболее распространенные токсическими агентами органического происхождения являются токсичные растения и микотоксины, участвующие в отравлениях скота и птицы. Проблеме микотоксикозов посвящено сравнительно большое количество исследований, в которых их выделяют как наиболее распространенные причины кормового отравления. Среди таких авторов можно отметить Матросову, Л. Е. и соавт. (2021), которая отмечает, что в ряде районов республики Марий Эл загрязнение зерновых кормов микотоксинами составляет 100%. Коростелева, В. П. и Тарасова, Е. Ю. (2012) подтверждая актуальность поражения кормов грибами, акцентируют внимание на высокую опасность сочетаний разных видов микотоксинов.

Как отмечают многие авторы, например, Киселева, М. Г. и соавт. (2021), часть микотоксинов все-таки имеют географические, региональные особенности. Грибы, синтезирующие Т-2 токсин в регионах Среднего Поволжья, выделяются как наиболее частые контаминанты пищевой продукции и кормов. *Fusarium sporotrichioides* отнесён к числу доминантных видов *Fusarium* в Дальневосточном регионе, Центральной России и Западной Сибири. В странах с влажным климатом (Бразилия, Индия и др.) сравнительно часто выявляют токсические метаболиты грибов рода *Aspergillus* (афлатоксины), что в рамках международной торговли продовольственным и фуражным зерном представляет серьёзную проблему. К такому выводу пришли Kumar, A., et al., (2021). Кроме этого, в связи с изменениями климата, среднегодовая температура части регионов стала выше и микотоксикозы стали регистрироваться в регионах несвойственных для их типичного местонахождения.

Микотоксины по мнению Жуленко, В. Н., и соавт. (2004), Папуниди, К. Х. (2008), Иванов, А. В. и соавт. (2010) оказывают ряд неблагоприятных последствий для здоровья животных, даже в очень низких концентрациях, являются

причинами острого и хронического отравления людей и сельскохозяйственных животных. Несмотря на активные меры по профилактике микотоксикозов, актуальность данной проблемы постоянно растет. Только за десять лет с 2006 по 2016 года мировой экономический убыток от них возрос в 9 раз и составил в год 22 миллиарда долларов. При этом в РФ потери составили, согласно анализу, Поповой, С. А. и соавт. (2017) - 7 миллиардов рублей.

Микотоксины, как обобщают в своих трудах Симонова, Е. И., и соавт. (2020), Гнездилова, Л. А., и соавт. (2024), вызывают массовые вспышки заболеваний животных (у свиней – отёк легких, у лошадей – лейкоэнцефаломоляцию, охратоксикоз – у птиц и т.д.) и становятся причиной снижения качества, получаемой от них продукции. Поражение плесенью происходит по данным Тремасова, М. Я. и соавт. (1993) и Коростелевой, В. П. (2012) как в природных условиях, так и при хранении. Так, Mostrom, M. S. (2020) проведя системный анализ литературы, посвящённой факторам, способствующим развитию микотоксинов в кормах для жвачных животных в Северной Америке, отметили, что крупный рогатый скот менее чувствителен, чем моногастричные животные к токсическим метаболитам грибов. Однако, жвачные, занимая более широкую пищеварительную нишу, имеют больший спектр риска отравлений микотоксинами. При этом во время роста растений они поражаются грибами из родов *Fusarium*, *Aspergillus*, *Alternaria* и *Penicillium*, а в период хранения - *Penicillium* и *Aspergillus*.

Афлатоксины - это наиболее распространённые, приносящие большие убытки во всем мире микотоксины. Существуют различные формы афлатоксинов, и основными типами являются афлатоксин В₁ (который является основным вырабатываемым токсином), В₂, G₁ и G₂; сельскохозяйственные животные метаболизируют эти формы и превращают их в менее вредные афлатоксины М₁ и М₂, которые содержатся в молоке, мясе и других молочных продуктах. Кроме афлатоксинов выявлено 28 типов фумонизинов, которые классифицируются на четыре группы: фумонизин А, В, С. По мнению Escrivá, L., et al. (2015), фумонизин В₁ является наиболее распространенной и экономически важной (с

точки зрения потерь) формой, за ней следуют фумонизины В₂ и В₃. Грибы из родов *Aspergillus* и *Penicillium* синтезируют охратоксины (Wang et al., 2016). Выделяется три типа охратоксинов (А, В и С). По мнению Тремасовой, Л. М. и соавт. (2012), Матросовой, Л. Е. и соавт. (2021) охратоксин А входит в группу токсинов с большой распространенностью и наиболее ядовитых; охратоксины В и С имеют меньшую распространенность и токсичность. Wang, et al. (2016) указывает на способность охратоксина А проявлять свойства канцерогена, оказывать негативное влияние на печень, почки и иммунную систему, а у беременных и на развитие плода.

Из числа продуцентов токсинов наиболее широко распространены аскомицетовые грибы из рода *Fusarium* (преобладает *F. graminearum*), а из их метаболитов чаще всего встречается vomitоксин (дезоксиниваленол, ДОН). Объектом их поражения преимущественно являются пшеница, кукуруза и ячмень. В химическом отношении это (3 α ,7 α) - 3,7,15-тригидрокси-12,13-эпокситрихотец-9-ен-8-он водорастворимое полярное соединение, со сравнительно малой молекулярной массой. В региональном плане загрязнения этим токсином, наиболее широкое распространение имеет, согласно работам Седовой, И. Б. и соавт. (2021) в Южном и Северо-Кавказском федеральном округе.

Зеараленон является нестероидным эстрогенным микотоксином, продуцируемым несколькими видами *Fusarium*, но в основном *F. graminearum* и *F. culmorum*. Патулин является микотоксином, продуцируемым в основном видами *Penicillium* и *Aspergillus*, которые поражают плоды. Токсикокинетику и токсикодинамику подробно изучал Тремасов, М. Я. и соавт. (1993) и Тремасова, А. М. (2006).

Риск клинического проявления и степень выраженности симптомов отравления микотоксинами определяется количеством их проникновения или накопления в организме, физиологического состояния животных, в частности наличия патологий органов, участвующих в детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Учитывая, что фузариевые грибы способны поражать корма растительного происхождения, как во время вегетации, так и при хранении, то

риск отравления животных может иметь место во все сезоны года. При этом, как отмечают Семененко, М. П. и соавт. (2019), Гнездилова, Л. А. и соавт. (2024) следует учитывать, что наличие микотоксина в корме установленное физико-химическими и токсико-биологическими методами, не всегда подтверждается микологическим анализом. При этом выявление микотоксинов в концентрации ниже ПДК, как правило, не вызывает тревогу у специалистов, в то время как Мирошниченко П. В, и соавт. (2021) отмечают доклиническое количество микотоксинов, которое даже на таком уровне вызывает поражение печени, снижает резистентность, тормозит рост и развитие животного. В своей монографии Госманов, Р. Г. и соавт. (2023), объясняют это тем, что со временем хранения, часть грибов замещается плесневыми, однако споры могут находиться в корме еще длительное время. И допустимой может быть ситуация, когда корм подвергали обеззараживанию, но данная мера была недостаточной для данного вида гриба, что может спровоцировать заболевание.

В последнее время авторы научных работ все чаще стали отмечать, что растения могут метаболизировать соединения, продуцируемые растительными патогенами, в том числе микотоксины, в качестве механизма самозащиты. Растительные метаболиты микотоксинов называются маскированными микотоксинами. Растительные метаболиты были описаны автором Berthiller, et al., (2013) для некоторых общепринятых микотоксинов, включая микотоксины фузариум, ДОН, зеараленон, фумонизин, Т-2 и токсины *Aspergillus* и *Penicillium* патулин и охратокин А.

Особенно опасна, согласно работам Коростелевой, В. П. (2016), контаминация корма несколькими токсикантами. Отмечается, что с увеличением техногенного прессинга возрастает риск комбинации экзотоксинов, в частности присутствие нескольких микотоксинов, их комбинация с токсическими металлами, средствами защиты растений, соединениями, содержащими азот, диоксины, карбофураны и др. При этом часто наблюдается не только синергизм, но и появление новых патофизиологических явлений, поэтому изучение механизмов комбинированных отравлений, их лечение и профилактика, являются

приоритетными направлениями научного поиска. Вероятность синергетического действия микотоксинов с другими экотоксикантами чрезвычайно высокая и, к сожалению, недостаточно изучена, на это обращают внимание многие авторы: Тремасова, А. М. (2006), Герунов, Т. В. и соавт. (2022), Семёнов, Э. И., и соавт. (2023).

Таким образом, проблема контаминации кормов микотоксинами с соответствующим риском отравления, сохраняет свою актуальность, с тенденцией увеличения в отношении комбинированных микотоксикозов.

С увеличением интенсивности химизации сельского хозяйства возрастают риски отравления животных веществами, используемых в технологии выращивания растений, хранения кормов, обслуживании пастбищ и самих животных. Увеличение количества исследований, например, работы Стожко, Н. Ю. и соавт. (2023), Камоловой, З. М. (2024), посвящённых изучению вопросам токсикологии пестицидов, указывают на актуальность данной проблемы, это подтверждают научные статьи, диссертационные работы и поддержанные проекты Российского научного фонда. В зависимости от цели применения пестицидов в растениеводстве можно выделить согласно классификации Аргунова, М. Н. и соавт. (2005) несколько основных групп: средства для профилактики бактериальных (бактерициды), грибковых (фунгициды) болезней, для борьбы с клещами (акарициды), насекомыми (инсектициды), грызунами (родентициды), моллюсками (моллюскоциды) и сорняками (гербициды), а также для предпосадочной подготовки семенного материала (протравители, стимуляторы роста), предуборочного ускорения опадания листьев (дефолианты) и обезвоживания (десиканты).

В нашей стране картина токсикозов идентична сообщениям зарубежных ученых. Так, например, в 2022 году пестициды стали причиной массовой гибели животных на Ставрополье, как сообщило Северо-Кавказское межрегиональное управление Россельхознадзора. Или, например, Галстяном, Г. М. и соавт. (2020), отмечен случай отравления средствами борьбы с грызунами людей при потреблении масла, полученного из семян подсолнуха, обработанного

пестицидами. Авторами подчеркнуто, что суммарный эффект токсичности определяется не только дозой и переходом по пищевой цепи, но взаимодействием, которые происходят между всеми загрязняющими веществами и другими стрессорами в окружающей среде, то есть воздействия всех антропогенных загрязнителей.

В открытых источниках сети Internet регулярно встречаются сообщения о гибели животных в различных регионах Российской Федерации. Так, как сообщает зампред Комитета Совета Федерации по аграрно-продовольственной политике и природопользованию В. Лебедев, в Ставропольском крае весной 2023 погибли 1312 журавлей, 604 утки, 25 лебедей, в результате отравления ядохимикатами. Далее в обращении, он отмечает, что по закону сельхозпроизводители могут обрабатывать земли агрохимикатами, но только из утвержденного перечня госинформсистемы «Сатурн». Однако проверки показали, что некоторые используемые препараты в этот перечень не входили, другие применялись не по назначению. Кроме того, были нарушены правила использования пестицидов.

Так же в 2022 г., как пишет Общероссийская общественная организация содействия сохранению животного мира «Российское биологическое общество», в ряде областей Южной части России зафиксированы факты массовой гибели диких животных вследствие нарушения технологии обработки сельхозугодий родентицидами (преимущественно антикоагулянтами второго поколения), используемыми для уничтожения грызунов. Обнаружены факты массовой гибели диких животных в Ставропольском, Краснодарском краях, Орловской, Курской, Ростовской областях. Самая критическая ситуация была отмечена в Ставропольском крае, т.к. там проходят миграционные пути диких перелетных птиц. Причем в зависимости от вида животных и класса соединений, специфическая природа этих токсичных эффектов определяется тем, насколько хорошо они всасываются в организме животных, а затем разрушаются, выводятся или метаболизируются. Большинство проблем, связанных с экологическими последствиями широкомасштабного применения пестицидов, заключается в том,

что практически все они являются ксенобиотиками. Общеизвестно, что биокумулируются как сами пестициды, так и продукты их трансформации. А попав в окружающую среду, последовательно перемещаются по пищевым (трофическим) цепям.

Исследователи Герунова, Л. К., Бойко, Т. В. (2013) обращают внимание на отравление пестицидами и продуктами их распада, удобрениями и бытовыми отходами.

Все эти соединения являются частой причиной существенного экономического ущерба, который складывается из снижения продуктивности и гибели животных, затрат на лечение отравлений и постинтоксикационное восстановление, снижение или полной потерей воспроизводства поголовья, с высоким риском прерывания беременности и ослабления генетического потенциала стада. Существенную долю экономических потерь составляет снижение качества производимых продуктов питания, а также вынужденные затраты труда непроизводственного характера, т.е., затраты по уходу за больными животными.

Экотоксиканты опасны не только для диких, продуктивных животных, насекомых и растений, они наносят большую угрозу продовольственной безопасности всей страны, и могут быть причиной отравления человека. Например, данные предыдущих исследований Boudebbouz, A. et al. (2023) показали, что загрязнение молока тяжелыми металлами и остатками пестицидов, во всем мире происходит в основном в результате потребления животными загрязненной воды и корма. Большинство остатков пестицидов жирорастворимы в молоке, и могут влиять на здоровье человека, как отмечают El-Saeid, M. H., et al. (2021), даже в низких дозах. Некоторые пестициды и их остатки могут воздействовать на эндокринную систему и проявлять себя как эндокринные интоксиканты посредством немонотонных соотношений «доза-эффект» по Auxietre, T.-A. et al., (2014).

Кроме загрязнения кормов микотоксинами, ассоциированными несколькими грибами, зачастую авторы отмечают в своих работах смешанные

токсикозы, например, с тяжелыми металлами и пестицидами. Например, как отмечают Небытов, В. Г. (2017) и Хамидулина, Х. Х. (2020) в рамках современного растениеводства во всем мире, широко применяют средства подкормки, и защиты растений, что является обязательным компонентом интенсивных технологий, направленных на повышение волового производства и снижения заболеваемости высокопродуктивных сортов растений. Однако, при этом возрастает риск контаминации пестицидами кормов, а попадание их в открытые водоемы и подземные воды, создает риск расширения зоны загрязнения. Кроме того, как обращают внимание авторы Poppenga, R. H. et al. (2010), в сельской местности, где производятся продукты питания, находятся продуктивные и домашние животные, отмечается воздействие широкого спектра сельскохозяйственных химикатов, используемых в настоящее время, в том числе фармакологических средств, пестицидов и тяжелых металлов, которые могут входить в «рутинные» лекарственные средства, средства обработки животных.

Таим образом, в современных реалиях на фоне широкомасштабной контаминации токсинами внешней среды, очевидна необходимость иметь высокоинформативные критерии оценки уровня содержания экзотоксинов в продуктах питания животноводческого происхождения, с целью подтверждения безопасности питания человека. В научной литературе большое значение придается изучению путей контаминации токсикантов продукции, получаемых от сельскохозяйственных животных на разных этапах производства сырья, его переработки, транспортировки и хранения, с целью формирования открытости рисков загрязнения. Показано, что вредные вещества экзогенного происхождения могут попасть в организм животных с воздухом, через кожу, но в большинстве случаев отравления происходят через воду и/или корм, т.е. в животноводстве преобладает алиментарный путь отравления. Необходима экспертиза не только фактического уровня риска, но и путей загрязнения, анализ технологии растениеводства, контаминированности почвы – воды – растительных кормов – животных – продуктов питания. В литературных источниках акцентируется внимание на необходимость повышения эффективности сельского хозяйства и

систем производства продовольствия, чтобы они были не только прибыльные, но и сохраняющие природные ресурсы для будущих поколений.

Патогенетические механизмы влияния токсинов экзогенного происхождения на организм животных

Несмотря на очевидные научные достижения, экзогенные интоксикации (ЭИ) сохраняют свою актуальность, продолжают проявлять высокую летальность и являются одной из самых серьезных проблем в клинической токсикологии (Серикказы, А., (2013); Баховиддинова, З. М., Сахибова, М. Д., (2024)). Термины токсикант и яд взаимозаменяемы. Токсикант – это любое вещество, которые при контакте или попадании в организм (при проглатывании, вдыхании, кожном контакте или инъекции), нарушает нормальные биологические процессы и вызывает неблагоприятные последствия для здоровья животных. Интоксикация экзогенного происхождения - это патологическая реакция организма на проникновение в него токсинов из окружающей среды. В течение последних нескольких десятилетий, возросла обеспокоенность по поводу последствий долгосрочного воздействия малых доз токсикантов. Когда наблюдается накопление токсинов в организме, повышается риск нарушения состояния здоровья, вызванного вначале специфическим, но затем уже неспецифическим действием токсина, с соответствующим сбоем функций органов и систем организма.

Взаимодействие токсиканта с организмом на молекулярном уровне, приводящее к развитию токсического процесса и к повреждению молекулы (нарушению функций, жизнеспособности), называется механизмом токсического действия. При этом, характер патологических изменений в организме обусловлен химическим строением токсина, его дозой и путём контаминации.

Многоуровневая токсикодинамика требует столь же многоуровневого изучения его распределения и патофизиологического эффекта, который может проявляться в виде изменения формы и трофики клетки, апоптоза или гибели,

ускорения роста в следствии мутации (гентоксичность). Эти патологические явления отражаются на функциях органов, и по мнению ряда авторов Багаутдинова, Э. Г. и соавт. (2015), являются причиной развития различных заболеваний со сбоем работы отдельных систем и организма в целом, с созданием риска его гибели. Нарушение жизнедеятельности организма отражается на состоянии здоровья популяции, её репродукции, сбоя баланса биоценоза, устойчивости популяции к рискам смерти и демографическим кризисам.

Академиком РАН, проф. Лужниковым, Е. А. (2012) предложена классификация ядов по патофизиологическому воздействию токсина на организм, где экзогенную интоксикацию стимулируют такие токсины как углерода диоксид и водород, дыхательную недостаточность вызывают фосфорорганические и холинолитические соединения, реологические нарушения вызываются мышьяком, дихлорэтаном, а гемическая гипоксия – мышьяковистыми и азотсодержащими (нитраты) средствами, дефицит кислорода в тканях провоцируют многие тяжелые металлы, цианиды и др. Причем, по его мнению, разделение может быть и по ферментным нарушениям, например, те же ФОС действуют по типу конкурентного торможения с ферментами/субстратами организма. На основании вышеизложенного академик Лужников, Е. А. (2012) предлагает рассматривать отравление как химическую травму, а связанные с ней последствия – токсигенный эффект, который наиболее ярко проявляется на первой клинической стадии острой экзогенной интоксикации. Так, авторами выделяют следующие клинические стадии отравлений:

- токсигенная, где в процесс включаются естественные системы детоксикации;
- соматогенная- неспецифическая защитная реакция, которая возникает при удалении или разрушении экзотоксина. Так, например, в шоковом или коматозном состоянии происходит сбой распределения токсических веществ в организме с увеличением длительности их выведения.

В связи с тем, что на практике мы не можем провести четкую грань между клиническими стадиями, мы должны принимать корректирующие действия.

Основываясь на патохимической классификации ядов (по Покровскому, А. А., 1962), «рецепторах токсичности» и механизме прохождения веществ через мембраны, можно выделить несколько типов транспортировки всех веществ:

- I тип характерен для нейтральных молекул, основа механизма этого типа – диффузия;
- II тип предусматривает вовлечение структур, некоторых участков мембран, где молекула вещества свободно соединяется с мембраной и осциллирует;
- III тип связан с потреблением энергии;
- IV тип связан с диффузией через поры. Основа этого типа прохождения – диффузия и фильтрация.

Причем некоторые токсины изменяют течение вышеописанных процессов, и могут полностью блокировать натриевые каналы, избирательность их, или создавать даже искусственные каналы.

Выраженность цитотоксического эффекта ядов зависит от концентрации их свободных фракций в крови, а также от их доли связанной альбумином. В зависимости от путей введения, токсикокинетика, включая резорбцию яда, может весьма варьировать. При проникновении экзотоксинов респираторным путем, липофильные соединения сравнительно легко преодолевают барьерные структуры, но гидрофобные вещества оказывают влияние преимущественно местно, т.к. не могут преодолеть альвеолярно-капиллярной мембраны. При этом, согласно Jandacek, R. J., Tso, P. (2001), Хотимченко, С. А., и соавт. (2018), большая площадь поверхности респираторного тракта повышает риск аэрогенного отравления. Как было выше отмечено, в настоящее время актуализируются сочетанные риски интоксикации, обусловленные фоновыми природно-экологическими тенденциями и антропогенными механизмами. Примером подобной токсикологической ситуации может быть результат исследования патогенетической роли формальдегида в воздухе. Известно, что в окружающей среде наблюдается постоянная концентрация формальдегида, что наиболее актуально в регионах со сравнительно высоким уровнем развития

промышленности. Также во многих публикациях показано, что в закрытых помещениях, где находится большое количество людей (Малышева, А. Г., Калинина, Н. В., Юдин, С. М. (2022)), также отмечается увеличение уровня содержания в воздухе формальдегида. Отмеченное частично объясняется тем, что данное химическое соединение входит в число естественных метаболитов, образующихся в организме, поэтому небольшое его количество определяется в крови, но большая часть выводится с мочой. Были проведены исследования содержания формальдегида в воздухе открытых площадок и комнат в учебных заведениях в городе, расположенном в регионе со сравнительно высоким уровнем техногенного прессинга. Полученные результаты авторов Улановой, Т. С. и соавт. (2022) показали, что в закрытых помещениях, содержание данного химического соединения в несколько раз выше, и это различие значительно превосходит аналогичный показатель в экологически благополучных регионах. Таким образом, внешние факторы, в данном случае, техногенный уровень, усиливают токсикологические риски, снижают резистентность организма и повышают вероятность развития патологии. Последнее было подтверждено авторами указанных исследований на примере роста заболеваемости респираторного тракта.

Тулякова, Т. В., и соавт. (2022) в своем анализе, делает вывод, что алиментарный путь интоксикации входит в число основных причин отравления человека, где ведущим фактором является контаминация продуктов питания животноводческого происхождения. Данный вариант контаминации токсинами, характеризуется близкими по степени проникновения в организм гидрофильных и липофильных токсинов, всасывание которых начинается уже в ротовой полости. Вероятность перорального отравления зависит от скорости всасывания ядов, по мнению Пилат, Т. Л., и соавт. (2020), что в свою очередь определяется рядом факторов, например, наполненность желудочно-кишечного тракта и его структурно-функциональное состояние, состав рациона, в частности, наличие в нём веществ с сорбционной способностью, изменяющие распределение токсинов и ускоряющие их выведение (гликопротеины, клетчатка и др.). Помимо

системного токсического эффекта экзотоксины могут оказывать локальное влияние на механизмы пищеварения. Так Кузьмина, В. В. (2019), проведя анализ литературы, пришла к выводу, что в данном аспекте у рыб наиболее детально описано влияние кадмия, ртути, меди и цинка на пищеварительные гидролазы желудка и кишечника, что проявляется в снижении эффективности процессов метаболизма питательных веществ, что приводит не только к потере эффективности кормления, но и ослаблению иммунной системы и увеличения заболеваемости.

Таким образом, при решении проблемы алиментарных интоксикаций необходимо учитывать, не только системные эффекты, имеющие место после всасывания токсинов, но и локальные токсические поражения, патофизиологические нарушения, вызванные ими.

Проникновение токсинов через кожу, т.е., перкутанный путь отравления, актуален только в отношении жирорастворимых соединений, так как гидрофильные вещества не преодолевают кожный покров. Однако, в случае ослабления его барьерной функции, в частности нарушения целостности кожного покрова или уменьшения толщины эпидермиса, отмечают авторы Кондрашов, В. А., (2018), Vasseur, P., et al. (2021), повышается риск проникновения ядов в кровь.

Ряд авторов указывают на доминирующий путь, как в гуманной, так и в ветеринарной медицине - алиментарного пути отравления организма (Channaiah, L., 2014, Улитин, Д. А., 2023). Тарасова, Ю. И. (2024), проводя анализ механизмов распространения токсинов в окружающей среде, констатирует преобладание случаев контаминации через растения, которые произрастали на загрязнённой почве.

Помимо важного значения природы токсина, механизмов контаминации организма и его резорбции, важное значение на проявление токсикологического действия имеет депонирование, биотрансформация и экскреция. Ведущая роль в обезвреживании и выведении ядов и их метаболитов из организма, принадлежит желудочно-кишечному тракту, почкам, печени, легким и коже.

Так, рассматривая экзогенную интоксикацию на разных уровнях многие авторы: Черный, В. И., и соавт. (2007), Elamin, M.E.M.O., et al. (2024), и приходят к мнению, что практический интерес представляет симптоматика отравлений на организменном уровне, который является следствием каскада, включающего в себя сбой энергетики клеток, перекисидации их мембран и трансмембранного транспорта кальция, нарушения внутриклеточных процессов питания, синтеза белков и мотиваций деления. Токсигенным явлениям в организме, согласно Костюченко, А. Л. (2000), противостоит древнейшая в филогенетическом аспекте система биотрансформации и элиминации ксенобиотиков, представляющая собой интеграцию функций печени, почек и других органов, эффективность которых зависит от их функционального состояния и степени токсической агрессии.

Таким образом, проанализировав проблему обеспечения токсикологической безопасности в животноводстве, оценив влияние антропогенных и экологических факторов, можно сделать выводы что токсикоэкологическая оценка является неотъемлемой частью ведения сельского хозяйства, которая помогает не только оценивать риски, но и позволяет снизить уже существующие затраты, защитить здоровье животных от негативного воздействия патогенов и токсикантов, разработать фундаментальные основы ветеринарно-санитарного благополучия и новые подходы к ведению хозяйства, в том числе и регулируемые на законодательном уровне. Однако следует отметить, что при всех положительных тенденциях в сфере правового регулирования вопросов токсикологии и экологии, вести качественное органическое сельское хозяйство в условиях глобальных климатических изменений, прогрессирования техногенного прессинга на фоне промышленного развития и химизации сельского хозяйства, крайне сложно. При этом здоровье человека страдает как от непосредственного влияния негативных факторов внешней среды, так и опосредовано, при потреблении опасных продуктов, полученных из загрязнённых растений и от контаминированных животных. Как показал анализ литературы, в настоящее время, несмотря на все меры поддержки со стороны государства, национальных проектов и различных

исследований в области ветеринарии, антропогенное влияние до сих пор остается актуальной проблемой.

1.1.1.2 Общая характеристика токсинов эндогенного происхождения и их патогенетическое значение

Эндогенные факторы, к которым относятся временные или постоянные анатомо-физиологические, биохимические, гормональные и иммунологические особенности отдельного животного или их групп-аналогов, могут быть причиной и катализатором развития патологии, создать риск её развития (предрасположенность). По характеру патогенетического действия выделяют специфические и неспецифические факторы. Эффект действия первых активно изучается с позиции развития конкретных заболеваний. В рамках задач наших исследований по изучению роли эндогенных факторов в формировании постоянного (фонового) экзоэндогенного патогенетического профиля в организме большой интерес представляют неспецифические факторы, в частности, эндогенная интоксикация. Известно, что причиной повышения температуры тела, угнетения, ослабления аппетита и других общих симптомов, является накопление эндотоксинов, что наблюдается при многих заболеваниях и патологических состояниях, поэтому, как считает Меньшикова, С. В. и соавт. (2017), данное явление не требует уточнения и корректировки. Однако в настоящее время неуклонно растет количество исследований, уточняющих механизмы развития и патогенетическое значение эндотоксикоза. И, хотя иностранные авторы Trumbeckaite, S., Opalka, J. R., Neuhof, C. (2001), Steinhoff, H. J. (2002), пока уделяют больше внимания их роли в развитии воспаления, отечественные учёные расширяют спектр знаний клинического значения и методов выявления энтеротоксемии, например, Малахова, М. Я. (2000), Мусселиус, С. Г. (2008).

В традиционном понятии эндотоксин, по Бородину, Е. А., и соавт. (2003), это метаболит, вырабатываемый грамотрицательными бактериями. Но современный уровень знаний существенно расширил их арсенал, что даёт

основание для расширения понятия «эндогенные токсины» и проведения их классификации по происхождению и ориентации патофизиологического действия. В частности, можно выделить метаболиты, образующиеся в результате нарушения обмена веществ (мочевая кислота, креатинин, мочевины и др.), вещества стимулирующие воспалительные процессы (интерлейкины, токсины, вырабатываемые вирусами и бактериями), продукты нарушения функций или структуры мембран (свободные радикалы, гидроперекиси липидов и др.), а также часть ещё не известных веществ, разделяемых по молекулярной массе (низкой и средней массы). Наряду с этим следует признать, что указанные вещества всегда имеются в организме, но это не основание для констатации постоянного эндотоксикоза, т.к., в данном случае принципиальное значение имеет количество токсинов. Именно такое обоснование было высказано Беляковым, Н. А. (1991) – эндогенная интоксикация – это типовой патофизиологический процесс, клиническое проявление которого в виде самостоятельного синдрома наблюдается при уровне токсической агрессии, которую не сдерживают механизмы естественной детоксикации. Поэтому решающую роль в констатации синдрома эндогенной интоксикации принадлежит методам выявления уровня указанных токсических соединений. Высокая диагностическая ценность отмечена при определении уровня молекул средней массы (Кузминова, Е. В. и соавт. (2023)), альбумина (Пашина, Е. В., Золотавина, М. Л., (2014)), лейкоцитарных индексов (Джейнес, М. Ю. (2023)) и их сочетаний с морфологическими тестами (Гурова, С. В., Аксенова, В. М., (2022)). Диагностика синдрома эндогенной интоксикации является актуальной проблемой современной гуманной и ветеринарной медицины, поэтому она является предметом исследований многих ученых с соответствующей разработкой новых подходов. При этом, Барсукова, М. А. (2021) отмечает, что большое разнообразие токсических метаболитов, образующихся в организме, обуславливает столь же широкий спектр методов их визуализации, что в клинической практике создает проблемы, связанные со сложностью и высокой стоимостью их выполнения. Автор указывает, что в данном случае для решения проблемы, имеющей прикладной интерес,

представляют интегральные подходы, в частности отмечена высокая информативность определения уровня молекул средней массы в модификации, позволяющей определять пептиды низкомолекулярные и гликопротеиды. Но более высокий уровень интегрального анализа имеет место при использовании программного способа в диагностике. Так Белова, О. Ю., Кузнецов, Р. Н. (2010) предлагают применять трёхслойную нейросеть, имеющую прямое распространение и сигмоидальную функцию активизации, основанную на системе обучения предложенной Ливенбергом–Марквардтом. В результате авторы определили оптимальное количество используемых нейронов (до 25) и диапазон масштабирования выходных векторов, который: при величине от -0,5 до -1,0 указывал на наличие патологии, а от 0,5 до 1,0 – соответствовал здоровым пациентам. Однако, для нас данное исследование оказалось ценным в плане демонстрации авторами спектра неопределённости (от - 0,5 до 0,5) и наличия возможных ошибок при интерпретации результатов. Оказалось, что ложное заключение может возникнуть в ситуациях, когда в крови повышен уровень маркеров эндогенной интоксикации, но другие параметры указывают на то, что организм - здоров, или в случаях, когда используемые тесты интоксикации свидетельствуют об отсутствии синдрома эндотоксикоза, но клинический статус свидетельствует об обратном.

Однако, как отмечают Белова, О. Ю. и Кузнецов, Р. Н., (2010), в связи с большим разнообразием эндотоксинов, трудно определить наиболее токсикологически значимые, поэтому накапливается опыт интегральной оценки токсического профиля с помощью искусственного интеллекта, в частности, нейронных сетей. Так, Соломаха, А. А. и соавт. (2022), проведя математическую обработку комплексного обследования больных организмов, используя нейросетевое моделирование, показал сравнительно высокую информативность уровня таких показателей как мочевины, креатинина, билирубина и альбумина, что позволило обеспечить высокую достоверность выявления эндогенной интоксикации у больных с патологией почек на уровне 88,2 и 97,6%,

соответственно с наличием и отсутствием хронической почечной недостаточности.

Помимо трудностей в диагностике, широкий спектр токсинов эндогенного происхождения создаёт трудности, согласно Узбекову, М. Г. (2019), в интерпретации интегрального ответа организма, поэтому в настоящее время акцентируется внимание на следующие патогенетические механизмы: влияние бактериальных и вирусных токсинов с иммунодепрессивным, пирогенным и аллергическим действием, активизация свободнорадикального окисления с мембранодеструктивным эффектом, усиление процессов тканевого протеолиза с дисфункцией мембран и дистрофическим результатом. При этом, несмотря на полиэтиологичный характер эндотоксикоза в клиническом плане, согласно Меньшиковой, С. В., и соавт. (2017), можно выделить только несколько первичных механизмов его развития, в частности, сравнительно быстрое образование токсических продуктов воспаления и деструкции тканей наблюдается при пневмонии, перитоните, эрозивном гастрите и т.п., резорбция токсинов из локального очага (абсцессы, флегмоны и т.п.), накопление вредных метаболитов нарушенного обмена веществ при нарушении процессов пищеварения и функций печени, увеличение уровня бактериальных и вирусных токсинов при инфекциях и дисбактериозах.

Углубление знаний о роли эндогенной интоксикации позволяет выявить ряд новых её эффектов. Так, Лазаревич, Л. В., с соавт. (2021) выявили, что увеличение уровня молочной продуктивности коров сопровождается активацией обмена веществ, что в свою очередь повышает риск его сбоя с накоплением токсических метаболитов. Несмотря на то, что обычно данное явление не приводит к развитию патологий, авторы отмечают так же, что при этом наблюдается депрессия синтеза молока. Поэтому они предложили применение средств детоксикации для снижения, по сути «селекционно» обусловленных рисков снижения продуктивности, что и было подтверждено полученными ими результатами.

Автором Хлебусом, Н. К., (2022) отмечена важная роль эндогенной интоксикации, в патогенезе патологии печени у свиноматок, но при этом им

показана её зависимость от тяжести поражения печени, что указывает на участие эндотоксемии в едином патофизиологическом процессе в организме.

Группа исследователей Суслов, А. В., с соавт. (2019), проводя изучение состояния слизистой оболочки кишечника при энтерите выявили, что курс традиционной антибиотикотерапии вызвал изменение энтероцитов. При этом отмечено ослабление барьерной функции кишечника, что не только стало причиной всасывания токсинов энтерального происхождения, но и после завершения лечения желудочно-кишечный тракт стал постоянным источником эндотоксинов, актуальность которого снизилось только на 30 день от начала терапии.

Некоторые исследователи, например, Кузнецов, П. Л. (2013), Кузьминова, Е. В. и соавт. (2023) рассматривают эндогенную интоксикацию как этиологический фактор в контексте синдрома системного воспалительного ответа.

Таким образом, эндогенная интоксикация является важнейшим патофизиологическим явлением, не только определяющим течение заболевания, но и стимулятором его возникновения. Она оказывает «предрасполагающий эффект» и обуславливает участие его в формировании токсикологического профиля организма, который отражает его адаптивный и компенсаторный потенциал, но и определяет тяжесть течения заболевания и его исход, указывает на важное клиническое значение эндогенной интоксикации и на необходимость мониторинга уровня эндотоксемии. При этом очевидна проблема не только интегральной оценки эндотоксического статуса животных, но и состояние естественных механизмов детоксикации организма, т.к. их соотношение с выраженностью инициирующих процессов, определяет факт наличия и тяжесть синдрома эндогенной интоксикации.

Из представленного анализа литературы видно, что методы выявления синдрома эндогенной интоксикации можно условно разделить на:

- специфические, ориентированные на определение уровня конкретных токсических соединений;

- неспецифические направленные на определение группы токсических соединений.

Таким образом, анализ современного уровня знаний показал наличие спорных позиций в отношении обоснованности констатации синдрома эндогенной интоксикации, что обусловлено ситуациями «дежурного» подхода к постановке диагноза, на основании нескольких показателей, которые могут быть не актуальными в конкретном клиническом случае или недостаточно выражены для изменения общего состояния заболевшего организма. Поэтому очевидная необходимость многоуровневого обследования животных с учётом неблагоприятных факторов среды, их общего состояния, и функционального потенциала естественных механизмов детоксикации организма.

1.1.2 Современные меры популяционной профилактики и персональной терапии интоксикаций

Представленный выше краткий обзор внешней и внутренних факторов, создающий риск возникновения патологии, показал их многоликость химического строения и широкий спектр патогенетических механизмов. И, тем не менее, помимо специфических патологических явлений, все они вызывают возникновение ряда общих неспецифических патофизиологических типовых состояний, отражающих интегральную реакцию организма на их влияние. Наиболее актуальным типовым патологическим состоянием является интоксикация. Анализируя причины возникновения и некоторые механизмы развития экзогенной и эндогенной интоксикации, была показана необходимость постоянного контроля их уровня. При этом очевидно, что основной задачей является постоянный поиск новых знаний о структуре токсикантов и их клинического значения, и он направлен на нивелирование рисков интоксикации и повышение эффективности её устранения. Накоплен огромный объём теоретических и практических знаний. Разработано большое количество алгоритмов действий, направленных на снижение выраженности как внешней, так

и внутренней токсикологической агрессии. При этом все предлагаемые меры можно разделить на две группы, одна из которых ориентирована на снижение выраженности влияния токсинов среды обитания, а вторая группа включает в себя методы детоксикации организма.

Корректировка антропогенных факторов ориентирована не только на снижение силы влияния на организм животного, но и на нивелирование рисков алиментарной интоксикации человека, т.е., на обеспечение продовольственной безопасности, что является одной из основных проблем большинства стран мира. При этом, по мнению Kirwan, J., et al. (2013), принципиально важным является коллективный подход к решению данной проблемы, который подразумевает широкое обсуждение планируемых мер и контроль их выполнения. Авторы отмечают, что только в этом случае проводимая работа даст устойчивую тенденцию по снижению рисков загрязнения продуктов питания. Коллективный подход регулирования базируется на нормативно-правовой базе контроля хозяйственной деятельности проводимой внутри страны. Однако, как было показано выше антропогенные факторы имеют глобальный характер, поэтому их сдерживание должно быть ориентировано и на защиту внешних рисков, в частности, Полинская, М. В. (2021) отмечает важную роль таможенной службы. Бесспорное значение в решении проблемы загрязнения среды обитания животных, принадлежит оптимизации технологий сельского хозяйства (Никитиной, З. В., 2007). Отмеченные нами различные подходы к решению проблемы токсинов экзогенного происхождения, показали их разнообразие как в плане широты решаемых проблем, так и с позиции дифференциации токсикантов по происхождению. Поэтому необходим более детальный анализ существующей организационно-правовой тактики сдерживания прогрессирующего антропогенных факторов.

Необходимость уточнения подходов к персональной детоксикации организма также требует расширенного анализа, что, во-первых, обусловлено системной патофизиологической реакцией организма, когда локальный источник образования токсических веществ является причиной не только нарушения

функций отдельной группы клеток, но и увеличения уровня эндотоксинов в системе кровообращения (Пилат, Т. Л., 2020). Уже давно известно (Покровский, А. А., 1962), что в рамках патогенеза интоксикации происходят изменения на ферментативном уровне, что затрагивает все системы организма, что требует столь же многоуровневого подхода в детоксикации организма. Также, следует учесть, что основными средствами персональной детоксикации являются фармакологические препараты, многие из которых облают побочными эффектами. В случае экстренных клинических ситуаций, данное обстоятельство нивелируется жизненными показаниями, но при длительном их применении высока вероятность негативного влияния на организм, как отмечают Оспищев, А. В. и соавт., (2012); Власов, А. П. и соавт., (2010); Меньшикова, С. В. с соавт., (2017). При этом, необходима более расширенная информация о существующих способах и средствах биотрансформации, выведения токсических веществ с оценкой не только эффективности, но безвредности их применения.

Помимо указанного выше, следует отметить, что, несмотря на очевидную целесообразность, разделение мер борьбы с интоксикациями на организационно-правовые и индивидуальную детоксикацию, следует признать их взаимозависимость. Так, Кашин, А. С. (2001) в своих исследованиях показал влияние антропогенных факторов на уровень заболеваемости, эпизоотическую ситуацию, что, в частности, объясняется токсическими эффектами среды обитания. Prakasam, A., et al. (2001) представлял результаты исследований о влиянии экзотоксинов (пестициды) на уровень маркеров эндогенной интоксикации, таких как продукты перекисных процессов на мембранах, системы антиоксидантной системы и т.п. Поэтому основным требованием методических подходов к решению проблемы интоксикаций организма, является их комплексность, что и стало основанием для проведения анализа современного уровня вариантов профилактики и терапии интоксикаций с двух ключевых позиций – организационно-правовые инструменты и методы персональной детоксикации.

1.1.2.1 Организационно-правовые аспекты коррекции влияния токсинов экзогенного происхождения

Основным регулятором проблемы охраны среды обитания человека, животных и растений, как отмечают в своих работах Мельников, Д. Д., Забурдин, С. Д., Раковская, Е. Г., (2020) является Организация Объединенных Наций, которая разработала программу по окружающей среде (ЮНЕП), целью которой является защита, улучшение и сохранение экологической безопасности. При этом активно ведётся работа по вовлечению в работу большого количество стран, что позволяет реально выполнять программы в глобальном масштабе. Так, активно воплощаются проекты ЮНЕП по борьбе с загрязнением окружающей среды веществами, образующимися на промышленных предприятиях. В частности, Русак, О. Н., (2019) пишет, что некоторые вопросы по регулированию токсических выбросов, решаются на законодательном уровне, внедряются механизмы наказания за нарушение международных соглашений. Ещё одним механизмом международного сотрудничества, согласно Гоголевой, Т. Н., и соавт. (2024), под эгидой ООН является экономическая мотивация стран разрабатывать и внедрять экологически безопасные технологии.

В данном направлении авторы Арутюнян, Р. Э., Карапетян, М. Г. (2022) видят активную работу и в России, где также разрабатываются правовые и нормативные акты мониторинга токсикологической обстановки и наказания за нарушение международных требований защиты окружающей среды, внедряются организационные и экономические рычаги коррекции производственной деятельности в сельском хозяйстве и промышленности, а также механизмы мотивации экологоориентированной модернизации технологий и повышения производительности труда.

Россия имеет богатый опыт решения токсикоэкологических проблем, однако на протяжении многих лет она остается одной из главных и «труднорешаемых» задач. При этом следует отметить, что имеется тенденция на сокращение площадей, загрязненных пестицидами сельскохозяйственных угодий,

по причине уменьшения объёма их использования. Так в 2020 г. в Российской Федерации всего было обработано 101 522,12 тыс. га, что на 13,3% меньше, чем в 2019 году.

Для Российской Федерации продовольственная безопасность, по мнению таких авторов как Kirwan, J., et al. (2013), Литвинова, А. В. и соавт. (2019), Полинская, М. В. (2021), Бутова, Т. Г. (2021), является основным компонентом национальной безопасности. Учитывая нестабильную ситуацию мирового рынка продовольствия, в нашей стране принят ряд мер по снижению риска дефицита продуктов питания населения, что является необходимым условием независимости страны, её экономического и социального развития.

При этом очевидно, по мнению Тельцова, Л. П. (2004), что увеличение продуктов животноводства определяется переходом на цифровое ведение хозяйства, внедрением современных технологий содержания и кормления животных, мероприятий по борьбе с болезнями, а также знанием и использованием законов биологии развития. В последние годы многие ученые, в том числе Федоренко, В. Ф. (2019) и Коротких, Ю. С. (2021), отмечают, что для снижения себестоимости и повышения рентабельности агропромышленного сектора экономики, а также для достижения стабильного обеспечения населения страны продуктами питания и развития экспортного потенциала сельского хозяйства, необходимо активно использовать цифровые технологии. Среди таких прорывных технологий, авторы Лемешко, Т. Б. (2021) и Гусев, Н. С. (2021) приводит: агроробототехнику, искусственный интеллект, цифровых двойников, BigData, интернет вещей, блокчейн, ГИС и др. Цифровые технологии, в том числе и возможности искусственного интеллекта, активно интегрируются во все сегменты сельского хозяйства. Цифровизация сельскохозяйственного производства повышает эффективность технологических процессов с соответствующим увеличением урожайности растений и продуктивности животных, параметров качества получаемой продукции, эффективности её переработки и реализации. Помимо этого, внедрение искусственного интеллекта

помогает решить проблему дефицита кадров, логистики, что особенно актуально для удаленных и труднодоступных регионов РФ.

С помощью программного обеспечения (ПО) уже сейчас есть возможность дистанционно определять состояние земельного покрова, растений, оценивать по изображениям заболевания растений и недостаток микроэлементов и макроэлементов. Так, существует программа Weedscout - проводит идентификацию сорной травы, есть «Навигатор полей» - с этой программой решается вопрос параллельного вождения и точного внесения пестицидов и удобрений, оператору лишь стоит указать площадь охвата. Кроме этого, в приложение можно загружать свои карты в формате .shp .kml, для реализации точного земледелия. Широко используется программа Агробаза (Agrobaze), которая является своеобразным атласом по вредителям и сорнякам. К тому же, для каждого вредоносного растения есть краткая информация и специализированные методы борьбы с ним. Программа указывает название препарата и по шкале-оценке, его эффективность. Многие агрономы используют ПО «Agrio - Умное сельское хозяйство» и Yara CheckIT, по сути это справочники по удобрениям, макро-, мезо- и микроэлементам питания, симптомам недостатка элементов в различных культурных растениях. В данном ПО разработчики учли слабые возможности интернета в сельской местности. Его аналог, приложение от известной компании УРАЛХИМ позволяет рассчитывать потребности элементов питания под конкретные культуры, исходя из желаемой урожайности.

Федеральная программа «Стабилизация и развитие агропромышленного производства Российской Федерации на 1996–2000 годы» (принята в 1996 г.) юридически закрепила стратегическое значение продовольственной безопасности страны, а позднее в 2006 г. был принят проект «Развитие АПК» и закон о развитии сельского хозяйства, в 2010 г. Доктрины продовольственной безопасности. Важными нормативно-правовыми документами, регулирующими экологическую безопасность, являются принятая в 2002 году экологическая Доктрина, которая разработана на основе статей Конституции России,

федеральных законов и постановлений, в том числе договоров между РФ и другими странами.

Важной вехой перевода хозяйства на современные технологии сельскохозяйственного производства является принятая в 2022 году стратегия развития органического сельскохозяйственного производства в России до 2030 года, согласно которой валовое производство органической продукции должно достигать 150 млрд. рублей, а среднее её потребление в год превышать 1000 рублей (в 2030 г.). В своей речи на 24-й выставке «Золотая осень - 2022», замминистр Министерства сельского хозяйства Российской Федерации М. И. Увайдов отметил, что «зеленое» производство в нашей стране — это современный и высокотехнологичный сектор сельского хозяйства, целью которого является защита окружающей среды и обеспечение стабильного производства безопасных продуктов питания.

Ученым Gomiero, T. (2021) неоднократно было доказано, что органическое сельское хозяйство улучшает состав почвы и уменьшает деградацию почв, увеличивает рост дикорастущих и культурных растений. Органическая пища не содержит остатков пестицидов и, как правило, содержит значительно более ценные питательные соединения, менее загрязнена микотоксинами, и не содержит высокого уровня тяжелых металлов.

Актуальность безопасности продуктов питания подтверждается тем, что эта проблема неоднократно рассматривалась в Правительстве, в частности, по его распоряжению принята и реализуется стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности, закон «Об органической продукции», а также внесены соответствующие изменения в ряд законодательных актов.

Положения о развитии производства экологически чистой продукции вошли в программу «Развитие сельского хозяйства, производства пищевых продуктов и инфраструктуры агропродовольственного рынка» (код стратегической цели 2.13). Всего на территории России выделяют 12 экономических районов (Калининградский, Центральный, Центрально-Черноземный, Северо-Западный, Поволжский, Северо-Кавказский, Северный, Волго-Вятский, Уральский,

Восточно-Сибирский, Западно-Сибирский и Дальневосточный). В каждом из этих регионов систематически проводится мониторинг и разрабатываются новые пакеты документов по созданию устойчивого благополучия граждан, проживающих на данной территории. На месте внедряются технологии органического сельского хозяйства и формируется культура потребления экологически чистых продуктов питания. Например, согласно данным сайта Министерства экономического развития РФ, в Псковской области на основе федеральной стратегии разработана региональная стратегия социально-экономического развития до 2035 года. Анализ выполнения которой авторами Никитиной, З. В. (2007), Никоновым, Н. А., Дибировой, Х. А. (2023) показал, что формирование экологически ориентированного роста экономики региона, в частности модернизация промышленных технологий, способствует минимизации загрязнения внешней среды.

Центрально-Чернозёмный регион, согласно анализу работ Крупко, А. Э., (2020), подвергается серьезным токсическим воздействиям. Для района характерна высокая антропогенная, и к тому же нерациональная нагрузка на природные геосистемы, что вызывает постоянное ухудшение токсико-экологической обстановки.

К числу основных источников загрязнения среды жизни человека, в регионах со сравнительно высоким уровнем развития промышленности, по мнению Цаликова, Р. Х. и соавт. (2009), относятся энергетика, добыча газа, угля и нефти и их переработка, металлургия и машиностроение.

По информации Минприроды о степени загрязнения в разных регионах страны в 2019 году отмечено, что в Приморском крае имеет место санитарно-токсикологическая ситуация, которая проявляется в сравнительно высокой доле загрязнённых почв (48,1%). Также сложная экологическая ситуация выявлена в Новгородской (32,8%), Кировской (24,4%) и Свердловской (20,3%) областях, а также в республике Северная Осетия (23,2%). Помимо этого, многие ученые Осипов, А. В., и соавт. (2021), Сарыева, О., и соавт. (2024) отмечают негативную тенденцию по влиянию человека на почвенные покровы. Известно, что

современные технологии возделывания культур невозможны без внесения удобрений, а значит, по мнению Пивоварова, Е. Г., (2005), Депутатова, К. В., Григорович, Л. М. (2022), Улимбашева, А. М., Занилова, А. Х. (2022), Лешкенова, А. М., и соавт. (2022), применение их может быть достигнуто лишь при учете содержания в почвах подвижных форм микроэлементов и интегральным показателям: методы определения «дыхания почвы», по интенсивности выделения CO_2 , нитрификационной способности, азотфиксирующей и целлюлозоразлагающей активности.

1.1.2.2 Методы детоксикационной терапии

На данное время накоплен большой пласт знаний по лечению и профилактике органопатологий при интоксикациях разного типа. Например, выявленное Оспищевым, А. В. и соавт. (2013), увеличение частоты случаев проявления токсических эффектов подпороговых концентраций антропогенных экотоксикантов в ряде регионов РФ с напряженной эколого-антропогенной обстановкой, которые авторы наблюдали в системе «мать – плацента – плод – новорожденный» в виде увеличения частоты случаев хронической плацентарной недостаточности и сбоя органогенеза у плода на плод. Анализ полученных результатов показал, что фактический уровень антропогенного прессинга обуславливает накопление токсических соединений в биологических объектах пищевой цепи (биоаккумуляция), и формирует принципиально новый уровень риска интоксикации, для нивелирования которой, недостаточно адаптационных механизмов организма. К сожалению данная тенденция, как отмечают авторы Бузлама, В. С. и соавт. (2000), Кашин, А. С. (2001), имеет линейный рост.

Таким образом, в основе токсической безопасности питания населения лежит необходимость защиты биогеохимической пищевой цепи в системе «почва-кормовое растение-животное-продукты животного происхождения», что также является целью коррекции технологий сельского хозяйства с целью снижения риска загрязнения отмеченной функциональной цепи производства продуктов

питания. Именно в данном направлении ориентированы меры, предусмотренные «Доктриной продовольственной безопасности» (2020), которая также позволяет конкретизировать задачи научных и практических специалистов сельского хозяйства. При этом одной из основных задач их деятельности является использование современных и разработка новых средств агрохимии, технологий кормопроизводства и животноводства, снижение риска контаминации почв, растений и кормов, а также ограничение подвижности экзогенных токсинов от почвы до организма животных. Так с целью ограничения перемещения ксенобиотиков, в рамках производства кормов, широко применяются такие «агроприёмы» как: снижение кислотности почвы (известкование) и усиление антагонистических механизмов для нейтрализации или «выталкивания» тяжелых металлов, используя при этом адресное внесение минеральных удобрений в выбранных на основании анализа почв и растений.

Помимо искусственно созданного антропогенного прессинга имеются естественные причины формирующие риски алиментарной интоксикации, речь идет об «эндемических зонах» в которых токсический профиль кормов обусловлен региональной особенностью состава почвы. Очевидно, что в хозяйствах этих регионов применяются средства детоксикации на постоянной основе в профилактических дозах. Например, отравление фтором у людей, по мнению Рослой, Н. А. с соавт. (2012), Самаркиной, А. Н. (2017), в частности флюороз, встречается у работников, занятых на производстве алюминия. Такие предприятия загрязняют окружающую среду фтором и формируют очаги флюороза на прилегающих территориях, так же отмечает в своей работе Скачкова, А. В. и соавт. (2012) (Республика Мордовия, Республика Хакасия). Поэтому для профилактики флюороза продуктивных животных регулярно используют комплексные смеси с кальцием и магнием. С лечебно-профилактической целью крупному рогатому скоту на откорме рекомендуют давать антидотную минеральную смесь следующего состава (в %): мел - 75, сернокислый алюминий - 15, сернокислый магний - 7, сернокислый цинк - 2,5, калий йодид - 0,25, аскорбиновая кислота фармакопейная - 0,25. Смесь дают

вместе с концентрированными кормами один раз в день в дозах на одно животное: в возрасте 2 - 4 мес. – 5 - 42 г; 4 - 8 мес. - 5 – 2; 8 - 12 мес. – 10 – 25; 12 - 24 мес. – 15 – 45; 24 мес. и старше – 30 - 60 г. С профилактической целью автор Данилевский, В. М. (1983), рекомендует использовать данную смесь в течение всего периода откорма, для лечения - до клинического выздоровления.

Многими авторами доказана роль естественной детоксикации организма. Так, в организме человека и животных существует целый ряд систем, позволяющих снижать интоксикацию. Основной орган, обеспечивающий детоксикационную функцию, является печень. Её возможность биотрансформации токсинов многогранна. Но главная ее функция - окисление ксенобиотиков на цитохроме Р-450. Кроме этого, в результате биотрансформации токсинов могут образовываться новые промежуточные или «реактивные метаболиты». Например, они могут окислять или образовывать связи (ковалентные) с нуклеофилами, что в обоих случаях вызывает нарушение на молекулярном уровне и, в результате, как отмечает Куценко, С. А. (2003), происходит изменение функций макромолекулы, в частности, теряются токсические свойства. Так, гидролитическое отщепление иона фтора от молекул боевых отравляющих химических веществ (зарин, зоман и др.), приводит к потере ими нервнопаралитического действия, т.к., они уже не могут угнетать активность ацетилхолинэстеразы. Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации, обозначается как «метаболическая детоксикация» или естественный механизм детоксикации. Кроме печени, большое количество токсических веществ выводится из организма через легкие (летучие яды) или желудочно-кишечный тракт. Активное участие в элиминации токсинов иммунная система за счет гуморальных факторов (иммуноглобулинов), которые связывают и выводят накопившиеся соединения и фагоцитарных факторов (макрофаги и нейтрофилы), которые захватывают и уничтожают многие виды токсинов. Так в своей статье авторы Rosowski, E. E. и соавт. (2018), описывают механизм персистенции, когда макрофаги образуют плотные скопления вокруг спор, создавая защитную нишу для выживания грибов *A. fumigatus*. Макрофаги

оказывают эти защитные эффекты, подавляя прорастание грибов, тем самым привлекая нейтрофилы для опосредованного уничтожения.

Кроме вышеперечисленных систем, немаловажную роль в естественной детоксикации играют кожа, потовые железы, а также метаболические биохимические циклы (цикл Кребса, цикл лимонной и других органических кислот и некоторые другие). Тем не менее, выведение токсинов экзогенного происхождения из организма, это сложный многоуровневый процесс, который в клинической практике воспроизводится в системах гемосорбции, плазмофореза, гемодиализа и т.п. Однако в ветеринарной практике эти методы малодоступны и экономически затратны. Поэтому применение средств антидотной или детоксикационной терапии более приемлемый вариант в ветеринарии. Так, например, макромолекулы веществ фульвокислоты, богатые карбоксильными и фенольными гидроксильными группами, способны к созданию комплекса с ионами металлов для снижения осмотического давления в кишечнике и химической стимуляции Mg^{2+} и SO_4^{2-} ионов в кишечном тракте, тем самым играя вспомогательную роль в купировании диареи, как установил Akaichi, A. et al. (2022). А добавление субстанций направленных на снижение органной патологии ускоряет процесс выздоровления. Эти данные так же согласуются с исследованиями Бабкина, В. А. и соавт. (2015) и Понамарева, В. С. и соавт. (2022), которые выделяют биологически активные вещества типа расторопши и лиственницы, как наиболее перспективные. Оба варианта растительных полифенолов обладают выраженным гепатопротективным действием с доказанным влиянием на механизмы биотрансформации авторами Доркиной, Е. Г. и соавт. (2006) и Kurdyukov, Y. Y. (2023). Суханова, Д. С. (2012) проводя обзор лекарственных препаратов оказывающих позитивное действие на печень, акцентирует внимание на высокой эффективности продуктов, полученных из расторопши. Известно, что дигидрокверцетин помимо выраженного влияния на печень, нормализует функции почек как считает Vargas, F., et al. (2018), что так же необходимо для активации системы биотрансформации и механизмов выведения токсических веществ. Кушеева, Ч. Б. (2013) проводя курсы дачи 5% раствора

лиственницы сибирской (4 мл/кг массы тела животного) выявил выраженное ростостимулирующее действие данного средства, в основе которого лежит улучшение гематологического, биохимического и иммунного профиля крови.

При этом детоксикация у полигастричных животных имеет свои особенности. Анализ литературы показал, что все средства, используемые для нормализации работы рубца, можно разделить на несколько групп по основному механизму действия. Так, по мнению Несчисляева, В. А. и соавт. (2015), широко применяются пре- и пробиотики. Особое внимание привлекают комбинации минеральных сорбентов и пробиотиков, что существенно расширяет спектр решаемых проблем, обеспечивает выведение токсинов из полости желудочно-кишечного тракта, формирует оптимальные условия для проявления действия симбионтной микрофлоры (Суханова, Д. С., 2012, Рубио, В. В., Нисталь, П. М., 2015). Хотя при этом очевиден вопрос о жизнеспособности пробиотической микрофлоры, как в процессе технологических манипуляций с минералами, так и в течении дальнейшего хранения. Также необходимо учитывать, что препараты содержащие микроорганизмы, требуют соответствующих условий хранения. Сравнительно широко используются средства корректирующие кислотность содержимого рубца, в частности бикарбонат натрия, пропионат натрия, оксид магния и другие. Однако, не все формы патологии рубца сопровождаются увеличением кислотности, сравнительно часто встречается синдром биохимической недостаточности или алкалоз, поэтому необходимо соединение универсального фармакологического эффекта. В этом плане интерес представляют средства, формирующие оптимальные условия для жизнедеятельности микрофлоры рубца и происходящих в его полости процессов пищеварения.

В зависимости от интенсивности контаминации организма токсинами выделяют случаи острого и хронического отравления, что определяет характер проводимых лечебных мероприятий. Однако значительно больший экономический ущерб наносят не острые, а хронические отравления, которые не создают угрозу жизни животных, но существенно снижают интенсивность их

роста и развития, с последующим ослаблением генетического потенциала продуктивности, уменьшают резистентность с соответствующим увеличением заболеваемости и снижением продуктивности стада. При этом, острые случаи отравления, как правило, обусловлены преднамеренным или непреднамеренным внесением токсинов в корма, воду или в воздух, в то время как хроническая контаминация токсинами организма животных, обусловлена деятельностью промышленных предприятий, химизацией растениеводства, химическим составом конструкций животноводческих помещений и другими факторами, постоянно действующими и, которые в большинстве случаев, невозможно исключить. Так, в медицинской практике, в случаях острого отравления, проводят методы активизации естественных механизмов детоксикации организма, искусственной детоксикации (интра- и экстракорпоральные методы) и антидотной интоксикации. В ветеринарной практике преимущественно используются методы усиления естественных механизмов детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника) и антидототерапии (энтеросорбенты, унитиол, метиленовый синий и др.). Например, кормовые добавки, БАДы, обладающие детоксикационными свойствами при их потреблении животными, могут метаболизировать токсины или образовывать комплексы с ними в полости кишечника с последующим выведением их из организма в составе фекалий. В результате они исключают или ограничивают поступление токсинов в кровь, т.е., проявляется детоксицирующий эффект. Наличие у используемых средств фиксирующего или метаболизирующего действия зависит от их состава. При наличии в составе сорбента, наблюдается связывание токсинов на его поверхности (адсорбция), но при наличии, например, пробиотических микроорганизмов или микробных ферментов, имеет место разрушение или трансформирование вредных веществ. Например, для снижения рисков, обусловленных содержанием в кормах микотоксинов, во многих странах, используют кормовые добавки с наличием у них доказанной способности подавлять образование и всасывание, изменяющих механизм действия и ускоряющие выведение из организма токсических метаболитов грибов (Европейская комиссия, 2009).

При этом следует помнить, что постоянная функциональная стимуляция требует повышенных затрат энергии и субстратов, что может стать причиной развития вторичного дефицита энергии и биологически активных веществ. Детоксикация в виде периодических курсов оказывает меньшую функциональную нагрузку на организм. Однако, в интервалы между курсами происходит его контаминация токсинами, с соответствующими токсикологическими эффектами и функциональной перегрузкой физиологических антитоксических механизмов.

Независимо от выбранной тактики детоксикации, основными средствами её проведения являются энтеросорбенты. Выраженными энтеросорбирующими свойствами обладают корма, поэтому постоянно действующий сорбционный фон в желудочно-кишечном тракте можно создать, модулируя состав рациона. Например, увеличивая долю ячменя или овса, но уменьшая при этом количество пшеницы или зерна бобовых, можно увеличить сорбционный потенциал зерносмеси. Однако, более эффективным является применение специализированных фармакологических средств и кормовых добавок с высокой сорбционной активностью (ёмкостью). Такими препаратами как утверждают многие авторы Семененко, М. П. и соавт. (2010, 2021), Тремасова, Л. М. и соавт. (2012), Матросова, Л. Е., и соавт. (2021), Богрова, Е. А. и соавт. (2022) могут быть сорбенты. В обзоре литературы, подготовленном Di Gregorio, M. C. et al. (2014) показано, что эффективность адсорбции определяется химическими и физическими свойствами как сорбента, так и микотоксинов (Йылдырым, Е. А., и соавт., 2021). Отмечено, что в животноводстве наиболее широко применяются бентониты, диатомит, цеолиты, алюмосиликаты и др. Сорбенты в зависимости от природы происхождения делят на минеральные, органические или синтетические соединения, обладающие свойством связывать токсины любого происхождения путем образования стабильных комплексов за счёт различных видов химической связи (гидрофобные, водородные, электростатические и координационные). Образующиеся соединения устойчивы в органических средах, они не разрушаются в кишечнике животного и выводятся с калом, что исключает проникновение их в кровеносную систему. Это позволяет деконтаминировать

полость и содержимое желудочно-кишечного тракта. Как отмечают многие авторы, наиболее важным свойством детоксикантов энтерального назначения является сохранение способности образовывать прочные комбинации с токсинами при различных значениях кислотности, которые имеют место в желудочно-кишечном тракте. Это свойство зависит от многих параметров используемого средства, таких как уровень, полярность и распределение электрического заряда, характеристики структурной решётки, в частности: размера и форм пор.

На данное время сформулировано много классификаций сорбентов, которые представлены в виде разных лекарственных форм, по химической структуре, по селективности и т.д. Так, по механизму сорбции профессор Беляков, Н. А. (1991), выделял следующие виды сорбентов:

- абсорбенты;
- адсорбенты;
- ионообменные продукты;
- сорбенты с каталитическими свойствами,
- сорбенты с комбинацией нескольких механизмов взаимодействия.

Согласно Государственной фармакопее РФ XIV Общая фармакопейная статья. Определение адсорбционной активности энтеросорбентов (ОФС.1.2.3.0021.15) по химической структуре выделяют следующие группы энтеросорбентов:

1. Углеродные – сорбенты созданные на основе углерода (активированный уголь). Их особенностью является наличие пор широко спектра по размерам, хотя этим соединениям присуща и сравнительно большая вариабельность структурной решётки в зависимости от используемого сырья. Например, в углях, полученных из древесины преобладают макропоры, в то время как при использовании в качестве сырья скорлупы кокоса основную долю составляют микропоры.

2. Кремнийсодержащие:

- энтеросорбенты на основе кремния диоксида, которые состоят из непористых, почти сферических частиц, но за счет физико-химического

взаимодействия со временем они объединяются в агрегаты размером от 100 до 200 нм;

- гидрогели и ксерогели метилкремниевой кислоты, характеризующиеся пространственно-сшитой глобулярной пористой структурой с глобулами размером от 7 до 15 нм, которые соединяются между собой с образованием пор радиусом более 100 нм. Данная пористая структура позволяет сорбировать вещества с молекулярной массой от 70 до 1000 дальтон (Д), например, холестерин, билирубин, мочевины, молекулы средней массы и др.;

- смектит диоктаэдрический имеет слоистую структуру с зазором между пластинами 1-2 нм, что исключает сорбцию клеток (бактерий), средних и больших молекул. Однако, при этом происходит фиксация витаминов, аминокислот, микроэлементов и других питательных и биологически активных веществ, что исключает применение энтеросорбентов из данной группы для длительного применения с целью профилактики кормовых отравлений и ограничивает их использование только для оперативной дезинтоксикации;

- магнезия алюмосиликат гидрат коллоидный (аттапульгит). Частицы представляют собой агломераты с размером от 60 до 610 нм;

3. Органические энтеросорбенты природного происхождения (лигнин, пищевые волокна), особенность которых является размер пор в пределах 0,01 - 0,25 мм;

4. Сорбенты с сочетанием механизмов действия (комбинированные) – препараты в состав которых входят разные по химической структуре сорбенты.

Среди минеральных вяжущих наиболее изучены алюмосиликаты (глины), к которым относятся соединения кремния (филлосиликаты) и силикаты. Филлосиликаты (бентониты, монтмориллониты, вермикулит) – сорбенты, которые могут фиксировать токсины как на своей поверхности, так и в межслойном пространстве. Цеолиты, входят в состав тектосиликатов и их особенностью является то, что их сорбционное действие обусловлено сочетанием ионообменных процессов и эффекта молекулярного сита. В результате эти соединения обладают сравнительно большой поверхностью сорбции, а также

выражен высокий уровень дифференциальной адсорбции веществ разного размера, формы и заряда. Эффективными сорбентами афлатоксинов, но, как правило, менее эффективными в связывании фумонизина, зеараленона и охратоксина, по мнению Altomare, С. (2021) являются, гидратированный алюмосиликат натрия кальция и бентонит. При этом возрастает их сорбционная активность в отношении питательных и биологически активных веществ, находящихся в полости кишечника. Наиболее часто наблюдается снижение биодоступности витаминов и микроэлементов. Поэтому важным элементом для оценки пригодности использования сорбентов, является средство адсорбента к витаминам, минералам и другим питательным веществам.

Несмотря на положительные и отрицательные стороны каждой группы сорбентов, все больше ученых отмечают о необходимости создания комплексов сорбентов, что значительно увеличит спектр детоксикации токсинов. Особенно комбинация неорганических и органических адсорбентов может быть нужна при так называемом ассоциированном загрязнении кормов.

Например, одновременное загрязнение корма микотоксинами разных групп. Анализ публикаций, в которых изложены результаты борьбы с микотоксинами показал, что наиболее приемлемыми в технологическом и экономическом отношении являются средства способные их дифференцированно нейтрализовать. Так, в число наиболее популярных среди специалистов в области кормления, входит «Микосорб» (Малков, М. А. и соавт., 2015) применение которого в сочетании с кормами позволяет снизить в них уровень токсинов в содержимом желудочно-кишечного тракта. Основным компонентом данной кормовой добавки являются гликаны этерифицированные, выделенные из внутренней оболочки дрожжевых клеток, которые обладают выраженной адсорбционной способностью в отношении широкого спектра микотоксинов. При этом уникальная внутренняя структура глюканов обеспечивает сравнительно большую сорбционную поверхность – 20 кв. м/г. Однако, применяемые в настоящее время сорбенты микотоксинов не обеспечивают необходимой эффективности устранения токсинов в системе корм-сорбент и в большинстве случаев удаётся только

исключить острое проявление отравления. Исследования, проведенные Малковым, М. А. и соавт. (2015) показали, на фоне высокого уровня загрязнения корма эффективность его деконтаминации снижается. При этом увеличение дозы сорбентов сопровождается фиксацией питательных веществ, что снижает эффективность кормления и обуславливается необходимостью увеличения объема рациона с соответствующим повышением количества потребляемых токсинов. Учитывая отмеченное, авторы обосновали целесообразность комбинации различных механизмов действия, в частности адсорбции (патент РФ 2420565 С1, автор Малков, М. А. и соавт. (2011)). Его твердая форма неудобна в применении животным и снижает сорбционную активность препарата. Чуть позднее авторами Малковым, М. А. и соавт. (2015) был представлен для производства другой патент, где в основе сорбционного комплекса лежит хитозан и фруктоолигосахарид.

К эффективным сорбентам в токсикологии относят различные виды активированного угля, который показал сравнительно высокую сорбционную активность в опытах *in vitro* в отношении многих токсинов, вырабатываемых грибами, в том числе и одного из наиболее распространённых – дезоксиниваленола. Хотя некоторые результаты, полученные в тестах *in vitro* не подтвердились в опытах на животных. Противоречие в результатах исследований, в какой-то степени объясняются вариабельностью сорбционной активности, которая определяется спектром размера пор, общей площадью соприкосновения и другими свойствами, преимущественно зависит от характера сырья, из которого получили угли. Также следует отметить, что активированный уголь обладает недифференцированной сорбционной способностью, что обуславливает наличие риска фиксации питательных и биологически активных веществ в полости кишечника. Следующей активно применяемой группой энтеросорбентов являются микронизированные волокна, основными компонентами которых являются лигнин, целлюлоза и гемицеллюлозы, выделяемые из растительного сырья. Однако, специалисты в области кормления отмечают относительно низкую активность этих сорбентов в отношении афлатоксинов. Расширение поиска

перспективных сорбентов токсинов, позволило выявить соответствующие способности у гуминовых кислот. Данная группа соединений образуется при естественном разложении органических растительных субстанций, а их механизм действия в отношении микотоксинов обусловлен не только адсорбционной активностью, но способностью метаболизировать токсины. Гуминовые кислоты обладают сравнительно высокой нейтрализующей активностью в отношении многих микотоксинов, но особенно афлатоксинов, охратоксинов и зеараленона. Так же Sabater-Vilar, M. et al. (2007) указывает на перспективу использования *Saccharomyces cerevisiae*, которые могут адсорбировать широкий спектр микотоксинов, включая зеараленон, охратоксин, фумонизины и трихотецены. Yiannikouris, A. et al. (2006) в опытах *in vitro*, изучая закономерности проявления сорбционной активности бета-D-глюканов выявил, что в зависимости от pH среды в кишечнике изменяются параметры аффинности, которая оказалась наиболее высокая в кислых и нейтральных условиях для афлатоксина В1, затем дезоксиваленола и охратоксина А, а то время как в щелочной среде сорбционная активность глюканов достаточно высока только в отношении патулина. Некоторые штаммы молочнокислой бактерии *Lactobacillus rhamnosus*, как отмечает Kabak, B. et al. (2006), обладают способностью связывать с клеточной стенкой некоторые микотоксины в тонкой кишке животных. Лактобактерии более эффективно адсорбируют неполярные токсины, такие как зеараленон и афлатоксин, что обусловлено гидрофобностью поверхности их клеточной стенки.

Радионуклиды всегда входили в группу наиболее актуальных загрязнителей среды обитания человека и животных, но как отмечает Тарасенко, Ю. А. и соавт. (2014) их значение резко возросло после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Из многих предложенных вариантов дезактивации радионуклидов и выведения их из организма считаются наиболее эффективными: когда в результате химической реакции образуются и осаждаются тяжелые соединения (комплексобразование и осаждение), которые фиксируются и выводятся из организма (энтеро- или гемосорбция). Аналогичный алгоритм эффективен и при отравлениях тяжелыми металлами. При этом образование

комплексов и осаждение являются необратимыми реакциями, и по сути основами антидотной терапии при отравлении тяжелыми металлами, адсорбция же должна быть оценена как профилактика, или лечение с последующим выведением фиксированных токсинов из организма, в частности с помощью сорбционных технологий. В данном случае механизм действия энтеросорбентов может быть основан как на комплексообразовании, так и истинной адсорбции. При этом назначаемый внутрь сорбент или комплексон, должны сохранять свои фиксирующие свойства, а если они задаются в жидком виде, то должны сохранять конденсированное состояние, например, в виде набухающего геля.

Сложная комбинация фиксации и элиминации токсинов, и еще более многоуровневые процессы детоксикации в организме указывают на необходимость комплексного подхода для решения проблемы хронической интоксикации. Для достижения этой цели Софронова, Г. А. и соавт. (2016) рекомендуют использовать комплексную тактику, включающую в себя диетотерапию, оздоровительную гимнастику, широкий спектр методов физиотерапии, фармакотерапию с назначением курсов энтеросорбции, что позволяет не только деконтаминировать открытые полости организма, но и активировать естественные механизмы детоксикации. Но также отмечают авторы, несмотря на антидотные процедуры и единогласное признание сорбентов в качестве лечебных средств при отравлении тяжелыми металлами и дисэлементозах, до сих пор неизвестна достоверная селективность сорбентов к ксенобиотикам, особенно при длительном применении, поэтому эта проблема требует на данное время внимательного изучения.

Кроме микотоксикозов и отравления тяжелыми металлами, особую проблему на современном этапе урбанизации и антропогенного воздействия на окружающую среду занимают отравления соединениями органического происхождения, в которых атомы водорода замещены хлором или фосфором. Эти вещества уже давно широко применяются в промышленности и сельском хозяйстве, в медицине и фармакологии (Медведь, Л. И. и соавт., 1977), Мартыненко, В. И., 1992, Александрова, Ю. А. и соавт., 2000, Геруновой, Л. К. и

Бойко, Т. В., 2013). Помимо этого, они также являются компонентом боевых отравляющих веществ. И хотя, как отмечают Lotti, M. et al., (2000), в течение последних двадцати лет указанные средства стали меньше применяться, но, фосфорорганические препараты еще используются в растениеводстве, так они содержатся в 10% пестицидов. Помимо этого, авторы отмечают, что эфиры фосфорорганических кислот ингибируют холинэстеразу, поэтому входят в состав многих антихолинэстеразных препаратов, формируя при этом риск отравлений. Войтенко, Н. Г., (2013) объясняет сложность детоксикации в случаях отравления этими веществами методическими проблемами диагностики, а это главный показатель в своевременной диагностике, позволяющей начать терапию до появления необратимых изменений в организме. Pore, S. et al. (2005) указывает на проблемы с детоксикацией организма, в связи с наличием нескольких механизмов действия токсинов. Так, эти авторы на примере токсинов, действующих как ингибиторы холинэстеразы, рассмотрели многогранность этой проблемы. Оказалось, что эти вещества имеют более широкий спектр действия и их мишенью могут быть как эстеразные, так и не эстеразные ферменты, сигнальные белки, нейротрансмиттеры и др., что формирует не только широкий спектр токсикодинамических эффектов, но и запускает патологический порочный круг с прогрессированием симптомов отравления и снижением эффективности детоксикации. В этом, по мнению авторов, кроется причина снижения эффективности селективных мероприятий и специфических антидотов.

В настоящее время в мире ежегодно используется около 2 миллионов тонн пестицидов для повышения продуктивности и сокращения потерь, вызванных вредителями и болезнями. Однако чрезмерное использование пестицидов не только приводит к загрязнению окружающей среды (такой как вода, реки, почва и т.д.), но и со временем пестициды и их метаболиты могут накапливаться в организме человека и домашнего скота через пути поверхностного стока воды, инфильтрации грунтовых вод, поверхностных остатков сельскохозяйственных культур, кормом или пищей, и приводить к токсическим эффектам. Активизация использования пестицидов в растениеводстве негативно отражается не только на

получаемой при этом продукции, но и на здоровье контактирующих с ними людей. Azmi, M. A. et al. (2006) проведя обследование рабочих на 14 плантациях в Пакистане, авторы выявили во всех пробах крови остаточные количества пестицидов и наличие таких симптомов как одышка, жжение при мочеиспускании, гепатиты и другие, появление которых объяснялось прочими патологиями. В РФ даже при наличии системы контроля, наличия нормативной базы и государственных реестров, трудно предотвратить возникновение остаточного загрязнения пестицидами, что оказывает влияние на экологическую среду и вызывает кормовые токсикозы антропогенного происхождения.

На данное время, в связи с поисковыми исследованиями уже отмечены некоторые биомаркеры, токсические эффекты, которые помогают в диагностике этой тяжелой интоксикации. Так, помимо изменения уровня в крови холинэстеразы, печёночных ферментов (аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидротрансферазы и др.), конечных продуктов обмена белка (креатинин, мочевины), при хроническом отравлении фосфорорганическими веществами выявлены изменения содержания фосфора (Kossmann, S. et al., 2001, Hernández, A. F. et al. (2006). Prakasam, A., et al. (2001), Muniz, J. F. et al. (2008) в указанной ситуации отмечает роль неспецифических маркеров интоксикации, таких как показатели окислительного стресса: повышение уровня МДА и общего оксидантного статуса.

Лечение включает срочное введение антидотов: антагониста мускарина (обычно атропина), восполнение жидкости и реактиватора ацетилхолинэстеразы (оксима, который реактивирует ацетилхолинэстеразу путем удаления фосфатной группы). При необходимости оказывается респираторная поддержка. Обеззараживание желудка следует рассматривать только после полной реанимации и стабилизации состояния животного. В качестве лечебной терапии энтеросорбция показана согласно Eddleston, M. (2008) в первые несколько часов после отравления, но в связи с быстрой резорбцией пестицидов, это бывает затруднительно. Причем Мишина, Н. Н. и соавт. (2023) проводила исследования по адсорбционной способности в отношении имидаклоприда. Анализ,

полученных авторами данных показал, что наиболее высокий уровень сорбционной активности в отношении имидаклоприда обладают шунгиты (до 30,0%), комбинация цеолита и шунгита (от 10,0 до 26,0%), в то время как активность цеолита составила только 6,6%. Следовательно, сорбенты шунгит и его комбинация с цеолитом, являются перспективными для дальнейшего изучения в опытах *in vitro* с другими неоникотиноидами.

На основании проведенного анализа мы сделали вывод, что кормовые токсикозы антропогенного характера, являются основной причиной интоксикаций сельскохозяйственных животных. Причем многие токсины или их метаболиты остаются в продукции, а это значит наносится удар по пищевой безопасности страны. Многие авторы, сходятся во мнении, что именно сорбенты могут помочь в снижении интоксикации, не только на стадии лечения, но и на стадии профилактики.

В целом, фармацевтический рынок препаратов адсорбционного действия (энтеросорбенты) в настоящее время является наиболее динамичным в России. В медицине зарегистрировано более 20 соответствующих препаратов, среди которых наибольший спрос имеет активированный уголь, затем лигнин гидролизный и смектит диоктаэдрический. В ветеринарии зарегистрированных препаратов меньше, но преобладают кормовые добавки с сорбционными свойствами и, как правило, комбинированного действия.

Однако, проблема интоксикации остаётся актуальной и имеет тенденцию к прогрессированию. Поэтому продолжается поиск новых составов энтеросорбентов на основе инновационных сорбционных технологий (Урсова, Н. И., Горелов, А. В., 2006). При разработке и применении энтеросорбентов необходимо помнить, что они должны быть:

- нетоксичны;
- нетравматичны в отношении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта;
- иметь хорошие эвакуационные показатели токсинов, в частности, не вызывать диарею или запор;

- не оказывать выраженного негативного влияния на биоценоз желудочно-кишечного тракта и процессы пищеварения в его полости;
- обладать достаточной сорбционной емкостью и силой фиксации токсических веществ;
- технологичными, т.е. удобными в применении.

Эффективность дезинтоксикации во многом зависит от обоснованности выбора, т.е. от соответствия свойств энтеросорбента требованиям токсикологической ситуации, которые зависят от характера актуальных токсинов, клинического состояния и половозрастных параметров животных. Большинство токсинов промышленного, сельскохозяйственного или эндемического происхождения идентифицируются соответствующими методами и вызывают специфическую клиническую картину. Токсикологическая ситуация характеризуется высокой вариабельностью, поэтому всегда оценивается конкретный случай. В то время, как свойства энтеросорбента должны быть известны еще до его применения, что особенно актуально на фоне постоянно растущего арсенала лекарственных препаратов и кормовых добавок со сравнительно широким диапазоном сорбционной активности.

Основными клинически значимым показателями функциональной активности энтеросорбента являются:

- спектр сорбционной способности, т.е., диапазон массы и размеров веществ, которые может фиксировать сорбент;
- ёмкость - максимальное количество вещества, которое фиксировать на своей поверхности сорбент (Селиванова, Г. Б., Потешкина, Н. Г., 2024).

Большинство энтеросорбентов характеризуется наличием пористых структур, т.е., в них имеются полости – поры, которые классифицируются по размерам: менее 1,5 нм - микропоры, 1,6 - 200 нм – мезопоры, более 200 нм – макропоры. Преобладание пор определенного размера определяет спектр сорбционной способности, т.е., способность сорбировать вещества конкретного размера и молекулярной массы. В микропоры не могут проникать молекулы с размером более 1,5 нм, например, бактерии и образуемые ими токсины. В то

время как в поры данного размера легко проникают большинство продуктов деструкции кормов, таких как, аминокислоты, моносахара, минералы, витамины и другие необходимые для жизни вещества. Мезопоры преимущественно заполняются молекулами средней и высокой молекулярной массы. В макропорах в процессе адсорбции молекулы не фиксируются, но они выполняют транспортную роль, по которым молекулы небольшого размера перемещаются к микро- и мезопорам. Как видим спектр сорбируемых веществ, зависит от преобладания того или иного типа пор. При этом менее актуальными являются микропоры. Поэтому для оценки функциональной эффективности энтеросорбента предложен показатель активной площади поверхности, который отражает структуру пор разного размера. В этом отношении следует отметить, что энтеросорбенты на основе диоксида кремния, которые изначально имели сравнительно малую активную площадь поверхности, после модификации (сорбенты 4 поколения) и получения высокодисперсных составов, имеют данный показатель значительно выше, так он увеличился в десятки раз до уровня, который в настоящее время значительно опережает препараты другого происхождения. Ориентировочные размеры некоторых соединений и возможности их сорбции представлены в Таблице 1.

**Таблица 1 – Размеры некоторых соединений и их сорбция
(по Дубинину М.М.)**

Вещество	Размер соединения, нм	Поры сорбции
Физиологические продукты процесса пищеварения	до 2	Микропоры
Токсические продукты нарушенного обмена веществ	2-150	Мезопоры
Ксенобиотики, токсины параинфекционного происхождения	150-250	Мезопоры, макропоры
Токсические продукты разрушения клеток (тканей)	100 – 500 (800)	Мезопоры, макропоры
Клетки бактерий	500-3000	Макропоры, но чаще на поверхности энтеросорбента

Сорбционная емкость (адсорбционная способность, адсорбционная активность, сорбционный объем пор) оценивается по способности фиксировать (сорбировать) тестовые вещества-маркеры. В методическом отношении для изучения данного показателя наиболее часто используют:

- спектрофотометрические методы, с помощью которых определяют разницу оптической плотности раствора тестового вещества до и после контакта с энтеросорбентом в течение определенного времени;
- титриметрические методы, принцип которых заключается в измерении количества реактива необходимого для изменения реакции (рН) раствора до и после контакта с сорбентом;
- гравиметрический метод, в котором определяется изменение массы сорбента или сорбата до и после контакта с сорбентом;
- кондуктометрический метод, в основе которого лежит оценка адсорбции токсинов (металлы) по изменению электропроводности раствора электролита, которая пропорциональна их концентрации.

Оценку адсорбционной способности экзогенных токсинов проводят с помощью методов, в которых в качестве тестовых веществ-маркеров используются конкретные токсические вещества: микотоксины, фенол, тяжелые металлы и т.д.

И, конечно, анализируя источники о применении сорбентов для профилактики и терапии алиментарных отравлений, нельзя не заметить новое направление научного поиска – деконтаминация полости кишечника в условиях прогрессирующего токсикологического прессинга. Примером таких исследований является публикация Сарухановым, В. Я., и соавт. (2022), в которой показано, что в хозяйствах, расположенных в зонах с высоким уровнем техногенного загрязнения целесообразно применять средства, обладающие выраженной сорбционной активностью в отношении экзотоксинов, что не только положительно отражается на здоровье животных, но и повышает санитарно-гигиенические показатели получаемой продукции. Близкие по направлению исследования были проведены Брагинец, С. В. и Бахчевниковым, О. Н., (2021),

которые на основании анализа специальной литературы по снижению содержания микотоксинов в кормах, констатируют высокую эффективность существующих физических методов санации, но их приемлемость снижается по причине высокой энергозатратности и отсутствия рациональных режимов обработки. По мнению авторов, очевидна необходимость разработки новых и совершенствование существующих технологий детоксикации кормов.

Заключение. Представленный обзор современного уровня знаний общей теории патологии подтверждает сохранение ключевого значения концепции сочетания пары «норма – патология», определяющая направление научного поиска, логики мышления и тактики действий в гуманной и ветеринарной медицине. Действительно, парадигма «причина – патогенез – диагностика – терапия» это основа деятельности врача. Проблемы отравления в фокусе токсикологии, можно представить, как «токсин – токсикодинамика – симптомокомплекс отравления». Однако, из обзора литературы видно, что именно токсикокинетика демонстрирует распределение токсина в организме, при этом мы фиксируем специфические повреждения конкретного токсина в соответствующих органах (системах), что обусловлено достижением в них патогенетического уровня токсина. Очевидно в других тканях и органах также имеет место патологическая реакция, которая, несмотря на то, что не принимает активное участие в формировании симптомокомплекса отравления, но участвует в развитии неспецифических явлений, вторичных патологий и постинтоксикационных изменений. Однако, на данное время не ясен ведущий механизм их действия. Очевидно, что аналогичные процессы происходят и при длительном действии экзотоксинов. В данном случае речь идет не о хроническом отравлении, патогенез которого известен, вопрос в общебиологической роли малых доз экзотоксинов. Как видно из обзора литературы, эта проблема ещё не изучена, но суть активно дискутируемого абиотического прессинга заключается именно в этом варианте действия негативных факторов среды. Поэтому изучив неспецифические механизмы влияния малых доз токсинов, можно понять их

биологическую роль, оценить уже имеющиеся и прогнозировать ожидаемые риски, обусловленные экологической ситуацией в хозяйствах регионов.

Интоксикация может быть вызвана токсинами экзогенного и эндогенного происхождения. Как было показано в организме всегда имеется некоторый уровень эндотоксинов, и можно предположить, что на фоне отмеченного прогрессирования антропогенных факторов суммарный уровень интоксикации увеличится. Но клиническое значение этой ситуации, усиление токсикодинамики экзотоксинов или другая реакция организма, остается нерешенной. Раньше данные вопросы носили больше теоретическое значение, но в настоящее время на фоне негативных изменений среды обитания, с соответствующим усилением экзотоксигенным прессингом, при интенсификации животноводства с увеличением функциональной нагрузки на организм животных, с повышением риска эндотоксемии, рассматриваемая нами проблемы имеет ведущее фундаментальное и важное прикладное значение.

Значение эндогенных токсинов трудно переоценить, их накопление является постоянным компонентом патогенеза большинства заболеваний и патологических состояний, определяя тяжесть их течения и исход. При этом риск развития эндотоксемии зависит от соотношения силы первичных процессов (воспаление, дистрофия и т.п.) и детоксикационного потенциала организма, что как показал анализ литературы, требует комплексного обследования животных с использованием широкого спектра тестов и, в том числе, маркеров интоксикации.

Анализ существующего уровня знаний показал, что необходимо совершенствовать методы токсикологического мониторинга внешней среды и углублять знания патогенеза и терапии специфических форм отравления, а также получать новые знания в отношении выявления эндотоксинов и их патофизиологической роли. Однако, не достаточно изучены закономерности взаимодействия экзо- и эндотоксинов при развитии интегральной интоксикации.

Активно ведутся исследования с разработкой средств специфической детоксикации. Предложен огромный арсенал соответствующих средств и методов, среди которых важная роль принадлежит энтеросорбентам,

обеспечивающих фиксацию и выведение, попадающих в желудочно-кишечный тракт токсинов. Для устранения эндогенной интоксикации разработаны и совершенствуются экстракорпоральные методы детоксикации. Однако не разработаны методические подходы, соответственно, нет средств фармакологической коррекции интегральной интоксикации, возникающей на фоне постоянного (фонового) уровня антропогенной нагрузки и эндотоксемии у животных.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Научно-исследовательская работа проводилась в период с 2016 по 2025 годам 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.

Таблица 2 - Общая схема исследований

ТОКСИКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРЕМИКСОВ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ		
1. Патогенетическая роль экзогенных и эндогенных факторов в возникновении интоксикации у животных		
А) 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 моногастричных и полигастричных животных: определение мишеней 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		
А) 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>Модель</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>Спорадические случаи</i> – алиментарное отравление. <i>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</i> – коррекция качества свинины)		
7. Экономическая эффективность комплексного применения функциональных премиксов (<i>модельный опыт</i> – доращивание и откорм КРС)		

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. 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., Зеленецкий, Н. В., Мкртчян, М. Э., Чумасов, Е. И., 2024) на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях.

В содержимом рубца оценивали кислотность (pH), 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 pH, количество слизи, стеркобилина, билирубина, нейтрально жира и жирных кислот и количество йодофильной 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 В₁, Т-2 токсина, охратоксина А, 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), pH, 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 рН, 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 ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀. Субхроническую токсичность оценивали на основании анализа динамики массы тела, гематологических и биохимических показателей крови. Раздражающее действие изучали методом эпикутанных аппликаций, аллергические свойства - методом конъюнктивной 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.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Спектр антропогенных токсинов в кормах, используемых в животноводстве

Анализ обзора литературы об основных положениях патологии показал, что основными причинами возникновения большинства заболеваний незаразной этиологии являются негативные факторы внешней среды. Помимо этого, многие авторы (Лимаренко, А. А. и соавт. (2007), Сотникова, Е. В. и соавт. (2013), Бойко, Т. В. и соавт. (2015)) отмечают, что, поскольку в окружающей среде всегда существуют химические вещества, обладающие токсическими свойствами, интоксикация была и будет одной из важнейших проблем ветеринарной медицины. Международная статистика свидетельствует о том, что «токсическая ситуация», сложившаяся во многих странах, сопровождается неуклонным увеличением токсикологического прессинга не только на людей, но и на животных, поэтому необходим поиск новых подходов к решению этой проблемы, в частности, помимо исследований по изучению её токсикологических аспектов (отравления), необходимо углубление знаний патофизиологической роли экзотоксинов в возникновении патологий нетоксикологического характера. Начиная исследования в данном направлении, мы провели анализ антропогенных рисков в регионах, где в последующем проводили опыты.

Основной точкой приложения исследований был выбран корм для животных и вода, где оценивали содержание токсикологических веществ. Мы провели статистический анализ, полученных из ветеринарных лабораторий результатов исследования 2875 проб кормов, отобранных за период с 2016 по 2024 гг в хозяйствах Центрально-Черноземного и Северо-Западного экономических районов Российской Федерации. При этом в качестве тестовых регионов были выбраны Ленинградская, Псковская, Белгородская, Липецкая и Воронежская области. Содержание химических веществ в кормах определяли в лаборатории: методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии, микотоксины

– иммуноферментного анализа, а интерпритацию результатов проводили в соответствии с требованиями нормативных документов, таких как Технический регламент Таможенного союза «О безопасности зерна» (ТР ТС 015/2011), Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности кормов и кормовых добавок» (ТР 201/00/ТС), ГОСТ 32897-2014) и ГОСТ Р 55453—2022. При этом акцентировали внимание на изучение отраслевых особенностей причин и степени контаминации кормов, а также на патогенетическое значение влияния экзотоксинов на организм разных видов животных.

Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах, используемых в свиноводстве

Основную долю рациона свиней составляют концентрированные корма, поэтому они были выбраны в качестве основного объекта токсикологического анализа. В Таблице 3 представлены результаты исследования проб кормов, отобранных в свиноводческих хозяйствах.

Таблица 3 – Содержание тяжелых металлов в кормах, используемых для в свиноводстве

Корма	Ртуть		Свинец		Кадмий	
	мг/кг	Количество проб, %	мг/кг	Количество проб, %	мг/кг	Количество проб, %
Зерно (ячмень, пшеница), n = 135	< 0,1	129 (95,5%)	< 5	120 (88,9%)	< 0,5	120 (88,9%)
	> 0,1	6 (4,4%)	> 5	15 (11,1%)	> 0,5	15 (11,1%)
Жмыхи, шроты, n = 100	< 0,02	100 (100%)	< 0,5	86 (86,0%)	< 0,4	75 (75,0%)
	> 0,02	0 (0)	> 0,5	14 (14,0%)	> 0,4	25 (25,0%)
Мука рыбная (криль), n = 34	< 0,5	27 (79,4%)	< 5,0	30 (88,2%)	< 0,3	24 (70,6%)
	> 0,5	7 (20,6%)	> 5,0	4 (11,8%)	> 0,3	10 (29,4%)
Комбикорм, n = 97	< 0,1	90 (92,8%)	< 5	82 (84,5%)	< 0,4	80 (82,5%)
	> 0,1	7 (7,2%)	> 5	15 (15,5%)	> 0,4	17 (17,5%)

Из данных таблицы видно, что во всех исследуемых кормах содержатся кадмий, свинец и ртуть, но в большинстве (>87,0%) образцах их уровень не превышал допустимого значения.

Из числа определяемых химических веществ содержание кадмия превышало предельно допустимую концентрацию в 18,3% образцов кормов. При этом более высокий риск контаминации этим элементом отмечен у рыбной муки, шротов и жмыхов, но меньше у зерна. Следующим по актуальности токсинов является свинец, повышенный уровень которого выявлен в 13,1% пробах, а наиболее часто происходит загрязнение зерна, комбикорма, шрота и жмыха, но реже – рыбной муки. Сравнительно редко встречается контаминация ртутью (5,5%) и при этом более высокий риск загрязнения рыбной муки, комбикорма и зерна.

Существенной проблемой современного животноводства являются микотоксины, которые входят в число наиболее опасных экзотоксинов. Поэтому в тех же пробах, в которых изучали содержание тяжёлых металлов, провели исследование уровня микотоксинов. Учитывая многочисленность видов микотоксинов, мы выбрали в качестве тестовых те, которые в нашей стране наиболее часто встречаются в кормах (афлатоксин, Т-2 токсин, охратоксин, ДОН и зеараленон).

Результаты исследования кормов показали (Таблица 4), что в 56,2% зерна, 58,8% рыбной муки, 60,0% комбикормов и в 84,4% жмыхов и шротов не обнаружено наличие микотоксинов. В большинстве образцах, в которых были выявлены микотоксины, их уровень не превышал допустимых значений.

Наиболее высокий уровень контаминации метаболитами фузариевых микроскопических грибов, в частности дезоксиниваленолом, оказался выше допустимого уровня в 14,1% образцов кормов, Т-2 токсин – 6,3%, зеараленон – 5,4% и охратоксин А – 4,1%. В большей части проб (31,5%) контаминированных кормов одновременно обнаружено 2-4 микотоксина, что будет усиливать и пролонгировать токсический эффект, согласно Геруновой, Л. К. и соавт. (2022).

Таблица 4 – Содержание микотоксинов в кормах, используемых в свиноводстве

Корма	Афлатоксин В1		Т-2 токсин		Охратоксин А		ДОН		Зеараленон	
	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %
Зерно (ячмень, пшеница) n = 290	-	285 (98,3%)	-	217 (74,8%)	-	220 (75,9%)	-	163 (56,2%)	-	171 (59,0%)
	в	5 (1,7%)	в	73 (25,2%)	в	70 (24,1%)	в	127 (43,8%)	в	119 (41,0%)
	из них: < 0,02	5 (100%)	из них: < 0,1	55 (75,3%)	из них: < 0,05	59 (84,3%)	из них: < 1,0	72 (56,7%)	из них: < 1,0	102 (85,7%)
	> 0,02	0 (0)	> 0,1	18 (24,7%)	> 0,05	11 (15,7%)	> 1,0	55 (43,3%)	> 1,0	17 (14,3%)
Мука рыбная (криль), n = 34	-	34 (100%)	-	28 (82,4%)	-	25 (73,5%)	-	20 (58,8%)	-	22 (64,7%)
	в	0 (0)	в	6 (17,6%)	в	9 (36,5%)	в	14 (41,2%)	в	12 (35,3%)
	< 0,05	0 (0)	< 0,1	2 (33,3%)	< 0,05	6 (66,7%)	< 2,0	7 (50,0%)	< 1,0	9 (75,0%)
	> 0,05	0 (0)	> 0,1	4 (66,7%)	> 0,05	3 (33,3%)	> 2,0	7 (50,0%)	> 1,0	3 (25,0%)
Жмыхи, шроты, n = 90	-	81 (90,0%)	-	76 (84,4%)	-	87 (96,7%)	-	80 (88,9%)	-	78 (86,7%)
	в	9 (10,0%)	в	14 (15,6%)	в	3 (3,3%)	в	10 (11,1%)	в	12 (13,3%)
	< 0,05	9 (100%)	< 0,1	10 (71,4%)	< 0,05	2 (66,7%)	< 1,0	7 (70,0%)	< 1,0	10 (83,3%)
	> 0,05	0	> 0,1	4 (28,6%)	> 0,05	1 (33,3%)	> 1,0	3 (30,0%)	> 1,0	2 (16,7%)
Комбикорм для хряков, свиноматок и молодняка до 4 мес. n = 125	-	121 (96,8%)	-	93 (74,4%)	-	110 (88,0%)	-	75 (60,0%)	-	100 (80,0%)
	в:	4 (3,2%)	в	32 (25,6%)	в	15 (12,0%)	в	55 (40,0%)	в	25 (20,0%)
	< 0,01	4 (100%)	< 0,05	24 (75,0%)	< 0,1	8 (53,3%)	< 1,0	44 (80,0%)	< 0,02	18 (72,0%)
	> 0,01	0 (0%)	> 0,05	8 (25,0%)	> 0,1	7 (46,7%)	> 1,0	11 (20,0%)	> 0,02	7 (28,0%)

Примечание: В - выявлено; КП - количество проб, Н - наличие

**Спектр токсинов экзогенного происхождения в кормах,
используемых в скотоводстве**

Основную долю рациона жвачных животных составляют сено, солома, силос, сенаж и концентрированные корма (зерно, жмых (шрот), комбикорм и др.),

поэтому эти корма исследовали при изучении рисков алиментарной токсикологии. Основной задачей данного этапа исследований, было изучить уровень и состав химического и микотоксического загрязнения кормов. Из данных Таблицы 5 видно, что все изучаемые химические вещества содержатся в анализируемых пробах кормов, но только в некоторых их уровень выше допустимого.

Таблица 5 – Содержание токсических элементов в кормах, используемых в скотоводстве

Корма	Ртуть		Свинец		Кадмий	
	мг/кг	Количество проб, %	мг/кг	Количество проб, %	мг/кг	Количество проб, %
Сено, n=173	< 0,1	171 (98,8 %)	< 2	164 (94,8%)	< 0,25	169 (97,7%)
	> 0,1	2 (1,2%)	> 2	9 (5,2%)	> 0,25	4 (2,3%)
Силос, n=120	< 0,05	120 (100%)	< 0,8	112 (93,3%)	< 0,3	112 (93,3%)
	> 0,05	0 (0)	> 0,8	8 (6,7%)	> 0,3	8 (6,7%)
Сенаж, n=68	< 0,05	68 (100%)	< 5	62 (91,2%)	< 0,3	64 (94,1%)
	> 0,05	0 (0)	> 5	6 (8,8%)	> 0,3	4 (5,9%)
Зерно (ячмень, пшеница), n=95	< 0,1	90 (94,7%)	< 5	85 (89,5%)	< 0,5	88 (92,6%)
	> 0,1	5 (5,3%)	> 5	10 (10,5%)	> 0,5	7 (7,4%)
Отруби, n=57	< 0,1	54 (94,7%)	< 5	50 (87,7%)	< 0,5	50 (87,7%)
	> 0,1	3 (5,7%)	> 5	7 (12,3%)	> 0,5	7 (12,3%)
Жмыхи, шроты, n=75	< 0,02	75 (100%)	< 0,5	67 (89,3%)	< 0,4	66 (88,0%)
	> 0,02	0 (0)	> 0,5	8 (10,7%)	> 0,4	9 (12,0%)
Комбикорм, n=49	< 0,1	47 (95,9%)	< 5	43 (87,7%)	< 0,5	42 (85,7%)
	> 0,1	2 (4,1%)	> 5	6 (12,2%)	> 0,5	7 (14,3%)

Так, выявлено повышение свинца только в 8,5% образцах кормов, кадмия – в 7,2%, а ртути – в 1,9%. При этом более высокий риск отравления свинцом отмечен при скармливании отрубей и комбикормов, но меньше его обнаружено в сене. В свою очередь высокий уровень кадмия наиболее часто встречается в комбикорме, шроте и жмыхе, но реже – в зерне. Согласно проведенному анализу, риск отравления ртутью более высокий при потреблении отрубей и зерна (ячмень, пшеница). Отравление несколькими химическими веществами наиболее вероятно при скармливании комбикормов, жмыхов, шротов и отрубей.

Помимо токсических элементов в кормах исследовали содержание микотоксинов (Таблица 6).

Таблица 6– Содержание микотоксинов в кормах, используемых в скотоводстве

Корма	Афлатоксин В1		Т-2 токсин		Охратоксин А		ДОН		Зеараленон	
	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %
Сено, n=173	-	170 (98,3%)	-	120 (69,4%)	-	154 (89,0%)	-	140 (80,9%)	-	118 (68,2%)
	в	3 (1,7%)	в	53 (30,6%)	в	19 (11,0%)	в	33 (19,1%)	вв	55 (31,8%)
	< 0,004	3 (100%)	< 0,06	50 (94,3%)	< 0,005	19 (100%)	< 1,0	28 (84,8%)	< 0,1	55 (100%)
	> 0,004	0	> 0,06	3 (5,7%)	> 0,005	0	> 1,0	5 (15,2%)	> 0,1	0
Зерно (ячмень, пшеница) n=107	-	105 (98,1%)	-	70 (65,4%)	-	81 (75,7%)	-	44 (41,1%)	-	75 (70,1%)
	в	2 (1,9%)	в	37 (34,6%)	в	26 (24,3%)	в	63 (58,9%)	в	32 (29,9%)
	< 0,02	2 (100%)	< 0,005	28 (75,7%)	< 0,05	22 (84,6%)	< 1,0	40 (63,5%)	< 0,7	21 (65,6%)
	> 0,02	0 (0)	> 0,1	9 (24,3%)	> 0,05	4 (15,4%)	> 1,0	23 (36,5%)	> 0,7	11 (34,4%)
Отруби, n=72	-	71 (98,6%)	-	47 (65,3%)	-	60 (83,3%)	-	19 (26,4%)	-	45 (62,5%)
	в	1 (1,4%)	в	25 (34,7%)	в	12 (16,7%)	в	53 (73,6%)	в	27 (37,5%)
	< 0,05	1 (100%)	< 0,1	8 (32,0%)	< 0,05	8 (66,7%)	< 1,0	28 (52,8%)	< 0,7	24 (88,9%)
	> 0,05	0 (0)	> 0,1	17 (68,0%)	> 0,05	4 (33,3%)	> 1,0	25 (47,2%)	> 0,7	3 (11,1%)
Жмыхи, шроты, n=125	-	115 (92,0%)	-	108 (86,4%)	-	120 (96,0%)	-	110 (88,0%)	-	115 (92,0%)
	в	10 (8,0%)	в	17 (13,6%)	в	5 (4,0%)	в	15 (12,0%)	в	10 (8,0%)
	< 0,05	10 (100%)	< 0,1	12 (70,6%)	< 0,05	5 (100%)	< 1,0	12 (80,0%)	< 0,7	10 (100%)
	> 0,05	0	> 0,1	5 (29,4%)	> 0,05	0	> 1,0	3 (20,0%)	> 0,7	0
Комбикорм n=60	-	58 (96,7%)	-	36 (60,0%)	-	53 (88,3%)	-	31 (51,7%)	-	35 (58,3%)
	в	2 (3,3%)	в	24 (40,0%)	в	7 (11,7%)	в	29 (48,3%)	в	25 (41,7%)
	< 0,05	2 (100%)	< 0,1	18 (75,0%)	< 0,1	4 (57,1%)	< 1,0	21 (72,4%)	< 1,0	22 (88,0%)
	> 0,05	0	> 0,1	6 (25,0%)	> 0,1	3 (42,9%)	> 1,0	8 (27,6%)	> 1,0	3 (12,0%)

Примечание. В - выявлено; КП - количество проб, Н - наличие. Учитывая большое различие влажности кормов в рационах крупного рогатого скота, содержание в них микотоксинов мы рассчитывали не на кг натурального корма, а на кг сухого вещества.

Из данных, представленных в таблице видно, что в большинстве образцов кормов не обнаружено наличие микотоксинов. Из общего количества образцов мы не выявили случаев повышенного уровня афлатоксина В1, но микотоксин ДОН оказался выше допустимого уровня в 11,9%, Т-2 токсин – в 7,4%, зеараленон в 3,2% и охратоксин А – в 2,0% кормов. Во всех заражённых кормах были обнаружены по несколько микотоксинов, преимущественно метаболитов фузариевых микроскопических грибов.

Спектр антропогенных токсинов в кормах, используемых в пушном звероводстве

Задачей данного этапа исследований, было изучить уровень загрязнения токсическими веществами кормов, используемых для кормления пушных зверей, в частности был проведен анализ проб зерна (ячмень, пшеница) и комбикорма для молодняка и взрослых зверей в период беременности и лактации.

Результаты исследования содержания токсических элементов в кормах, отобранных в хозяйствах, расположенных в Ленинградской области представлены в таблице 6. Во всех пробах кормов отмечено наличие изучаемых химических веществ, но повышенный уровень свинца был выявлен в 13,0%, кадмия – в 12,0%, и ртути – в 5,5% (Таблица 7). При этом риск отравления свинцом и кадмией наиболее высок при потреблении комбикормов.

Таблица 7 – Содержание токсических элементов в кормах, используемых в пушном звероводстве

Корма	Ртуть		Свинец		Кадмий	
	мг/кг	количество проб, %	мг/кг	количество проб, %	мг/кг	количество проб, %
Зерно (ячмень, пшеница), n = 45	< 0,1	41(91,1%)	< 5	40 (88,9%)	< 0,5	40 (88,9%)
	> 0,1	4 (8,9%)	> 5	5 (11,1%)	> 0,5	5 (11,1%)
Комбикорм, n = 63	< 0,2	61 (96,8%)	< 5	54 (85,7%)	< 0,5	55 (87,3%)
	> 0,2	2 (3,2%)	> 5	9 (14,3%)	> 0,5	8 (12,7%)

Анализ содержания микотоксинов в кормах для пушных зверей (Таблица 8) показал, что в большинстве образцов не выявлено наличие микотоксинов, а в тех пробах где они имелись, уровень был ниже предельно допустимого. Однако в 24,1% кормах наблюдали повышение дезоксиниваленола, в 8,3% - Т-2 токсина, в 5,5% - афлатоксина В1, в 5,5% - охратоксина А и в 6,5% проб - зеараленона.

Таблица 8 – Содержание микотоксинов в кормах, используемых в пушном звероводстве

Корма	Афлатоксин В1		Т-2 токсин		Охратоксин А		ДОН		Зеараленон	
	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %
Зерно (ячмень, пшеница) n = 45	-	41 (91,1%)	-	32 (71,1%)	-	34 (75,6%)	-	22 (48,9%)	-	32 (71,1%)
	в	4 (8,9%)	в	13 (28,9%)	в	11 (24,4%)	в	23 (51,1%)	в	13 (28,9%)
	< 0,02	1 (25,0%)	< 0,1	9 (69,2%)	< 0,05	7 (63,6%)	< 1,0	6 (26,1%)	< 0,1	10 (76,9%)
	> 0,02	3 (75,0%)	> 0,1	4 (30,8%)	> 0,05	4 (36,4%)	> 1,0	17 (73,9%)	> 1,0	3 (23,1%)
Комбикорм для молодняка и взрослых зверей в период беременнос- ти и лактации, n = 63	-	60 (95,2%)	-	54 (85,7%)	-	56 (88,9%)	-	38 (60,3%)	-	51 (81,0%)
	в	3 (4,8%)	в	9 (14,3%)	в	7 (11,1%)	в	25 (39,7%)	в	12 (19,0%)
	< 0,02	0	< 0,05	4 (44,4%)	< 0,01	5 (71,4%)	< 1,0	16 (64,0%)	< 0,02	8 (66,7%)
	> 0,02	3 (100%)	> 0,05	5 (55,6%)	> 0,01	2 (28,6%)	> 1,0	9 (36,0%)	> 0,02	4 (33,3%)

Примечание: В- выявлено; КП-количество проб, Н- наличие

В отличие от кормов для других животных, в кормах для пушных зверей чаще встречается их загрязнение афлатоксином В1. Из числа метаболитов фузариевых микроскопических грибов повышенный уровень больше встречается в комбикормах, а ДОН – в зерновых. При этом в большинстве случаев контаминации встречается сочетание нескольких токсинов, что существенно увеличивает риск возникновения клинической формы интоксикации, т.к., пушные звери более чувствительны к микотоксинам, чем лабораторные и сельскохозяйственные животные по мнению Астраханцева, В. И., (1973), Ерина,

А. Т., Плотникова, В. Е., Рыминской, Е. И. (1994); Christensen, C., Nelson, G. H., Mirocha, C. (1965).

Спектр антропогенных токсинов в кормах, используемых в рыбоводстве

В сравнении с другими группами животных рацион рыб является самым разнообразным по набору потребляемых компонентов. Помимо этого, у них выражены возрастные и видовые особенности кормления. При этом некоторые биологически активные вещества, например, минеральные элементы, могут поступать непосредственно из среды обитания, т.е., воды. Однако, в прудовых хозяйствах, помимо естественных кормов (водоросли, планктон и др.) рацион взрослой рыбы включает концентрированные корма, в частности зерно и комбикорма. Специализируемые комбикорма, как отмечает Anater, A. (2021), состоят в основном из зерна и продуктов его переработки, отрубей масличных культур, отходов пивоварения, дробленых, различных продуктов животного происхождения (рыбная и костная мука, кровь). В Российской Федерации для комбикормовой продукции рыб, отмечает Кононенко, Г. П. и соавт. (2021), введены обязательные требования на соответствие показателям качества и безопасности (ГОСТ 10385-2014) и создана современная методическая база для проведения микотоксикологического контроля (ГОСТ 31653-2012, ГОСТ 31691-2012, ГОСТ 32587-2013, ГОСТ 34108-2017, ГОСТ Р 51116-2017).

В соответствии с нормативными документами были отобраны и исследованы образцы кормов, используемые для кормления рыб в прудовых хозяйствах, расположенных в Ленинградской области. Результаты исследования представленные в Таблице 9, показывают, что во всех обследуемых пробах кормов содержатся изучаемые химические вещества, но как правило их уровень ниже предельно допустимого. Только в 13,8% проб отмечено повышение свинца, в 13,8% - кадмия и в 5,3% - ртути. При этом риск отравления ртутью и свинца, согласно полученным данным, выше при использовании в качестве базового корма – зерна, а кадмием - комбикорма. Мы не выявили достоверного различия в

содержании химических веществ в комбикормах для форели и карповых, поэтому в таблице они объединены.

Таблица 9 – Содержание токсических элементов в кормах, используемых в рыбоводстве

Корма	Ртуть		Свинец		Кадмий	
	мг/кг	количество проб, %	мг/кг	количество проб, %	мг/кг	количество проб, %
Зерно (ячмень, пшеница), n = 39	< 0,1	36 (92,2 %)	< 5	32 (82,1 %)	< 0,5	34 (87,2 %)
	> 0,1	3 (7,8 %)	> 5	7 (17,9 %)	> 0,5	5 (12,8 %)
Комбикорм, n = 55	< 0,1	53 (96,4 %)	< 5	49 (89,1 %)	< 0,4	47 (85,5 %)
	> 0,1	2 (3,6 %)	> 5	6 (10,9 %)	> 0,4	8 (14,5 %)

В то время как при изучении наличия микотоксинов показатели существенно отличались, поэтому отдельно представлены данные по кормам для разных видов рыб (Таблица 10).

Результаты определения содержания в кормах микотоксинов показали, что афлатоксин В1 обнаружен в 21,3% пробах, дезоксиниваленол – в 40,4%, Т-2 токсину в 27,6%, зеараленон в 27,6% и охратоксину А – в 21,3% (таблица 10). При этом мы не анализировали данные в отношении числа превышения ПДК, т.к., для рыб нет соответствующих нормативов.

Наиболее контаминированным кормом является зерно, где встречаются ассоциации микотоксинов, и в комбикорме для форели обнаружен афлатоксин В1 в количестве, превышающем ПДК в 16% пробах, а в комбикорме для карпа в 10% проб были обнаружены Т-2-токсины, так же превышающие ПДК.

Клинические симптомы микотоксикозов у рыб практически не заметны и могут стать проблемой, которую нелегко идентифицировать, но которая будет приводить к снижению сопротивляемости организма к болезням и снижению продуктивности. Помимо этого, многие авторы Smith, M. C. et al. (2016), Гонсалвес, Р. и соавт. (2017); Bashorun, A. et al. (2023), отмечают актуальность комбинированной контаминации, когда корм или кормовой ингредиент контаминирован грибом, способным продуцировать несколько токсинов

одновременно, или, когда один ингредиент обсеменен несколькими различными грибами, что приводит к образованию различных множественных токсинов.

Таблица 10 – Содержание микотоксинов в кормах, используемых в рыбоводстве

Корма	Афлатоксин В1		Т-2 токсин		Охратоксин А		ДОН		Зеараленон	
	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н, мг/кг	КП, %	Н	КП, %
Зерно (ячмень, пшеница) n=39	-	30 (76,9%)	-	28 (71,8%)	-	28 (71,8%)	-	14 (35,9%)	-	24 (61,5%)
	В	9 (23,1%)	В	11 (28,2%)	В	11 (28,2%)	В	25 (64,1%)	В	15 (38,5%)
	< 0,02	6 (66,7%)	<0,1	5 (45,5%)	<0,05	7 (63,6%)	<1,0	8 (32,0%)	< 1,0	12 (80,0%)
	> 0,02	3 (33,3%)	> 0,1	6 (54,5%)	>0,05	4 (36,4%)	>1,0	17 (68,0%)	> 1,0	3 (20,0%)
Комбикорм для форели n=25	-	20 (80,0%)	-	18 (72,0%)	-	21 (84,0%)	-	18 (72,0%)	-	20 (80,0%)
	В	5 (20,0%)	В	7 (28,0%)	В	4 (16,0%)	В	7 (28,0%)	В	5 (20,0%)
	< 0,005	1 (20,0%)	*	*	*	*	*	*	*	*
	> 0,005	4 (80,0%)	*	*	*	*	*	*	*	*
Комбикорм для карповых n=30	-	24 (80,0%)	-	22 (73,3%)	-	25 (83,3%)	-	24 (80,0%)	-	24 (80,0%)
	В	6 (20,0%)	В	8 (26,7%)	В	5 (16,7%)	В	6 (20,0%)	В	6 (20,0%)
	*	*	< 0,5	5 (62,5%)	*	*	*	*	*	*
	*	*	> 0,5	3 (37,5%)	*	*	*	*	*	*

Примечание: *- не регламентируется; В - выявлено; КП - количество проб, Н - наличие

Таким образом, несмотря на проводимую в России активную работу по снижению экологических рисков, глобальный тренд мирового развития обуславливает дальнейшее усиление техногенного прессинга и повышение роли антропогенных факторов. Из числа экзогенных токсинов, наиболее актуальными в настоящее время являются тяжелые металлы и микотоксины. И хотя, как показал анализ литературы, степень бактериологической и паразитологической контаминации среды обитания животных выражена не ярко, общая тенденция потепления климата на планете может изменить структуру абиотических

факторов, что согласуется с данными Аршаница, Н. М., Романов, А. Ю. (2024).

В большинстве кормов (72,0%) имеет место сочетание нескольких химических веществ и микотоксинов, количество которых находилось на 5-20% ниже ПДК, т.е., преобладает предпороговый уровень, комбинированный профиль экзотоксинов. Из этих кормов в большинстве случаев (84,5%) наблюдается сочетание кадмия, свинца Т-2 токсина и дезоксиниваленола. Поэтому данное сочетание экзотоксинов отражает токсикологические риски алиментарного происхождения, характерные для современного животноводства.

2.2.2 Особенности проявления и информативности маркеров эндогенной интоксикации у животных с разной тяжестью течения патологии

Как было отмечено в обзоре литературы, огромную опасность для здоровья животных представляют токсины эндогенного происхождения. В классическом понимании «эндотоксин» – это метаболит который образуют грамотрицательные бактерии (Lee, J. Y. et al. (2015)), но в последнее время этим термином стали называть все токсические метаболиты, образующиеся в организме, например, авторы Туйчибоева, М. Н. и соавт. (2014), Кнышова, Л. П. и соавт. (2016). По сути, эндотоксины это естественные, но обладающие токсическими свойствами, продукты жизнедеятельности организма, поэтому они всегда имеются в организме, а наличие и степень выраженности их патогенетического значения определяется уровнем накопления. Каждый из этих метаболитов обладает специфическим токсическим влиянием, но более выражены их неспецифические эффекты, такие как ацидотическое, оксидативное, гипоксическое, мембранодеструктивное и др. действия, совокупность которых позволила выделить синдром эндогенной интоксикации. Разнообразие эндотоксинов по химическому строению и патофизиологическому механизму действия затрудняет оценку этиологической структуры аутоинтоксикации. Проводя поисковые исследования, вначале мы использовали в качестве базового методического подхода выделение конкретных токсинов эндогенного происхождения

(липополисахарид, мочеви́на, креатинин, МДА и др.), но при этом терялась возможность оценки интегрального токсического эффекта. Но, акцентируя внимание только на анализе интегрального ответа, отсутствовала информация об иницирующем факторе, появлялся риск «упустить» этапы развития синдрома эндогенной интоксикации и констатировать только полиорганные нарушения. С целью оптимизировать алгоритм диагностики было проведено исследование по изучению закономерностей изменений маркеров аутоинтоксикации у больных с разной степенью её выраженности.

Исследования были проведены в условиях хозяйства специализирующемся на откорме молодняка крупного рогатого скота, где животные содержатся в типовых помещениях в станках по 20 голов в каждой. На основании результатов комплексного обследования животных в возрасте 6,0-6,5 месяцев, находящихся в одном помещении (n=450), были сформированы четыре группы по 20 голов в каждой: группа № 1 (контроль) - клинически здоровые животные, группы № 2, № 3 и № 4 - больные пневмонией соответственно с лёгкой, средней и тяжелой степенью тяжести течения болезни. У здоровых животных отсутствовали патологические изменения при исследовании верхних дыхательных путей и грудной клетки. У них констатировали смешанный тип дыхания с правильным ритмом и без патологических шумов. Клинический диагноз был поставлен с учетом наличия и выраженности специфических симптомов пневмонии (диагноз неспецифическая (неуточненная) бронхопневмония):

- лёгкое течение: животные активны, имеют хороший аппетит, субфебрильную температуру (Таблица 11), слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа желто-зеленого цвета, редкий кашель сухой (реже влажный) усиливающийся после физической нагрузки, результаты аускультации: в области проекции лёгких имеет место жёсткое (везикулярное) дыхание, но в средней трети - сухие или влажные хрипы;

- средняя тяжесть патологии: вялость, аппетит ослаблен, смешанная одышка, влажный частый кашель, гнойно-слизистые зелёно-желтого цвета

выделения из носа, при аускультации выявляются разнокалиберные влажные хрипы;

- тяжелое течение патологии: ступор, аппетит отсутствует, одышка смешанная, но у многих инспираторная, приступообразный влажный кашель, носовые истечения зелёно-жёлтого цвета, а по составу гнойно-слизистые результаты аускультации: «звучные» разнокалиберные влажные хрипы или крипитации напоминающие звуки мнущейся ткани (шорох).

До обследования больные животные не подвергались лечению, и только после окончательной постановки диагноза, им был назначен курс терапии, который соответствовал тяжести течения патологии. Телятам с лёгким течением пневмонии, в течении трёх дней один раз в сутки, внутримышечно вводили бутафан (бутафосфан, цианокобаламин, 5 мл/гол) и лексофлон (левофлоксацин, 1 мл/30 кг массы тела), 5 дней внутрь вводили бромгексин (бромгексина гидрохлорид, по 8 мг 2 раза в день).

Больным животным со средней и тяжелой степенью тяжести течения пневмонии в 1 и 3 дни лечения проводили новокаиновую блокаду звездчатого узла, и внутривенно вводили цефтриаксон (20 мг/кг), раствор кофеина-бензоата натрия (20%, доза 3 мл/гол), глюкозы (40%, доза 0,25 мл/кг), кальция хлористого (10%, доза 0,25 мл/кг) и Рингера-Локка (осмолярность 300 мосм/л, доза 0,5 мл/кг). На 3, 4, 5, 6, и 7 день лечения один раз в сутки внутримышечно вводили бутафан (Бутафосфан, цианокобаламин, 5 мл/гол) и лексофлон (левофлоксацин, 1 мл/30 кг), а внутрь бромгексин (бромгексина гидрохлорид, 2 раза в день на 1, 2 и 3 день по 16 мг, но 4 и 5 день по 8 мг/гол.).

Животные находились под постоянным клиническим наблюдением, результаты которого показали, что у всех больных проведённый курс терапии привел к их выздоровлению. При этом, у телят с лёгким течением заболевания достоверное улучшение общего состояния и исчезновение специфических признаков пневмонии отметили на 3-4 день лечения, но симптомы поражения органов дыхания (одышка, тахипноэ) – на 5 день, у больных со средней и тяжелой степенью патологии отмеченные изменения наблюдались на 5 и 7 (8) дни.

Выбор указанных антибиотиков был обусловлен результатами микробиологических исследований проб мокроты, которые отбирали у всех больных при первичном их обследовании. Полученные при этом результаты показали, что у большинства больных выделялись *Streptococcus pneumoniae* (100% больных), *Escherichia coli* (100%) и *Haemophilus somnus* (65%), другие бактерии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pasteurella multocida* и др.) встречались значительно реже (<40,0%). Результаты диско-диффузного метода определения чувствительности преобладающих бактерий к антибиотикам (по Кеурбу-Бауер) позволили выбрать перспективные антибиотики: цефтриаксон и левофлоксацин. Помимо отбора проб мокроты при первичном обследовании, они также были отобраны и подвергнута исследованию через 3 дня после завершения курса лечения для контроля полноценности выздоровления.

В рамках первичного обследования у всех животных были отобраны пробы крови, анализ которой ориентировали на выявление маркеров эндогенной интоксикации.

Из данных Таблицы 11 видно, что с увеличением тяжести пневмонии увеличивалась выраженность лихорадки и полипноэ. Пульс существенно не изменялся у легкобольных животных и достоверно увеличивался при средней тяжести пневмонии, но затем снижался (на 13,2%) при тяжелом состоянии телят. Более выраженная зависимость от тяжести заболевания выявлена со стороны маркеров эндогенной интоксикации.

У больных с легким течением патологии не было отмечено достоверных изменений маркеров эндотоксикоза, хотя имела место тенденция к увеличению МСМ 254, МСМ 280, МДА, ЛПС и ЛИ ($p>0,05$). При средней тяжести и тяжёлом состоянии животных, в сравнении со здоровыми, отмечено достоверное увеличение ССЭ на 12,7 и 22,0%, ЛИИ в 4,7 и 26,3 раза, ЛИ на 76,7 и 99,3%, ЛПС на 81,1% и в 2 раза, МДА в 2,1 и 2,4 раза.

Таблица 11 – Маркеры эндогенной интоксикации в крови телят в возрасте 6,0-6,5 месяцев с разной степенью тяжести течения пневмонии

Показатели	Группа животных	Клиническое состояние			
		Здоровые	Степень тяжести течения		
			Лёгкая (n=20)	Средняя (n=20)	Тяжелая (n=20)
Клинические показатели					
Температура тела, °С		38,7±0,12	39,1±0,24	39,3±0,16*	39,6±0,25*
ЧСС/мин		76,0±3,45	76,5±4,40	98,0±6,05*	85,0±4,10
ЧДД/мин		23,5±2,07	29,1±2,80	42,0±3,75*	56,5±4,23*
Кровь цельная					
ССЭ, %		37,7±0,20	38,0±0,13	42,5±0,37*	46,0±0,39*
ЛИИ по Я.Я. Каль-Кальфу		0,062±0,011	0,059±0,008	0,29±0,005*	1,63±0,012*
ЛИ		1,50±0,041	1,76±0,093	2,65±0,103*	2,99±0,071*
Сыворотка крови					
МСМ, 237 нм, усл. ед.		0,861±0,0086	0,853±0,0104	0,888±0,0372	1,108±0,0360*
МСМ, 254 нм, усл. ед.		0,289±0,008	0,311±0,004*	0,377±0,020*	0,425±0,033*
МСМ, 280 нм, усл. ед.		0,265±0,0121	0,306±0,012*	0,340±0,025*	0,370±0,027*
Мочевина, мМ/л 3,3-6,5		3,83±0,260	3,79±0,239	3,50±0,170	3,12±0,159*
Креатинин, мкМ/л 38,8-60		45,1±0,68	43,2±1,07	58,3±1,36*	73,9±1,50*
UCR 40:100		85,0±1,15	87,8±1,23	60,0±1,50*	42,2±0,77*
ЛПС, Ед/мл		0,207±0,023	0,212±0,008	0,375±0,103	0,417±0,061*
Плазма крови					
МДА, нМ/мл		0,713±0,022	0,750±0,021	1,475±0,014*	1,72±0,240*

Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным днём опыта в группе № 1, но в отношении показателей МСМ «*» – различие в сравнении с верхним пределом референсного диапазона (МСМ 254 и МСМ 280 – 0,300 усл ед, МСМ 237 – 1,0 усл ед)

Уровень молекул средней массы также увеличивался и превышал референсный диапазон на длине волны 254 нм (0,3 усл. ед.) соответственно на 25,7 и 41,6%, а на 280 нм – на 13,3 и 23,3%. МСМ на длине волны 237 нм накапливались выше нормы только у тяжелобольных телят – на 10,8%.

Содержание мочевины уменьшилось при средней тяжести пневмонии на 8,6% и больных в тяжелом состоянии на 18,5%. Креатинин наоборот увеличился на 29,3 и 63,8%. При этом первый показатель имел тенденцию к уменьшению, но второй – к увеличению. В результате у больных с тяжелой формой пневмонии возникал дисбаланс этих конечных продуктов белкового обмена (UCR), который у тяжелобольных животных приближался к критическому показателю (<40), указывающему, согласно наблюдениям ученых Uchino, S. et al. (2015), Katsoulos, P. D. et al. (2020), на риск нарушения процесса реабсорбции в почках.

Анализ уровня маркеров эндогенной интоксикации показал, что с усилением тяжести пневмонии, помимо увеличения абсолютных величин расширяется их диапазон колебаний. У легкобольных животных, коэффициент вариации МСМ (254 нм) составил 6,6%, но у больных со средним и тяжелым течением – 24,5 и 35,0%.

Учитывая выявленную особенность пула маркеров ЭИ, мы выделили из числа больных телят со средней и тяжелой степенью течения пневмонии три группы животных, по степени увеличения МСМ (254 нм) и провели сравнительный анализ показателей чувствительности возбудителей к выбранным антибиотикам (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели чувствительности возбудителей пневмонии у телят с разным уровнем эндогенной интоксикации

Показатели	Степень тяжести эндогенной интоксикации в 1 день опыта					
	Легкая		Средняя		Тяжёлая	
День опыта	1	10	1	10	1	10
МСМ 254 нм, усл ед	0,317±0,013	0,294±0,008*	0,385±0,019	0,310±0,020*	0,425±0,014	0,355±0,025*
<i>ДЗПР Haemophilus somnus, мм</i>						
Цефтриаксон	28,5±0,18	29,0±0,09	28,8±0,15	27,0±0,20*	28,8±0,19	21,5±0,11*
Левифлоксацин	31,0±0,21	30,5±0,15	31,4±0,25	27,6±0,25*	31,5±0,29	25,0±0,17*
<i>ДЗПР Escherichia coli, мм</i>						
Цефтриаксон	25,1±0,34	23,0±0,25*	25,5±0,30	21,5±0,42*	25,4±0,25	18,2±0,17*
Левифлоксацин	19,0±0,18	17,5±0,20*	19,0±0,17	16,6±0,11*	19,4±0,21	14,0±0,12*
<i>ДЗПР Streptococcus pneumoniae, мм</i>						
Цефтриаксон	НВД	НВД	НВД	НВД	НВД	НВД
Левифлоксацин	20,0±0,30	19,6±0,26	20,0±0,27	16,5±0,20*	20,1±0,32	12,2±0,13*

Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателями первого дня опыта; ДЗПР – диаметр зоны подавления роста (мм); НВД – не воспроизводимые данные

Полученные данные показали, что в начале курса лечения все указанные бактерии чувствительны к левифлоксацину (5 мкг/диск) и цетриаксону (30 мкг/диск). При этом достоверного различия между группами в показателях диаметра зоны подавления роста анализируемых микроорганизмов не выявлено.

Результаты анализа проб мокроты, отобранных через 3 дня после завершения курса лечения, показали, что если у больных со сравнительно легкой степенью аутоинтоксикации существенных изменений ДЗПР не произошло, то на фоне более выраженной ЭИ наблюдается уменьшение данного показателя. Так, на 10 день опыта ДЗПР *E. coli* вокруг диска с цефтриаксоном уменьшилась у больных со средней тяжестью эндотоксикоза на 15,7%, но при тяжелой степени синдрома – на 28,3%. Левофлоксацин задержал рост соответственно на 12,6 и 27,8%. Диаметр роста *H. somnus* вокруг диска с цефтриаксоном уменьшился у больных со средней и тяжелой выраженностью ЭИ на 6,25 и 25,3%. Но в присутствии хинолона соответственно на 12,1 и 20,6%. Более выраженное изменение ДЗПР отмечены со стороны *S. pneumoniae*. Так, диаметр роста уменьшился в присутствии левофлоксацина на 17,5 и 39,3%. В дальнейшем часть телят из этих групп повторно заболело вначале бронхитом, но затем бронхопневмонией. Микробиологические исследования показали, что возбудителями повторного заболевания оказались те же микроорганизмы, хотя возросло значение *M. pneumoniae*, которая выделялась у всех больных. Случаи повторного заболевания были отмечены у 5,0% из группы с легкой интоксикацией, у 48,5 и 68,8% соответственно из числа больных со средней и тяжелой степенью эндотоксикоза. Корреляционно-регрессионный анализ (по Пирсону) показал, отсутствие достоверной связи между уровнем ЭИ и ДЗПР, что между МСМ и ДЗПР как в начале, так и после курса лечения. Однако выявлена обратная, весьма высокая по шкале Чеддока, связь между уровнем маркеров ЭИ и ДЗПР всех изучаемых бактерий и к обоим антибиотикам. Наиболее выражена указанная зависимость в группах со средней и тяжелой степенью выраженности ЭИ. У этих животных при сопоставлении МСМ в начале лечения и ДЗПР *H. somnus* вокруг диска с цефтриаксоном на 10 день опыта коэффициент корреляции оказался равен - 0,916, а коэффициентом детерминации выше 0,840. При использовании левофлоксацина данные показатели составили 0,993 и 0,986. Аналогичные расчеты с использованием данных ДЗПР *E. coli* показали 0,527 и 0,278. Коэффициент

корреляции и детерминации в сопоставимой паре МСМ (1 день) и ДЗПР (10 день) *S. pneumoniae* вокруг диска с левофлоксацина оказались равны 0,971 и 0,943.

В результате эксперимента мы выявили, что прогрессирование пневмонии сопровождается накоплением токсических метаболитов эндогенного происхождения. При этом имеет место сочетание ретенционного, резорбционного, обменного и инфекционного видов эндогенной интоксикации, соотношение и степень выраженности которых зависит от тяжести течения патологии. Не вызывает сомнения, что сложная структура пула эндотоксинов окажет на организм столь же многогранное патогенетическое воздействие с соответствующими изменениями показателями состава крови и функций органов. Поэтому при выборе профилактических и лечебных средств, детоксикация организма окажется одной из методов снижения выраженности или нормализации патологических отклонений гомеостаза. Отмеченное указывает на необходимость внесения в технологическое задание разработки новых энтеросорбентов пункта о наличии у них обменонормализующих свойств.

В процессе лечения животных мы наблюдали улучшение общего состояния заболевших животных: снижение, в начале, специфических симптомов пневмонии, а затем признаков патологии органов дыхания, и уровня маркеров эндогенной интоксикации. Однако у некоторых переболевших телят, признанных клинически здоровыми, сохранялось повышенное содержание в крови эндотоксинов. При этом полученные данные дают основание предположить, что токсины эндогенного происхождения оказывают влияние на микроорганизмы, циркулирующие в организме, что проявляется в изменении их свойств, в частности устойчивости к антимикробным веществам. Накопление эндотоксинов способствует развитию антибиотикорезистентности, что увеличивает риск первичного или повторного заболевания животных. Следовательно, можно предположить, что детоксикация организма является и одним из методов снижения риска развития антибиотикорезистентности, повышения эффективности антимикробной терапии и снижения риска повторного заболевания животных. Отмеченное положение следует учитывать при разработке средств детоксикации,

а при изучении их эффективности, оценивать эффект изменения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Заключение. Результаты проведенного опыта показали различие выраженности эндогенной интоксикации у больных пневмонией с разной степенью тяжести течения пневмонии. При этом нами была выявлена зависимость диагностической значимости изучаемых показателей от тяжести течения патологии. Так, при легкой степени тяжести пневмонии изменялись параметры клеточных структур, но при прогрессировании патологии, помимо усиления указанных нарушений, наблюдалось накопление токсических продуктов дисметаболизма, а затем и изменения на органном, системном и организменном уровнях. Поэтому при разработке дизайна последующих исследований мы использовали многоуровневую технологию выявления и оценки выраженности эндогенной интоксикации, включающую в себя:

1. Определение содержания конкретных метаболитов:

- конечные метаболиты белкового обмена – креатинин и мочевины;
- продукт перекисного окисления липидов – МДА.

2. Выявление токсического влияния токсинов:

- оценка состояния мембран эритроцитов – сорбционная способность эритроцитов (ССЭ);
- нарушение (дисбаланс) микробиоты – липополисахарид (ЛПС).

3. Оценка интегральной (неспецифической) реакции организма (маркеры):

- определение по специфическим параметрам (размер, масса и др.) группы веществ, в составе которой преобладают метаболиты с токсическими свойствами, в частности, молекулы «средней» массы, определяемые на длине волны 254, 280 и 237 нм (МСМ 254, МСМ 280 и МСМ 237),

- на клеточном уровне: ССЭ и лейкоцитарные индексы из числа которых, нами был выбран индекс интоксикации по Кальф –Кальфу (ЛИИ, метод автора модифицированный в 1950 г.) и лимфоцитарный индекс (ЛИ).

4. Оценка функционального состояния органов, участвующих в детоксикации организма, в частности печени (АсАТ, АлАТ, ЩФ, и др.) и почек (креатинин, мочеви́на и их соотношение (UCR)).

Как было отмечено, прогрессирование пневмонии сопровождалось накоплением токсических метаболитов эндогенного происхождения. При этом имело место сочетание ретенционного, резорбционного, обменного и инфекционного видов эндогенной интоксикации, соотношение и степень выраженности которых зависит от тяжести течения патологии. Не вызывает сомнения, что сложная структура пула эндотоксинов оказывала на организм столь же многогранное патогенетическое воздействие с соответствующими изменениями показателей состава крови и функций органов. Поэтому нами был сделан вывод, что детоксикация организма является одним из основных методов снижения выраженности или нормализации патологических отклонений гомеостаза. Отмеченное указывает на необходимость внесения в технологическое задание разработки новых энтеросорбентов пункт о наличии у них обменонормализующих свойств. В процессе лечения мы наблюдали, согласно проведенным осмотрам, улучшение общего состояния заболевших животных: снижение, в начале, специфических симптомов пневмонии, а затем признаков патологии органов дыхания, и уровня маркеров эндогенной интоксикации. Однако у некоторых переболевших телят признанных клинически здоровыми сохранялось повышенное содержание в крови эндотоксинов. При этом полученные данные дают основание предположить, что токсины эндогенного происхождения оказывают влияние на микроорганизмы, циркулирующих в макроорганизме, что проявлялось в изменении их свойств, в частности устойчивости к антимикробным веществам. Накопление эндотоксинов способствовало развитию антибиотикорезистентности, что увеличивает риск первичного или повторного заболевания животных.

Следовательно, можно предположить, что детоксикация организма является и одним из методов снижения риска развития и антибиотикорезистентности,

повышения эффективности антимикробной терапии и снижения риска повторного заболевания животных. Отмеченное положение следует учитывать при разработке средств детоксикации, а при изучении их эффективности, оценивать эффект изменения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

2.2.3 Закономерности токсикологической интеграции между экзотоксинами и эндотоксинами в организме животных

Результаты предыдущих опытов показали, что в настоящее время антропогенный профиль формируется токсинами, содержание которых в кормах не превышает допустимый уровень, но их спектр имеет постоянную тенденцию к расширению. Поэтому снижается актуальность кормовых отравлений, но повышается вероятность интегрального неспецифического эффекта. Также было показано, что у здоровых животных постоянно образуются эндогенные токсины, которые метаболизируются и выводятся из организма, при этом они не достигают патогенетически значимого уровня. В данном случае имеет место физиологически адаптированный, т.е., относительно стабильный уровень эндотоксинов, однако до сих пор остается невыясненным вопрос: оказывает ли на него прогрессирующий антропогенный прессинг влияние и каков механизм интегрального ответа организма.

Объектом исследования были выбраны свиньи, т.е., моногастричные животные, у которых имеет место непосредственный патогенетический алгоритм: 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. Также с целью снижения риска получения заведомо ложных результатов, обусловленных различием исходного состояния животных, в опыте были задействованы только клинически здоровые свиньи, которые изначально получали доброкачественные корма, но в период исследования в них вносили фиксированное количество токсинов.

Экспериментальную интоксикацию, обусловленную одновременным воздействием на организм подпороговыми дозами микотоксинов и тяжелых металлов, провели на 24 клинически здоровых поросятах в возрасте 85 суток. Используя метод случайной выборки, животные были изолированы и распределены на две группы по 12 голов в каждой: № 1 (контроль) – получали базовый рацион, соответствующий по питательности рекомендуемым нормам и состоящий из доброкачественных кормов, № 2 – получали также оптимальный по питательности комбикорм, но содержащиеся в нём свинец, кадмий, Т-2 токсин и дезоксиниваленол, находились в предпороговой зоне - на уровне ниже допустимого уровня на 5-10% (Таблица 13). Длительность опыта составляла 30 суток, в течение которых свиньи находились под постоянным наблюдением, но на 1, 15 и 30 дни у 5 голов из каждой группы отбирали пробы крови.

Таблица 13 – Содержание изучаемых веществ в кормах

Показатели Группа №	Содержание в комбикорме, мг/кг	
	№ 1	№ 2
Ртуть	0,06±0,0005	0,06±0,0003
Свинец	1,86±0,013	4,61±0,015*
Кадмий	0,20±0,003	0,38±0,010*
Т-2 токсин	0,001±0,0005	0,048±0,0011*
Дезоксиниваленол	0	0,90±0,023*
Афлатоксин В1	0	0
Охратоксин А	0	0
Зеараленон	0	0

Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (группа № 1)

Результаты анализа состава крови, представленные в Таблице 14, показали, что в начале опыта не было достоверного межгруппового различия изучаемых величин. В течение опыта изменения показателей крови в контроле существенно не менялось, хотя произошло увеличение уровня белка (на 4,7%) и АсАТ (на 4,7%), что, вероятно, отражает возрастную активизацию роста и становление иммунной системы.

Таблица 14 – Показатели крови поросят в 1, 15 и 30 день опыта

Показатели	Группа	
	№ 1	№ 2
Цельная кровь		
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,7±0,16	6,6±0,15
	6,5±0,13	6,7±0,20
	6,5±0,21	6,0±0,09*
Гемоглобин, г/л	134,2±2,17	135,0±1,80
	135,0±2,50	135,3±2,80
	132,0±1,73	120,0±1,39*
Гематокрит, %	31,2±0,50	31,4±0,36
	31,2±0,43	31,5±0,50
	30,7±0,50	29,7±0,41
Т- лимфоциты, $10^9/л$	1,50±0,050	1,48±0,041
	1,46±0,100	1,26±0,056
	1,48±0,047	1,39±0,040*
В-лимфоциты, $10^9/л$	0,77±0,040	0,76±0,041
	0,79±0,033	0,82±0,034
	0,79±0,035	0,77±0,040
Сыворотка крови		
Общий белок, г/л	68,3±0,88	68,5±0,60
	68,0±0,73	68,5±1,00
	71,5±1,01	67,0±0,80*
Глюкоза, мМ/л	3,35±0,17	3,37±0,20
	3,35±0,19	3,42±0,22
	3,30±0,13	2,88±0,10*
АсАТ, Е/л	45,0±0,93	46,1±1,07
	47,7±1,05	55,6±1,00
	48,0±0,79	57,0±1,90*
АлАТ, Е/л	32,5±0,40	31,9±0,56
	33,0±0,63	36,0±0,71*
	32,0±0,59	27,0±0,50*
ГГТ, Е/л	13,8±0,70	13,5±0,69
	13,3±0,64	20,0±0,88*
	14,0±0,83	17,5±0,97*
МСМ 254 нм, усл ед	0,271±0,010	0,282±0,010
	0,265±0,013	0,307±0,009
	0,277±0,012	0,315±0,011*
МДА, мкМ/л	0,80±0,022	0,78±0,020
	0,80±0,027	0,96±0,18*
	0,81±0,011	1,03±0,24*

Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным днём опыта в группе №1 (контроль), но в отношении показателей МСМ «*» – различие в сравнении с верхним пределом референсного диапазона (0,300 усл ед). Верхняя, средняя и нижняя строка - отбор проб 1, 15 и 30 день опыта, соответственно

В группе № 2 на 15 день опыта отмечено увеличение активности АсАТ на 20,6%, а на 30 день – на 23,6% и АлАТ соответственно на 3,0 и 7,2%, уровня МДА

на 23,0 и 32,1% и МСМ 254 нм на 8,9 и 11,7%, но снижение белка на 2,0 и 4,2%. Содержание глюкозы после увеличения на 1,5% в середине опыта, резко уменьшилось на заключительном этапе наблюдения - на 14,5%, аналогичная динамика отмечена в активности АЛАТ – на 12,8 и 15,4%. Активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) на 15 день наблюдения увеличивалась на 53,8%, но затем после снижения на 12,5%, приближалась к исходному уровню, т.е., вначале интоксикации имеет место дискинезия желчных протоков и желчного пузыря, но в дальнейшем она исчезала.

На 15 день дачи контаминированного корма наблюдалась функциональная перегрузка печени, которая прогрессировала во второй половине опыта, но явных признаков (гиперферментации) не было отмечено, хотя было замечено нарушение обмена белков. При этом видно, что большинство биохимических показателей более интенсивно изменяются в первой половине опыта, что даёт основание предположить активизацию адаптационно-компенсаторных механизмов на фоне субтоксического воздействия токсинов. Исключение составляют маркеры эндогенной интоксикации, уровень которых имеет постоянную тенденцию к увеличению, хотя на первом этапе наблюдения накопление эндотоксинов было более активным.

Показатели иммунитета показали не синхронную реакцию: количество Т-лимфоцитов на 15 день опыта снизилось на 14,9%, но затем возросло на 10,3%, В-лимфоцитов наоборот на первом этапе наблюдения отмечено увеличение на 7,9%, но затем уменьшение на 6,1%. Однако оба показателя на 30 день приблизились к исходному уровню.

Таким образом очевидно, что в течении первых 15 дней действия комбинации токсинов наблюдалась депрессия клеточного, и активация гуморального звена иммунитета, в дальнейшем же отмечалась тенденция к их нормализации.

Результаты проведённого опыта показали, что комбинация химических веществ и микотоксинов в подпороговых дозах оказывает негативное влияние на организм животных. Однако, уже в первые дни (недели) токсической агрессии в

организме активизируются адаптационно-компенсаторные механизмы, снижающие выраженность дисбаланса функции печени и иммунной системы. При этом не происходит восстановления указанных изменений до исходного состояния, при этом постоянно накапливаются токсические метаболиты эндогенного происхождения, которые оказывают негативное влияние на костный мозг (тенденция к гипохромии и анемии) и работу печени (тенденция, указывающая на незначительную функциональную недостаточность в органах).

Таким образом, на фоне типичного профиля антропогенной среды в организме животных происходят изменения гомеостаза, но часть этих изменений длительное время нивелируется сначала активацией компенсаторных механизмов, но затем, вероятно, адаптационных процессов. Однако, независимо от выраженности адаптации к негативным факторам среды, в организме постоянно накапливаются эндотоксины, которые при достижении определенного уровня могут проявить свою патогенетическую активность. Поэтому, одним из постоянных неспецифических эффектов воздействия подпороговых экзотоксинов является эндогенная интоксикация.

2.2.4 Разработка функциональных премиксов для этиопатогенетической терапии и профилактики интоксикаций для моногастричных животных

Проведённые нами исследования по изучению экзогенной и эндогенной составной интегральной интоксикации у животных показали, что данная проблема не только сохраняет свою актуальность, но и прогрессирует. Было выявлено, что возрастает её роль в структуре причин возникновения заболеваний животных, снижении эффективности лечения и качества получаемых продуктов питания. В структуре экзогенных факторов интоксикации, ведущая роль принадлежит антропогенным токсинам, появление которых в настоящее время являются закономерным следствием необходимостью развития промышленности и сельского хозяйства, поэтому они не могут быть устранены организационно-

хозяйственными методами. Накопление токсинов эндогенного происхождения может быть инициировано большинством патологических процессов при развитии внутренней патологии. Патофизиологическая роль эндотоксинов многогранна: они определяют риск заболевания, эффективность профилактики, лечения, тяжесть течения и исхода болезни, уровень продуктивности и качество продукции животноводства. Основная роль в выведении эндотоксинов из организма принадлежит естественным биологическим механизмам, таким как их биотрансформация, связывание и выведение. Однако, как было нами показано, эндотоксины оказывают выраженное пагубное влияние на обменные процессы, на мембранные структуры клеток, что создаёт риск вторичного нарушения механизмов естественной детоксикации.

Таким образом, нами была показана очевидная необходимость комплексных средств эфферентной терапии и профилактики сочетающих сорбционные технологии и активацию собственных процессов биотрансформации. При этом нами было сформулировано техническое задание, где данные средства должны обладать следующими свойствами:

1. Снижать риск или исключать поступление в кровоток токсинов, поступающих из внешней среды;
2. Способность сорбировать токсины в полости желудочно-кишечного тракта, т.к., в реальных условиях производства преобладает алиментарный путь интоксикации;
3. Обладать сорбционным диапазоном, позволяющим фиксировать токсины разной молекулярной массой, т.к., некоторые экзотоксины имеют сравнительно большие размеры, но эндотоксины значительно меньше;
4. Иметь минимальные показатели десорбции, для гарантированной фиксации и выведения с калом токсинов;
5. Достоверно снижать уровень в крови токсинов эндогенного происхождения;

6. Восстанавливать нарушенные и стимулировать имеющийся уровень функций органов, участвующих в процессах детоксикации, в частности оказывать:

- антиоксидантное действие,
- мембранопротекторное действие,
- гепатотропное действие;

7. Быть экологически чистым и быть приемлемым во всех формах сельскохозяйственных предприятий, в том числе и в технологиях органического животноводства;

8. Быть безопасным для персонала, работающего с ним;

9. Быть биологически безопасным, не создавать токсикологические риски для животных и не оказывать вредного влияния на получаемые продукты питания;

10. Быть экономически доступным для всех хозяйств, работающих с животными за счёт использования отечественного сырья для производства;

11. Способствовать развитию добывающих отраслей России и повышению эффективности использованию её природных ресурсов за счёт рационального их использования, инновационных технологий доработки с целью повышения их биологической активности и экономической ценности, в т.ч., и экспортоориентированной.

Проведенный нами анализ литературы показал, что в настоящее время нет средств, обладающих всеми указанными свойствами. При этом основными позициями несоответствия являются отсутствие сочетания локальной деконтаминации и системной детоксикации, терапевтического и профилактического действий, возможности использования для всех животных, применения в течение длительного и короткого срока, нивелирования действия экзогенных и эндогенных токсинов. При этом одной из основных задач вновь создаваемого средства, должна быть снижение выраженности действия антропогенных факторов среды обитания, т.е., обеспечение барьерного эффекта между внешней средой и средой организма. В данном случае очевидно, что

предполагаемое средство должно применяться внутрь, т.е., в виде премикса. Полученные нами выводы позволили перейти к следующему этапу разработки - драйг-дизайну нового полифункционального средства.

2.2.4.1 Скрининг веществ-кандидатов для разработки функционального премикса

На основании проведенных исследований, нами были выявлены основные источники токсинов. Например, опасность, которую представляют микотоксины, кроется не только в том, что они поражают клетки кишечника, но и то, что в организме они могут модифицироваться в другие соединения, еще более опасные, чем их предшественники. Современные способы обработки кормового сырья, как отмечают многие авторы, не могут обеспечить достаточного уровня очистки от токсинов (Халина, Т. М. и соавт., 2024, Миникаев, Д. Т. и соавт., 2024, Кутлиева, Г. Дж. и соавт., 2024). Однако, в реальных условиях производства чрезмерное накопление микотоксинов в кормах с соответствующим риском клинически выраженного микотоксикоза, встречается редко и как правило это обусловлено нарушениями технологии заготовки и хранения кормов, а также отсутствием мониторинга их качества. Значительно чаще выявляется комбинация нескольких микотоксинов, при этом их содержание ниже допустимого уровня. Однако на этом уровне еще не отмечаются симптомы микотоксикоза, но как было отмечено выше, инициируется образование токсинов эндогенного происхождения. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении тяжелых металлов, комбинации которых обнаруживаются в большинстве кормов, но их уровень ниже допустимого, что также не вызывает клинического проявления отравления, тем не менее наблюдается нарушение метаболических процессов и накопление эндотоксинов. Как было нами выявлено, в настоящее время на фоне прогрессирования антропогенных рисков увеличивается частота случаев комбинированного заражения кормов, когда в них содержится подпороговое количество нескольких видов микотоксинов и тяжелых металлов. Данный

токсикологический профиль обнаружен в большинстве кормов, используемых в разных отраслях животноводства. В результате возникает усиление иницирующей роли экзотоксинов в процессах образования эндотоксинов, с соответствующим повышением уровня фонового (у здоровых) их уровня. Отмеченное усиливает патогенетическую роль эндотоксинов в организме и возникает риск развития патологии, которая запускает эндогенные механизмы образования и накопления токсических метаболитов, что осложняет течение болезни и снижает эффективность терапии. Поэтому, выявленная тенденция усиления выраженности интегральной фоновой интоксикации указывает на необходимость повышения эффективности детоксикационной терапии в рамках комплексного лечения заболеваний.

Учитывая важную роль алиментарных токсинов в изменении уровня эндогенной интоксикации, очевидна перспективность проведения деконтаминации полости желудочно-кишечного тракта. В клинической практике для этого наиболее часто используют сорбенты, которые имеют существенное различие по сорбционным свойствам, знание которых необходимо для проведения рациональной детоксикации. Поэтому изучение свойств сорбентов и разработка на их основе препаратов является одним из перспективных направлений, что подтверждается работами Белякова, Н. А. (1991), Беляева О. А. (2003). Однако энтеросорбенты помимо токсинов также фиксируют и выводят из организма питательные и биологически активные вещества, создавая риск возникновения вторичной мальабсорбции, что в клинической практике является лимитирующим фактором длительности применения препаратов данной группы. Поэтому существующие средства детоксикации не соответствуют разработанному нами техническому заданию создания функционального премикса в плане необходимости длительного применения, минимального риска побочных действий и комплексного фармакологического эффекта. На этапе проектирования нового средства мы разработали концепцию обеспечения высокого уровня деконтаминации полости желудочно-кишечного тракта за счёт комбинации сорбентов, но для снижения риска мальабсорбции и достижения высокого уровня

системной (организма) детоксикации необходимо использовать интегральный фармакологический эффект сочетания энтеросорбентов и средств активации обезвреживающей функции печени. Уточнив точки приложения действия функционального премикса появилось основание для проведения скрининга, т.е., экспериментального поиска перспективных веществ с заданными свойствами.

2.2.4.2 Скрининг соединений, нивелирующих влияние токсических веществ в желудочно-кишечном тракте

Одним из наиболее распространённых и эффективных способов снижения риска экзотоксикоза и снижения уровня эндотоксинов является их сорбция. Т.к., основными путями контаминации организма экзотоксинами являются корма и вода, а одним из основных путей выведения эндотоксинов является желудочно-кишечный тракт, то наиболее перспективным вариантом интракорпоральной детоксикации, является энтеросорбция. Предложено большое количество энтеросорбентов, которые классифицируются в частности по химическому происхождению. В соответствии с техническим заданием мы изучали свойства сорбентов только природного происхождения, которые характеризуются сравнительно высокой биологической активностью и экономической приемлемостью.

На основании анализа литературы мы выбрали сорбенты наиболее широко применяемые и с доказанной эффективностью: цеолит, вермикулит, перлит, полифепан (Белко, А. А. (2007); Дежаткина, С. В. (2016); Matrosova, L., et al. (2020); Осепчук, Д. В. (2023)).

Цеолиты. Основанием для их выбора стало то, что это природные или синтетические материалы, которые доказали свою эффективность в широком спектре применений, в том числе в биотехнологиях и медицине. По мнению Васакова, L. et al. (2018) это связано с адсорбционными и ионообменными свойствами цеолитов, что важно для обеззараживания внутренней среды от токсических элементов, молекул и радиоактивных загрязнителей; детоксикация

организмов, улучшение пищевого статуса и иммунитета животных, разделение биомолекул и различных типов клеток, создание биосенсоров и обнаружение биомаркеров, транспорт лекарств, нуклеиновых кислот и других биологически активных молекул, а также поглощение кислорода и других радикалов. Интерес к цеолитам также обусловлен их уникальной пористой структурой, в которой поры образуют отрицательно заряженные каналы и полости, занятые положительно заряженными щелочами; одновалентные щелочноземельные (т.е. Na^+ , K^+); и двухвалентные ионы (т.е. Ca^{2+}), группы OH^- или H_2O . Молекулы могут легко обмениваться ими с другими близлежащими молекулами и катионами. Ряд авторов доказали, что цеолит в кормах для животных способен действовать как детоксикационный агент (в том числе в отношении микотоксинов и тяжелых металлов), антиоксидантный, кровоостанавливающий, противодиарейный, стимулирующий рост, противовирусный, антибактериальный и иммуностимулирующий (Ташбулатов, А. А. (2007), Кузнецов, К. К. и соавт. (2014), Cerbu, C. et al. (2020), Захарова, Л. Н. (2022), Giurgiu, O. V. et al. (2024)). Сорбционная активность цеолита в нашем исследовании, в отношении микотоксинов, представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Сорбционная активность цеолита в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	65,1	54,2	29,8
ДОН	70,0	30,5	48,6
Афлатоксин В1	97,0	5,0	92,1
Охратоксин	65,9	40,5	39,2
Зеараленон	75,0	6,1	70,4

При исследовании сорбционной активности цеолита, мы отметили высокую активность в отношении афлатоксина В1 и зеараленона, с минимальной десорбцией. Так ПКПД, для них составил 92,1 и 70,4%, соответственно. Однако, как было показано выше, в кормах обследуемых регионов наиболее часто обнаруживаются Т-2 токсин, ДОН и охратоксин, в отношении которых сорбционная активность цеолита не столь высокая.

Вермикулит – это природный слоистый минерал группы гидрослюды с характерным стеклянным блеском. Пластинчатые кристаллы вермикулита, обычно, имеют золотисто-желтую или бурую окраску. В рамках поиска перспективного сорбента особый интерес, за счет своей гидрофильности, представлял вспученный вермикулит, т.к. его поры быстро впитывают воду или водные растворы. В животноводстве его активно применяют в качестве инертного носителя витаминов, питательных или лекарственных веществ. Согласно литературным источникам (Гертман, А. М. и соавт., 2007), вспученный вермикулит активен в отношении следующих токсинов: тяжелых металлов, органических соединений фенольной группы, диоксинов, соединений фтора, хлора, и даже радионуклидов. В качестве субстанции препарат практичен, так как у него отсутствует запах и он нетоксичен. Интерес к данному сорбенту также обусловлен тем, что питательные и биологически активные вещества попадая в его поры постепенно освобождаются, что снижает риск выведения их из организма. Однако при этом возникает вопрос о возможной десорбции токсинов. Проводя анализ вермикулита в качестве подходящей для нас субстанции, мы отметили, что он активен в отношении Т-2 и афлатоксина В1, при этом десорбция составляет 0%. Данные сорбционной активности изучаемой субстанции отражены в Таблице 16.

Таблица 16 – Сорбционная активность вермикулита в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	100,0	0,0	100,0
ДОН	13,0	100,0	0,0
Афлатоксин В1	100,0	0,0	100,0
Охратоксин	96,5	28,0	70,0
Зеараленон	100,0	14,4	85,6

Согласно полученным результатам, в отношении Т-2, афлатоксина В1 и зеараленона адсорбция для вермикулита составила 100%, при этом в отношении ДОН вермикулит показал отрицательный результат, в виду высокой десорбции, которая составила 100%. Таким образом, ПКПД в отношении микотоксина ДОН

составила 0%. В отношении зеараленона и охратоксина, ПКПД составила 85,6 и 70,0%, соответственно, десорбция же была 14,4 и 28,0%, соответственно. В сравнении с цеолитом вермикулит, активнее сорбирует и надёжней удерживает Т-2 токсин и охратоксин, но имеет значительно ниже ПКПД в отношении ДОН и афлатоксина В1.

Перлит вспученный, как отмечают Бережной, Ю. М. и соавт. (2018) и Зин, М. Х. (2019), сорбент нового поколения, который получают путем термической обработки вулканических пород. По нашему мнению, это перспективный сорбент, представляющий собой пористый материал, термостойкий, безопасный для персонала, животных и окружающей среды, и что в нашем случае важно - фармакохимически инертен. Все вышеперечисленные свойства обуславливает его широкое использование в создании новых композиционных материалов.

Выбор данного сорбента также обусловлен тем, что он обладает уникальными сорбирующими свойствами, значительной поверхностью поглощения и высокими адгезионными свойствами. Результаты исследования сорбционной активности перлита в отношении микотоксинов, отображены в Таблице 17.

Таблица 17 – Сорбционная активность перлита в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	53	55	24
ДОН	49	27	36
Афлатоксин В1	100	0	100
Охратоксин	69	43	39
Зеараленон	100	0	100

В отношении микотоксина ДОН перлит зарекомендовал себя лучше, чем предыдущая субстанция, так сорбционная емкость достаточно высока и составляет 36%. Так ПКПД относительно афлатоксина В1 и зеараленона составляет 100%. Адсорбция Т-2, ДОН и охратоксина составляет соответственно 53, 49 и 69%. В свою очередь для перлита характерна и высокая десорбция: 55, 27 и 43%, соответственно. Что несколько снижает его по характеристикам, согласно

нашему техническому заданию, по созданию высокоэффективного премикса, в отношении и микотоксинов.

Диатомит. Выбор этого сорбента в качестве субстанции для премикса обусловлен несколькими факторами. Во-первых, это сорбент минерально-органического происхождения, залегающий в виде осадочной горной породы (включая территорию Российской Федерации) белого, светло-серого или желтоватого цвета на 50% состоящий из окаменевших панцирей диатомей (клеточная кремнесодержащая стенка водорослей). Диатомиты бывают морского, реже пресноводного (озёрного) происхождения. Вторым обоснованием нашего интереса к данному сорбенту является сочетание его малого объёмного веса и хорошими адсорбционными свойствами. Часто используется химическая инертность диатомита, так он является не только временным «хранилищем» живых бактерий, но и повышает защиту бактериальных культур препарата при прохождении по всей длине желудочно-кишечного тракта, благодаря чему они быстрее заселяют кишечник, кроме этого диатомит сорбирует полярные микотоксины (например, афлатоксин В₁). Наши исследования подтвердили уникальные сорбционные свойства диатомита (Таблица 18).

Таблица 18 – Сорбционная активность диатомита в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	71,8	43,0	40,9
ДОН	75,0	36,0	48,0
Афлатоксин В1	97,8	7,0	90,9
Охратоксин	90,5	28,0	65,2
Зеараленон	75,0	5,0	71,2

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что диатомит активен в отношении многих микотоксинов, но в разной степени активности. Так, относительно афлатоксина В1 ПКПД составляет 90,9%, зеараленона 71,2%, охратоксина 65,2%. При этом у диатомита относительно Т-2 и ДОН ПКПД составляет примерно 50%. Адсорбция для всех микотоксинов составляет 71,8-97,8%

Полифепан. Выбор данного сорбента, созданного на основе натурального полимера, изготовленного из древесины хвойных деревьев, обусловлен тем, что основным его действующим веществом является лигнин, вещество, обладающее хорошим адсорбирующим свойством, способное выводить из организма избытки органических соединений (билирубин, холестерин, мочевины), образующихся в результате нарушения обмена веществ. Помимо этого, нас заинтересовал тот факт, что полифепан обладает антиоксидантными свойствами согласно инструкции, и помогает при расстройствах кишечника и заменяет недостаток клетчатки. Согласно метаанализу, лигнин не вызывает раздражения слизистой оболочки кишечника, вызывающего дисбактериоз, поэтому применение его не оказывает вредного влияния на микрофлору желудка. Также этот препарат более мягко действует, чем активированный уголь, он выводится из организма вместе с калом в неизменном виде. Проведенные нами исследования позволили уточнить сорбционную активность полифепана, как возможной субстанции для создания функционального премикса. Данные исследований отражены в Таблице 19.

Таблица 19 – Сорбционная активность полифепана в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	<u>17</u>	<u>100</u>	<u>0</u>
ДОН	44	21	44
Афлатоксин В1	<u>0</u>	<u>100</u>	<u>0</u>
Охратоксин	100	0	100
Зеараленон	100	0	100

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что полифепан несмотря на высокую сорбцию охратоксина и зеараленона, которая составляет 100%, так же имеет и высокую десорбцию афлатоксина В1 и Т-2– 100%. Что снижает его эффективность, учитывая данные полученные нами ранее относительно контаминации сырья и кормов для животных. Так же у него низкая сорбционная активность по отношению к микотоксину ДОН, которая проявляется в низкой адсорбции (44%) и высокой, почти в половину, десорбции (21%). В

результате эксперимента можно сделать вывод, что в отношении токсинов Т-2, ДОН и афлатоксина В1, полифепан обладает низкой эффективностью из-за эффекта десорбции, которая составила 100, 21 и 100% соответственно.

Торфо-сапропелевая смесь. При проведении скрининга мы использовали соединение сапропеля озерного и торфа низинного, совместная обработка которых увеличила количество макро- и микроэлементов, что повысило его обменокорректирующие свойства. Основными действующими веществами торфо-сапропелевой смеси являются гуминовые и фульвовые кислоты, которые широко используются в гуманной и ветеринарной практике. При этом используются их способность повышения резистентности, стимуляции роста и оптимизации развития, а фульвокислоты нормализуют работу желудочно-кишечного тракта и оказывают противодиарейное действие (Матросова, Л. Е., 2021). Нами была исследована смесь, имеющая рН - 7,3 - 8,0 и влажность 14-15%. Полученные при этом результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Сорбционная активность торфо-сапропелевой смеси в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	57,0	40,0	34,2
ДОН	77,5	15,0	65,8
Афлатоксин В1	94,0	5,0	89,3
Охратоксин	70,3	39,0	42,9
Зеараленон	98,9	3,0	95,9

На основании проведенных исследований, мы сделали вывод, что торфо-сапропелевая смесь активна в отношении афлатоксина В1, зеараленона, и ДОНа. Так ПКПД в отношении этих микотоксинов, и составляет 89,3, 95,9 и 65,8%, соответственно. Адсорбция охратоксина составила 70,3%, при десорбции 39%, таким образом ПКПД составило 42,9%. ПКПД в отношении токсина Т-2 несколько ниже и составляет 34,2%

Таким образом, сравнительная оценка свойств цеолита, вермикулита, перлита, диатомита, полифепана и торфо-сапропелевой смеси показала, что они обладают разной сорбционной активностью. Так, в отношении Т-2 токсина

оказались наиболее эффективными вермикулит (100%), диатомит (40,9) и торфо-сапропелевая смесь (34,2%). Особый интерес представляет диатомит, который можно классифицировать как наноматериал природного происхождения обладающий уникальными сорбционными способностями, содержащий сравнительно малое количество сторонних примесей, а его микроскилет отмечает Мясникова, Л. Н. и соавт. (2017), Zhang, R. et al. (2021), имеет острые края, что снижает риск наличия токсических свойств и указывает на наличие абразивного свойств с перспективой механической очистки слизистой оболочки кишечника. Однако, при обжиге данного минерала содержание воды в его порах уменьшается, что снижает адсорбцию положительно заряженных органических ионов. Для компенсации потери сорбционной активности, согласно Убаськиной, Ю. А. и соавт. (2016), рекомендуется использовать смесь диатомита с глинистыми минералами, оксидами щелочных и щелочноземельных металлов. При этом известно, что в торфе и сапропеле содержатся минералы щелочного профиля, эти данные получены многими авторами, включая Адееву, Л. Н. и соавт. (2009), Голубину, О. А. (2019) и многих других.

Согласно проанализированным источникам литературы (Бузлама, А. В. и соавт. (2010), Ежкова, А. М. (2018)), касаясь дозирования субстанций, входящих в состав премикса, нами было отмечено, что диатомит рекомендован для животных в дозе 0,1-1,0 г/кг («Диатомит кормовой для животных и птиц» ООО «Виталаб», Самарская обл., п. Кинельский, «NDP-D-280» ПК «Квант», Пензенская область, г. Никольск, РФ). Торф и сапропель используются в диапазоне от 0,1 до 1,0 г/кг, что в перерасчёте на основное действующее вещество (гуминовые кислоты), составляет от 4,0 до 20,0 мг/кг.

При проведении фармакологического скрининга и создании прототипа премикса, мы использовали торфо-сапропелевый концентрат, в котором содержание гуминовых кислот было равно 4,13 г/л (ООО «Эко Трейд Групп», г. Екатеринбург, РФ). Учитывая, что указанные выше дозы изучаемых веществ уже адаптированы, мы их использовали эти данные в дальнейшей нашей работе. В частности, были проведены исследования сорбционной активности комплекса

основных перспективных сорбентов диатомита и торфо - сапропелевого концентрата. Субстанции были использованы в соотношении 1 : 1 в натуральном виде (7 : 1 по сухому веществу). Полученные результаты представлены в Таблице 21, из данных которой видно, что полученный новый комплекс премикса, существенно изменила сорбционную активность в отношении микотоксинов.

Таблица 21 – Сорбционная активность композиции диатомита и торфо-сапропелевого концентрата в отношении микотоксинов

Токсины	Адсорбция, %	Десорбция, %	ПКПД, %
Т-2	74,7	41,0	44,1
ДОН	79,2	18,0	65,0
Афлатоксин В1	100,0	5,5	94,5
Охратоксин	89,5	25,0	67,1
Зеараленон	100,0	2,5	97,5

Коэффициент полезного действия комбинации в отношении дезоксиниваленола имела некоторое снижение на 0,8% в сравнении с диатомитом, но был выше на 17,0%, чем у торфо-сапропелевого концентрата. В отношении остальных микотоксинов экспериментальный состав оказался более эффективным. Так ПКПД в отношении Т-2 токсина был выше, чем у торфо-сапропелевой смеси на 9,9 и на 3,2%, чем у диатомита, афлатоксина В1 на 5,2 и 3,6%, охратоксина на 24,2 и 1,9% и зеараленона на 1,6 и 26,3%.

Таким образом, поисковые исследования позволили разработать наиболее оптимальный сорбционный комплекс нового средства, который представляет собой смесь диатомита и торфо- сапропелевого концентрата в соотношении 1 : 1 в натуральном виде или 7 : 1 по сухому веществу.

2.2.4.2 Скрининг соединений, стимулирующих естественные механизмы детоксикации организма

Основным действующим веществом торфо-сапропелевого концентрата, согласно проведенному ранее анализу, являются гуминовые и фульвовые

кислоты, обладающие сравнительно широким спектром биологического действия, в том числе на обмен веществ и функции печени. Что согласуется с данными работ Савченко, И. А. и соавт. (2019), Амангулыев, М. Б. (2023). Поэтому некоторые блоки технического задания учтены, на уровне создания матрицы сорбентов. Помимо этого, нами были выбраны флавоноиды расторопши и лиственницы, представляющие собой группу природных биологически активных соединений, с широким спектром фармакологической активности. Известно, что дигидрокверцетин обладает рядом положительных свойств, оказывает гастропротективное действие и нормализует функции почек (Леонтьева Н. В. (2024)), поэтому мы использовали эти свойства для активации системы биотрансформации функциональным премиксом, а так же стимуляции механизмов выведения токсических веществ в организме.

Так как работ о влиянии дигидрокверцетина и силимарина на организм моногастричных проведено много, мы, с целью обоснования выбора средства стимуляции естественных механизмов детоксикации организма у полигастричных животных, провели опыт, задачей которого было - изучение влияния силимарина и дигидрокверцетина на уровень эндогенных токсинов и механизмы их обезвреживания, у клинически здоровых и больных пневмонией телят разного возраста.

Данные исследования были проведены в условиях промышленного комплекса, специализирующегося на доращивании и откорме закупаемого молодняка. В типовом помещении, где содержались 415 животных сформировали шесть групп по 8 голов в каждой: № 1 и № 2 (контроль) клинически здоровые животные в возрасте соответственно 30 и 180 суток, которые получали только основной рацион, составленный из доброкачественных кормов и соответствующий нормам кормления сельскохозяйственных животных (Ахметзянова Ф.К. и соавт. (2016)), № 3 и № 4 больные хронической бронхопневмонией, телята в возрасте 1 месяцев, которые помимо основного рациона получали в течение 10 дней соответственно силимарин (доза 20 мг/кг) и

дигидрокверцетин (доза 2 мг/кг), № 5 и № 6 больные в возрасте 6 мес., которым также в течение 10 дней задавали указанные флавоноиды.

Диагноз хроническая бронхопневмония был поставлен на основании комплексного обследования животных и выявления специфических клинических симптомов: назальные выделения слизистые или слизисто-гнойные желто-зеленого цвета, кашель редкий в покое, но усиливающийся при прогоне животных, разнокалиберные хрипы при аускультации всей проекции легких. Микробиологические исследования назальных выделений показали наличие в них *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Во время опыта все животные находились под постоянным наблюдением, но специфического лечения хронической пневмонии не проводили, назначали только флавоноиды (Таблица 22).

Таблица 22 - Показатели сыворотки крови клинически здоровых и больных пневмонией телят, в 1 и 10 день опыта

Группа/ Показатели	Клиническое состояние					
	Здоровые		Больные пневмонией			
	1	2	3	4	5	6
Возраст, сут.	30	180	30	30	180	180
АсАТ, Е/л	40,2±2,30 41,2±1,85	44,1±1,70 42,0±0,88	68,8±1,50* 50,2±1,08*	70,0±1,25* 56,2±1,49*	86,2±2,60* 55,3±1,34*	85,8±1,96* 79,8±2,03*
АлАТ, Е/л	27,0±1,08 25,0±1,24	29,6±1,00 30,0±1,15	22,5±0,77* 20,9±0,53*	23,6±0,48* 20,3±0,62*	24,3±0,51 23,9±0,93*	23,5±0,88 19,4±0,57*
МСМ, 254 нм, усл. ед.	0,301±0,012 0,306±0,013	0,286±0,011 0,280±0,020	0,335±0,013* 0,312±0,008*	0,341±0,021* 0,315±0,009*	0,360±0,017* 0,317±0,011*	0,357±0,008* 0,346±0,014*
БФС-тест, С45, %	2,2±0,06 2,2±0,05	2,6±0,09 2,5±0,03	2,8±0,05* 2,4±0,07	2,9±0,08* 2,5±0,08*	3,7±0,07* 2,9±0,05*	3,8±0,06* 3,6±0,10*

Примечание: *- различие достоверно у больных в возрасте 30 или 180 суток в сравнении с показателями здоровых животных (группа № 1 или № 2) аналогичного возраста. Числитель (1 сутки опыта) и знаменатель (8 сутки опыта)

В 1 и 10 дни опыта у животных отбирали пробы крови для лабораторного анализа, который был ориентирован на оценку состояния функций печени, уровня маркеров эндогенной интоксикации и процессов биотрансформации ксенобиотиков. Результаты исследований представлены в таблице 22, из которой

видно, что применение изучаемых флавоноидов не оказало достоверного влияния на изучаемые показатели у телят разного возраста.

В первый день опыта в крови больных достоверно были выше показатели активности АсАТ, содержание МСМ и остаточного количества БФС через 45 минут от нагрузки (С45). Отмеченное указывает на наличие у телят с хронической бронхопневмонии - синдрома эндогенной интоксикации, нарушений работы печени, в частности её обезвреживающей функции. После курса силимарина наблюдалось снижение активности АсАТ у телят в возрасте 30 и 180 суток соответственно на 27,0 и 35,8%, МСМ на 6,8 и 11,9%, а С45 на 14,3 и 21,6%. У животных, которым вводили дигидрокверцетин отмечено было снижение указанных показателей у животных в возрасте 1 и 6 месяцев на 24,0 и 7,0%, 7,6 и 3,1%, 13,8 и 5,2%.

Таким образом, у телят больных хронической бронхопневмонией имело место угнетение функций печени со снижением активности процессов биотрансформации эндотоксинов и их накоплением в организме. Флавоноиды у больных телят в возрасте 1 месяц оказывали достоверное гепатопротекторное действие с нивелированием указанных патологических явлений. При этом терапевтический эффект силимарина и дегидрокверцетина существенно не различается, хотя более выражен был эффект на фоне назначения силимарина. У больных животных, в возрасте 6 месяцев флавоноиды также оказывали позитивное влияние на организм телят. Однако, как показали полученные нами результаты, эффективность дигидрокверцетина достоверно ниже, чем у сопоставимого вещества. Вероятно, обусловлено это тем, что в результате биотрансформации происходит разрушение в рубце части дигидрокверцетина, что согласуется с некоторыми работами Berger, L. M., et al. (2015).

Заключение. В соответствии с задачами драг-дизайна, определены фармакологические мишени и выбраны перспективные вещества для воздействия на них, что позволило разработать состав функционального премикса «Фитопос»: (масс, %):

Диатомит – 49,84;

Торфо-сапропелевый концентрат – 49,84;

Дигидрокверцетин – 0,19;

Декстрин - 0,13.

В условиях лаборатории была произведена экспериментальная партия премикса, которую использовали для проведения доклинических токсикологических исследований.

2.2.5 Токсикологическая оценка функционального премикса «Фитопос»

Доклинические токсикологические исследования направлены на выявление и оценку выраженности токсических эффектов, возникающих при взаимодействии фармакологического вещества с организмом лабораторных животных. Согласно ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств», данные исследования являются необходимыми для оценки безвредности препарата, его возможных побочных явлениях, кумуляции, токсических и летальных дозировок. В связи с тем, что предполагаемый путь введения разработанного средства - пероральный, нами был создан дизайн эксперимента, где были проведены и наружные пробы, при контакте с кожей и слизистой оболочкой лабораторных животных, для более широкого анализа возможной токсичности.

В результате эксперимента мы проводили оценку острой, субхронической токсичности, наличие ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀, эмбриотоксичности, возможного местнораздражающего и аллергизирующего свойств.

Для токсикологических исследований использовали здоровых половозрелых животных, прошедших карантин 14 дней, которые были получены из питомника лабораторных животных Российской академии медицинских наук «Рапполово». Возраст животных для разных опытов колебался в интервале 1 - 5 месяцев. Разброс по исходной массе не превышал $\pm 10\%$.

Исследования проведены согласно Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1987), Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и

Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Испытания одобрены на заседании Локального этического комитета при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» от 26 ноября 2022 г. (Протокол № 1).

Содержание экспериментальных животных соответствовало действующим санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). На постоянном уровне поддерживали температуру, влажность, освещенность и кратность воздухообмена помещения, состав подстилок и др. В рацион включали, кроме специализированного экологически чистого, соответствующего межгосударственному стандарту ГОСТу 34566-2019 Группа С14 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных Технические условия», изготовленного без консервантов, комбикорм полнорационный для лабораторных животных ЛБК-120 (Тосненский комбикормовый завод), овощи и зерно. Кормление проводили в фиксированное время. Для поения использовали ниппельную поилку для крыс.

На лабораторных животных, в источниках литературы определяют острую (LD_{50} и LD_{100}) и подострую токсичности по методу Кербера (1931), OECD 420, 423, 425 (Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure), в исследованиях нами были использованы нормативные документы OECD. Данный метод на сегодняшний день один из самых показательных и соблюдает основные принципы гуманной биоэтики. Этот метод позволяет оценить LD_{50} с доверительным интервалом, а результаты позволяют классифицировать вещество по острой токсичности в соответствии с Глобально согласованной системой классификации и маркировки химических веществ. Кроме стандарта по токсичности, опирались в исследованиях на ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по

воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность».

2.2.5.1 Изучение острой токсичности премикса «Фитопос»

В начале испытаний мы должны были установить ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀. Лабораторных животных двух видов (мыши и крысы) разного пола разделили на 2 группы, по 10 голов. Время эксперимента составило 14 сут. В связи с тем, что ранее не было установлено терапевтической дозы, мы вводили максимальное количество премикса, согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность».

Так, грызунам опытных групп с помощью атравматического внутрижелудочного зонда, внутрижелудочно, вводили фитопос в дозировке 5000 мг/кг, предварительно разведенного в 5 мл воды для крыс и 1,5 мл для мышей (максимально допустимый объем жидкости, согласно физиологическим особенностям крыс и мышей), согласно методике Рыбаковой, А. В. и соавт. (2018). Грызунам интактной группы вводили равные объемы изотонического раствора натрия хлорида, соответственно 5 мл для крыс и 1,5 мл для мышей. После введения внутрижелудочно премикса «Фитопос» (Рисунок 1), мы оценивали общее состояние животных, поведение, интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений, состояние кожно-волосного покрова, слизистых оболочек, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи, потребление корма и воды. Различий в поведении и состоянии подопытных животных обеих групп и их живой массы в конце опыта установлено не было. Животные охотно пили воду и поедали корм. Гибели во всех исследуемых группах зафиксировано не было.



Рисунок 1 – Экспериментальная партия премикса «Фитопос» для проведения доклинических испытаний

В остром опыте летальную дозу премикса, в частности ЛД₅₀, установить не удалось, так как введение фитопос в максимально возможной дозе не вызывало гибели животных. Состояние шерстного и кожного покрова было удовлетворительным, окраска видимых слизистых оболочек – бледно-розовая, консистенция фекальных масс – мягкая. Температура тела в процессе измерения (каждые 7 дней) не выходила за пределы физиологической нормы (37-39°C у мышей и 37,7±0,3°C у крыс). В группе биологического контроля (интактные животные) общее состояние характеризовалось как удовлетворительное с сохранённой двигательной и исследовательской активностью. Динамика массы тела исследуемых мышей и крыс представлена в Таблицах 23 и 24.

Таблица 23 – Динамика массы тела исследуемых мышей (M±m, n=10) после введения фитопос

Время наблюдения	Исследуемые группы мышей, г			
	Подопытная группа, доза 5000 мг/кг		Группа биологического контроля (интактные)	
До начала эксперимента	Самец	Самка	Самец	Самка
2-й день	25,6±1,2	20,7±0,8	25,7±0,4	22,3±0,7
7-й день	25,5±1,2	21,0±0,7	26,0±0,5	22,8±1,0
14-й день	26,3±1,0	21,8±1,0	26,5±1,2	23,1±0,9
14-й день	26,9±0,7	22,4±1,0	27,5±1,0	23,8±1,0

Примечание: *- различие достоверно (p<0,05) в сравнении с показателями до начала эксперимента.

Прирост массы тела самцов и самок обеих групп не выходил за пределы физиологической нормы и у самок в контроле составил 6,7%, в опыте – 8,2%, а у самцов соответственно 7,0 и 5,1%.

Согласно полученным данным, изменение массы тела мышей опытной и подопытной групп в период эксперимента имело идентичную динамику, что косвенно свидетельствует об отсутствии токсичности премикса «Фитопос» для лабораторных мышей.

Таблица 24 – Динамика массы тела исследуемых крыс ($M \pm m$, $n=10$) после введения фитопос

Время наблюдения	Исследуемые группы крыс, г			
	Подопытная группа, доза 5000 мг/кг		Группа биологического контроля (интактные)	
До начала эксперимента	Самец	Самка	Самец	Самка
	154,2±2,2	163,0±3,0	167,0±3,0	162,1±2,0
2-й день	153,3±3,3	163,1±2,1	167,0±2,0	163,0±3,0
7-й день	155,1±2,1	167,0±3,0	172,1±4,0	167,0±2,0
14-й день	161,2±3,3*	173,1±4,0*	178,0±3,0*	175,0±5,0*

Примечание: *- различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до начала эксперимента

Изменение веса животных в период наблюдения в сопоставимых группах имело идентичную динамику, хотя введение столь высокой дозы изучаемого средства вызвало некоторое торможение интенсивности роста, гибели или возникновения какой-либо патологии не наблюдалось.

Таким образом, в ходе проведения исследований LD_{50} не была установлена, так как введение максимально допустимой дозы (5000 мг/кг), внутривенно, не вызвало гибели лабораторных животных. Введённая доза составила 5000 мг/кг, что позволяет отнести новый премикс, согласно ГОСТ 32644-2014 по критерию опасности - класс 5 и ГОСТу 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» - к IV классу опасности (вещества малоопасные).

2.2.5.2 Результаты исследования субхронической токсичности и кумуляции премикса «Фитопос»

Исследования по оценке субхронической токсичности и кумуляции проводили с целью обнаружения возможных отрицательных эффектов, при длительном введении исследуемого средства. Субхроническую токсичность согласно протоколам испытаний, проводили 21 день, на нелинейных крысах. При ежедневном использовании функционального премикса «Фитопос» внутрь, в дозировках 500 мг/кг, 1000 мг/кг и 750 мг/кг, что соответствует 1/10 от максимально введенной дозы (5000 мг/кг), 1/5 от максимально введенной дозы и трехкратной дозе от рекомендуемой терапевтической (согласно источникам литературы и анализу всех компонентов фитопос, предполагаемая доза для нового премикса составляет 0,25 мг/кг). Одна группа была интактной, животным данной группы вводили равный объем изотонического раствора натрия хлорида, количество животных в группе составило 10 голов.

Таблица 25 – Влияние премикса «Фитопос» на массу подопытных крыс за 21 день (г, n = 10)

Стадия эксперимента (дни)	Исследуемые группы							
	Интактные (контроль)		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
В начале опыта	210,20± 3,01	211,00± 1,55	216,00± 2,04	210,00± 1,00	210,10± 3,11	211,00± 3,04	215,10± 1,13	211,00± 1,00
7 день	213,00± 2,00	215,00± 3,50	217,10± 2,00	216,20± 3,05*	216,00± 2,06*	223,10± 1,07*	219,00± 3,06	220,10± 2,06*
14 день	224,10± 3,00*	221,00± 3,03*	222,00± 5,00*	222,00± 2,10*	222,00± 1,15*	226,00± 2,13*	225,00± 2,09*	225,00± 3,00*
21 день	226,00± 2,05*	226,00± 1,01*	227,00± 3,03*	221,00± 3,10*	228,00± 2,10*	229,0± 1,15*	231,10± 2,12*	227,00± 4,14*

Примечание: * достоверное отличие от показателей в начале опыта (p<0,05).

Динамика изменения массы представлена в Таблице 25. По данным таблицы, масса животных, получавших исследуемый препарат, увеличивалась равномерно.

На протяжении всего эксперимента, внешних признаков токсикоза и гибели крыс не наблюдали. Частота дыхательных движений была в пределах 100 в минуту, ритм сердечных сокращений – 370-425 ударов в минуту, что соответствует физиологическим нормам данного вида животных. Шерстный покров был чистым и блестящим. Животные охотно потребляли корм и воду; отсутствовало возбуждение или угнетение, мышечные подергивания, тремор, парезы, выделения из носа, глаз, ротовой полости или иные признаки интоксикации. Консистенция фекальных масс - мягкая.

Таблица 26 – Влияние премикса «Фитопос» на гематологические показатели у крыс на 21 день эксперимента (n = 10)

Показатели крови	Группы животных							
	Интактные		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Лейкоциты, $10^9/л$	10,2±0,3	18,4±0,2	9,1±0,1*	13,2±1,1*	16,6±2,0*	11,0±1,1*	11,1±1,3*	9,8±0,4*
Лимфоциты, %	76,0	68,0	66,0	67,0	68,0	68,0	69,0	71,0
Моноциты, %	1	2	1	1	1	2	1	1
Базофилы, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Эозинофилы, %	0	2	0	2	1	0	0	1
Нейтрофилы:								
миелоциты	0	0	0	0	0	0	0	0
юные	0	0	0	0	0	0	0	0
палочкоядерные	1	1	2	1	1	1	2	1
сегментоядерные	22	27	30	29	29	29	28	26
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,6 ±0,21	8,1±0,15	8,2 ±0,11*	8,2± 0,21	7,6±0,20	8,2±0,40	8,4±0,10*	8,7± 0,20*
Гемоглобин, г/л	151,0± 11,10	143,1± 10,00	146,1± 7,00	142,0± 12,10	151,2± 20,05	146,0± 1,00	156,0± 10,03	158,0 ±2,13

MCV, мкм ³	77,4±0,6	71,8±0,2	76,3±0,3	72,4±0,2	77,3±0,6	72,2±0,4	79,3±0,5	72,7±0,9
MCH, пг	19,5±0,3	19,6±0,3	18,5±0,4	20,1±0,1	21,6±0,4	19,0±0,4	17,3±0,2	16,5±0,2
MCHC, %	25,4±0,3	25,3±0,4	26,2±0,5	25,0±0,6	28,1±0,3	27,6±0,2	26,7±0,3	25,7±0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	457,0±2,4	392,2±10,0	420,1±2,3*	560,0±19,3*	454,0±8,0	530,1±18,0*	592,2±10,5*	471,0±6,2*

Примечание: * достоверное отличие от контроля (p<0,05).

Полученные данные по влиянию препарата на характер периферической крови представлены в Таблице 26. Несмотря на то, что имело место некоторое межгрупповое различие показателей периферической крови, все они находились в пределах референсного диапазона для данного вида животных.

Таблица 27 – Влияние премикса «Фитопос» на биохимические показатели сыворотки крови крыс на 21 день эксперимента (n = 10)

Показатели крови	Группы животных							
	Интактные		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Общий белок, г/л	81,4±1,1	72,3±0,7	73,8±0,7*	74,4±0,8	75,8±1,0*	85,4±2,2*	83,5±1,7	82,0±1,5*
Альбумин, г/л	25,1±0,4	26,1±1,4	30,0±0,1*	29,4±0,2	30,6±0,9	30,4±0,4	29,5±0,2	30,2±0,1
Глобулины, г/л	58,1±1,4	49,2±1,4	45,8±1,0*	44,2±1,9	48,2±0,4	52,0±0,2	53,0±1,7	52,7±0,6*
Мочевина, ммоль/л	5,42±0,32	4,85±0,03	5,75±0,06*	6,52±0,02*	5,47±0,1*	5,94±1,2	6,07±0,03	6,12±0,02*
Азот мочевины, ммоль/л	2,90±0,01	2,27±0,02	2,70±0,04*	2,98±0,10*	2,50±0,02*	2,79±0,01*	2,80±0,04*	2,78±0,09*
Креатинин, мкмоль/л	52,7±2,3	44,7±0,8	50,7±1,4	38,4±0,2*	49,9±1,5	48,1±1,2	45,2±0,2*	45,2±0,2*
Билирубин, мкмоль/л	1,7±0,1	2,4±0,2	1,3±0,1*	1,6±0,2*	1,6±0,1*	3,2±0,7	1,4±0,1*	1,4±0,1*
АЛТ, Е/л	85,9±1,3	70,2±1,7	65,3±0,3*	72,2±1,7	75,2±0,1*	78,1±1,2	94,6±2,2*	69,2±0,2*
АСТ, Е/л	212,5±4,7	198,2±2,0	210,2±2,8*	166,6±0,9*	176,61±1,3*	265,0±10,4*	201,2±0,4	198,2±1,2*
ЩФ, Е/л	215,2±2,4	147,7±6,2	162,3±5,4*	172,8±2,5*	124,8±2,3*	179,4±4,2*	172,9±1,1*	168,7±0,2*

Амилаза, Е/л	3758,0± 18,0	3824,1±48,5	2902,1± 20,1*	3710,0± 30,4	4130,1± 80,2*	3958,0 ±105,0	4020,0± 19,0*	4386,0± 35,3*
Глюкоза, ммоль/л	10,0 ±0,2	8,5±0,4	11,9±0,1*	10,1±1,2	7,2 ± 0,2*	7,7±1,9	9,2±1,0	8,2±0,4
Холестерин, ммоль/л	1,82±0,03	2,40±0,10	1,64±0,02*	1,30±0,10*	1,94±0,03*	2,79±0,11	2,42±0,03*	2,30±0,07
Кальций, ммоль/л	2,52±0,03	2,10±0,02	2,39±0,03	2,53± 0,02*	2,20±0,03	2,05±0,10	2,10± 0,05**	2,12±0,01
Фосфор, ммоль/л	1,70±0,02	1,50±0,01	2,35±0,02*	1,68±0,05*	1,79±0,01	2,4±0,02*	2,38±0,01*	2,25±0,04*

Примечание: * достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$); ** – $p < 0,01$

Исследуемые биохимические показатели (определялись с целью определения состояния обмена основных веществ на биохимическом анализаторе URIT 8021A VET (Китай), данные представлены в Таблице 27. Несмотря на то, что имело место некоторое межгрупповое различие все изучаемые показатели, находились в пределах референсного диапазона для данного вида животных. По завершению опыта проводили эвтаназию подопытных животных и оценивали патологоанатомическую картину на наличие дегенеративных изменений и кровоизлияний во внутренних органах и тканях.

Морфометрия была проведена по ГОСТам, и своду правил, указанных в разделе «Материалы и методы». Кожные покровы и видимые слизистые целостные, бледно-цианотичного оттенка умеренно увлажненные. На шерсти и иногда на бесшерстных участках наблюдается слабо выраженное загрязнение шерсти наполнителем клеток – опилками. Вскрытие осуществляли в отдельном помещении, отвечающее нормативным требованиям ГОСТу и своду правил (СП 52.13330.2016; СП 2.1.3678–20, ГОСТ 12.1.005–88, РД-АПК 3.10.07.02–09; ГОСТ 30494–2011; СП 158.13330.2014). Первоначально проводили внешний осмотр трупов животных согласно ГОСТ 57547- 2017 «Услуги для непродуктивных животных. Патологоанатомическое исследование трупов непродуктивных животных. Общие требования». Было установлено что у животных обеих групп кожные покровы и видимые слизистые оболочки не имели деструктивных изменений. Их поверхность была умеренно влажная, бледно-цианотичного оттенка. У некоторых животных отмечалось слабо выраженное загрязнение

шерстного покрова наполнителем клеток – опилками. После проведения внешнего осмотра осуществляли вскрытие грудной и брюшной полостей.

При изучении внутренних органов со стороны пищеварительной системы видимых изменений не было зафиксировано. Так, слизистая оболочка пищевода была бежево-серого цвета, блестящая, влажная. Желудок, тонкая и толстая кишка не имели дефектов слизистой оболочки и признаков вздутия, а консистенция их содержимого соответствовало отделам. Печень не имела признаков увеличения. Поверхность печени была гладкой, умеренно увлажненной и имела бурый цвет. Края долей печени были острые. На разрезе отмечался равномерный рисунок паренхимы.

Макроанатомическая картина органов шеи и грудной полости исследованных животных не имела признаков структурных изменений. Однако были отмечены их повреждения шейных частей трахеи и пищевода вследствие проведения эвтаназии путем декапитации животных. Лимфатические узлы области шеи и грудной полости имели интактный вид, плевра целостная, розового цвета, умеренно увлажненная. В составе перикардальной полости не было выявлено излишней жидкости. В камерах сердца и в просветах магистральных сосудов не было обнаружено сгустков крови. Видимые лимфатические узлы имели интактный вид, плевра целостная, ярко-розового цвета, умеренно увлажненная. Слизистая оболочка трахеи имела бледно-розовую окраску, была блестящей и умеренно влажной. В начальной части трахеи отмечалось наличие на ее поверхности сгустков свернувшейся кровью, попавшей в просвет трахеи при декапитации.

Почки имели окраску от темно-коричневой до коричневой. Их форма была типичная – бобовидная, а на сагиттальном разрезе выявлялась хорошо выраженная дифференцировка корковой и мозговой зон. Селезенка, поджелудочная железа, надпочечники имели интактные анатомические признаки. Брюшина была целостная, розового цвета, умеренно увлажненная.

После макроанатомической оценки состояния внутренних органов был отобран материал для гистологического исследования образцов паренхиматозных

органов брюшной полости (печени, почек и селезенки). Фрагменты печени для гистологического исследования отбирались из центральной доли. Формирующие ее паренхиму гепатоциты имели светло-ацидофильную цитоплазму со слабо выраженной зернистостью и хорошо дифференцируемые клеточные границы. Их ядра имели округлую форму. В их составе выявлялся крупнозернистый хроматин и мелкие, центрально расположенные единичные нуклеолы (Рисунок 2 - 5).

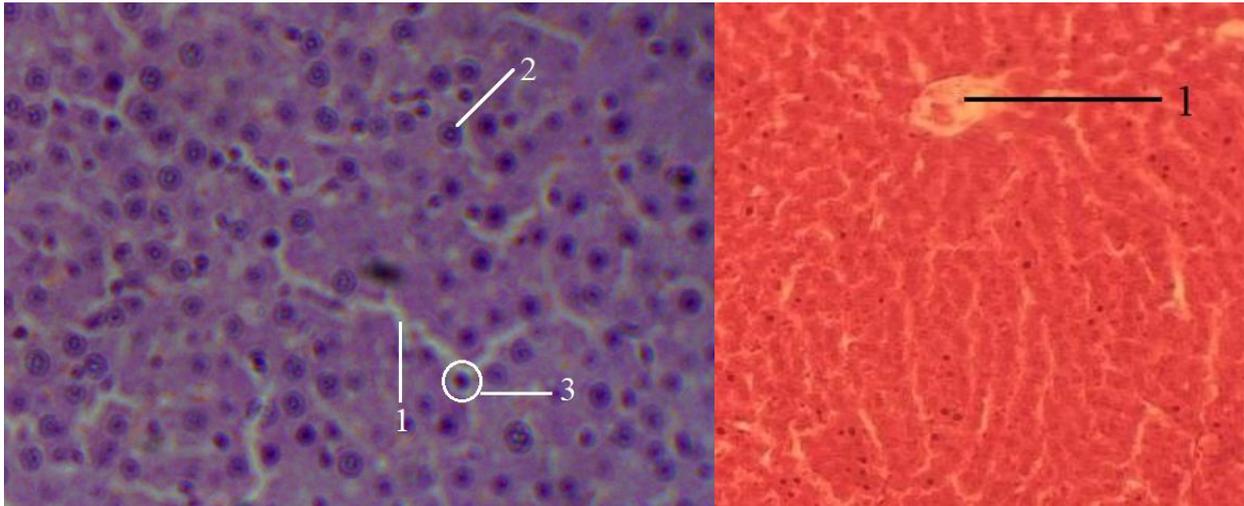


Рисунок 2 – Гистологический срез печени крысы (группы с премиксом). Окраска трихромом по Массону. Увеличение $\times 400$: 1 – просвет синусоидного капилляра; 2 – ядро гепатоцита; 3 – эритроцит в составе просвета синусоидного капилляра

Рисунок 3 – Гистологический срез печени крысы (интактной группы). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – центральная вена дольки печени

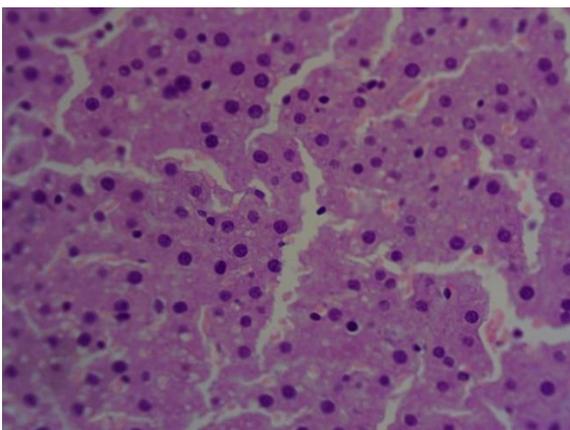


Рисунок 4 – Гистологический срез печени крысы (группы с премиксом). Окраска трихромом по Массону. Увеличение $\times 200$

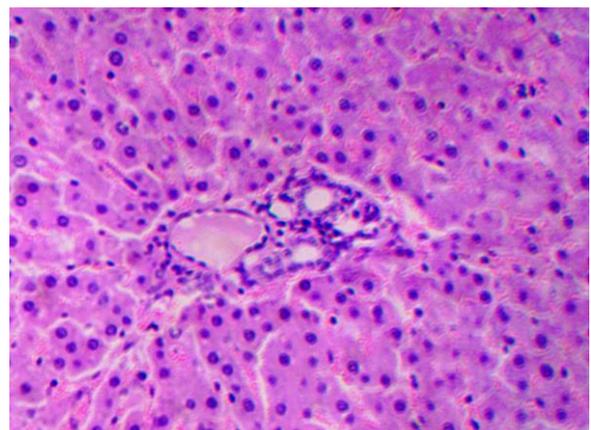


Рисунок 5 – Гистологический срез печени крысы (интактной группы) в месте расположения печеночной триады. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Межбалочная капиллярная сеть была слабо выражена, центральные вены долек и кровеносные сосуды триад были незначительно расширены. Паренхима почек имела типичное строение. На гистологических срезах четко просматривались клубочки нефрона, имеющие округлую форму. Лучистая зона в проекции почечного сосочка была образована интактными протоковыми структурами (Рисунок 6, 7).

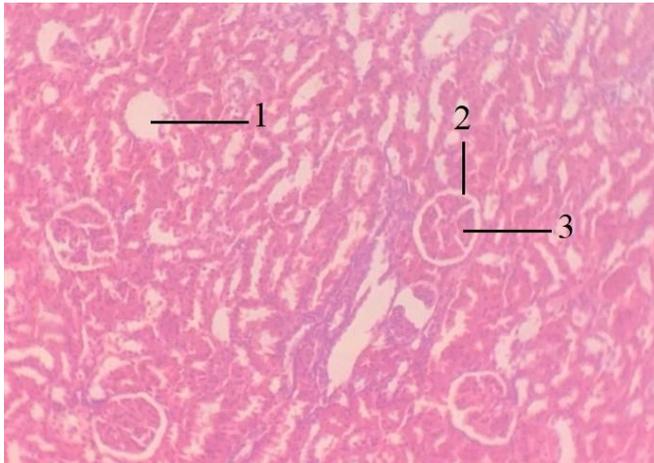


Рисунок 6 – Гистологический срез коры почки крысы (группы с премиксом). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$:

1 – поперечное сечение дистального отдела нефрона; 2 – полость капсулы клубочка; 3 – сосудистый клубочек

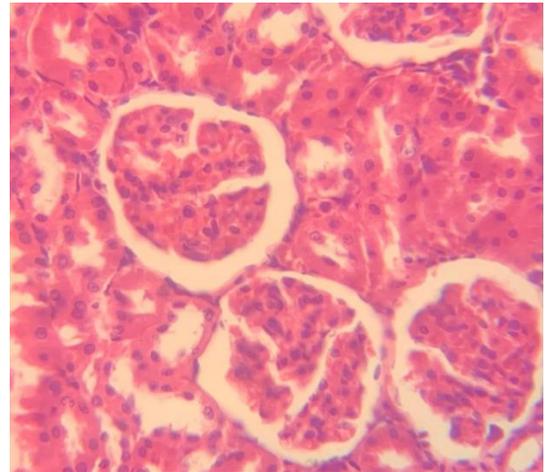


Рисунок 7 – Гистологический срез коры почки крысы (интактной группы). Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 400$

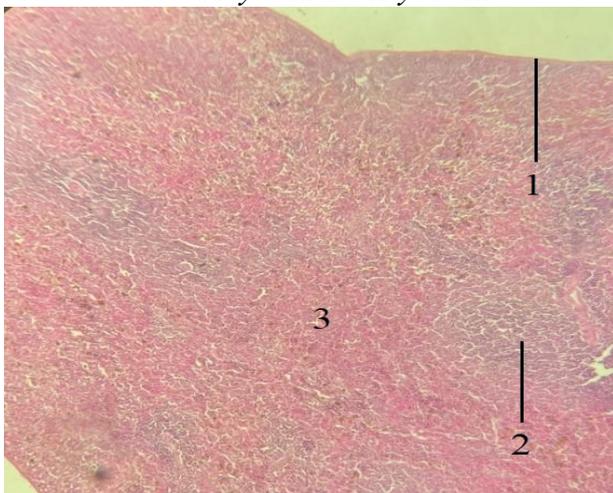


Рисунок 8 – Гистологический срез селезенки крысы (группа с премиксом). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – капсула селезенки; 2 – белая пульпа; 3 – красная пульпа.

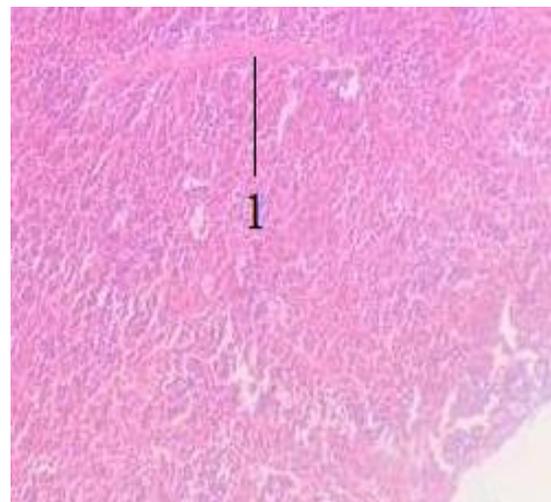


Рисунок 9 – Гистологический срез селезенки крысы (интактной группы). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – соединительнотканная трабекула.

На гистологических препаратах ткани селезенки имели типичное строение, характерное для данного органа. При этом на препаратах, окрашенных

гематоксилином и эозином белая и красная пульпа имели различную окраску что заметно на рисунке (Рисунок 8, 9). Однако следует отметить незначительное увеличение объема белой пульпы. Коэффициенты массы органов представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Коэффициенты массы органов у белых крыс (г/кг массы тела) после использования фитопос (n = 10)

Исследуемый орган	Группа животных							
	Интактные животные (контроль)		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Сердце	4,21±0,30	4,11±0,7	3,90±0,30	3,91±0,20	4,15±0,40	4,03±0,60	3,82±0,20	4,21±0,30
Лёгкие (с трахеей)	5,62±0,40	5,80±0,5	5,46±0,20	5,28±0,60	5,41±0,70	5,30±0,40	5,54±0,30	5,23±0,60
Тимус	0,96±0,20	0,94±0,30	0,93±0,10	0,96±0,30	0,93±0,02	0,97±0,40	0,94±0,30	0,93±0,30
Печень	31,43±2,20	31,87±3,40	32,12±1,6	31,13±2,30	32,60±1,70	31,16±2,30	30,7±2,60	31,33±1,90
Селезёнка	5,21±0,50	5,61±0,70	5,40±0,20	5,30±0,40	5,75±0,30	5,44±0,50	5,20±0,22	5,67±0,70
Почки	7,41±0,60	7,25±0,12	7,75±0,20	7,53±0,51	7,42±0,30	7,34±0,30	7,62±0,70	7,54±0,20
Надпочечники	0,15±0,06	0,15±0,03	0,14±0,08	0,15±0,05	0,16±0,06	0,15±0,02	0,14±0,07	0,16±0,05
Головной мозг	7,57±0,40	7,70±0,20	7,43±0,3	7,23±0,50	7,31±0,20	7,52±0,30	7,23±0,30	7,72±0,40
Половые органы	6,73±0,60	0,35±0,08	6,44±0,4	0,33±0,04	6,21±0,5	0,29±0,40	6,50±0,70	0,34±0,10

Примечание: * достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

Достоверного отличия опытных групп от интактных животных не выявлено. Коэффициент кумуляции не рассчитывался в связи с отсутствием гибели подопытных животных.

Выявленная гистологическая картина свидетельствует об отсутствии влияния применения исследуемого препарата на морфофункциональное строение исследуемых органов.

Таким образом можно сделать вывод, что новый функциональный премикс «Фитопос», при ежедневном использовании на протяжении 21 дня внутрь, в дозировках 500 мг/кг, 1000 мг/кг и 0,75 мг/кг, что соответствует 1/10 от максимально введенной дозы (5000 мг/кг), 1/5 от максимально введенной дозы и трехкратной дозе от рекомендуемой терапевтической, не оказывает токсического влияния на организм крыс.

2.2.5.3 Определение возможного эмбриотропного действия фитопос на животных первого и второго поколений

Изучение эмбриотропного действия включает в себя выявление возможного отрицательного воздействия нового функционального премикса «Фитопос» на организм молодняка нескольких поколений: исследование потомства в конце антенатального периода и в постнатальный период развития. Эмбриотоксичность может проявляться как в повышении уровня эмбриональной смертности (эмбриолетальное действие), так и в виде анатомических, гистологических, цитологических, биохимических, нейрофизиологических отклонений от нормы, проявляющихся до или после рождения (тератогенное действие).

После изучения острой токсичности мы располагали сведениями о безвредности премикса, рекомендуемой терапевтической дозы, а также проанализировав литературу имели данные о рекомендуемых способах введения, профиле фармакологического действия, показаниях и схемах применения его аналогов в животноводческих хозяйствах.

Исследования проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» по Миронову, А. Н., (2012) и «Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ» (Дыбан, А. П., 1970).

Исследование проводили на нелинейных белых крысах, массой 255-270 г. В качестве оптимальной терапевтической дозы взяли рекомендуемую дозу, которая составила 0,25 г/кг. Самцам препарат вводили в течение 60 суток, самкам - 15 суток. Затем животных спаривали с интактными самками, и самцами, формируя три группы, включая интактных животных. В каждой группе к началу спаривания было 15 самцов и 30 самок, у которых перед началом опыта был проверен астральный цикл. Самок подсаживают к самцам в соотношении 2:1, сроком на 2 эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. Беременным животным вводили препарат внутрь, в период с 1 по 17-ые

сутки беременности. Контрольным животным в эти же сроки, вводили внутрь изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентной дозе.

За животными наблюдали в течение всего срока беременности, проводили исследования влагалищных мазков, взвешивали, в конце первого этапа исследований, часть самок декапитировали (5 голов), и проводили подсчет количества желтых тел беременности в яичниках и мест имплантации.

Масса, размеры, количество плодов и плодоплацентный коэффициент, в подопытной и интактной группах, не имели статистических различий и находились в пределах колебаний физиологической нормы. Так, среднее количество плодов на одну самку при введении препарата было $9,5 \pm 0,4$, а в контроле – $9,7 \pm 0,5$, соответственно масса – $2163,3 \pm 4,7$ и $2201,2 \pm 3,4$ мг и размеры – $2,1 \pm 0,1$ и $2,0 \pm 0,3$ см.

При визуальном осмотре и микроскопическом исследовании внутренних органов по Вильсону, от крыс, которым вводили препарат, уродства плодов не выявлено (внешние и внутренние аномалии отсутствовали). Обращали внимание на состояние нервной системы – отсутствие головного мозга, недоразвитие его, гидроцефалия, энцефалоцелелия (мозговая грыжа), спина бифида, а также состояние лицевой части: наличие мутаций в виде заячьей губы, волчьей пасти, недоразвитие нижней челюсти. Осматривали органы чувств на наличие – анофтальмии, микрофтальмии, циклопии.

При микроскопическом исследовании костей скелета плодов по Даусону установлено, что фитопос в дозе 0,25 г/кг, в течение всего периода эмбриогенеза не вызывала изменений в развитии костной системы плодов первого поколения.

Для оценки эмбриотропного действия на животных второго поколения, использовали особей первого поколения, 15 беременных самок крыс, массой 150 - 175 г и 3 самцах. Схема опыта была аналогична с исследованиями на животных первого поколения, оценивали течение беременности, предимплантационную гибель зигот, постимплантационную гибель эмбрионов и общую эмбриональную смертность. При визуальном осмотре и микроскопическом исследовании внутренних органов по Вильсону, от крыс, которым вводили препарат, уродства

плодов не выявлено (внешние и внутренние аномалии отсутствовали). Отсутствие отклонений в костной системе плодов подтверждается одинаковой массой, как от подопытных, так и интактных животных, а также плодоплацентарным коэффициентом (26,1 и 26,6, соответственно).

При введении премикса фитопос беременным крысам в дозе 0,25 г/кг, в указанные сроки эмбриогенеза и органогенеза (с 1 – 17-ые сутки беременности) нарушений в течение беременности не обнаружено, животные охотно пили воду и поедали корм. Изменений внутренних органов также не было обнаружено.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что фитопос в рекомендованной дозировке 0,25 г/кг не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действий в первом и втором поколении лабораторных животных.

2.2.5.4 Исследование местнораздражающего действия премикса «Фитопос»

Исследование местнораздражающего действия проводили с целью получения представления о наличии или отсутствии у нового премикса «Фитопос», способности раздражать кожу подопытных животных и, возможно, установления порога раздражающего действия.

Для оценки возможного местнораздражающего действия, было отобрано 10 лабораторных белых крыс, и путем однократного нанесения разрешающей дозы, которую рассчитывали согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» по Миронову, А. Н., (2012), где рекомендовано взять две дозировки - терапевтическую и десятикратную терапевтическую дозу, если она неизвестна, то использовать ЛД₅₀. В нашей серии опытов, ЛД₅₀ не была установлена и в связи с этим, нами была использована одна из максимальных переносимых дозировок, и составила 5000 мг/кг. В качестве растворителя была использована вода дистиллированная. Вносили фитопос на предварительно выстриженные участки (с правой стороны) кожи 4x4 см. Время экспозиции – 4 часа. Контролем служил противоположный участок кожи спины (с

левой стороны) того же животного. По окончании аппликаций остатки вещества удаляли теплой водой.

Период наблюдений за клиническими проявлениями интоксикации и состоянием кожных покровов, включая инструментальные исследования, проводили через 1 и 16 часов после аппликации и смыва остатков вещества. Выраженность эритемы оценивали визуально в баллах: отсутствие – 0, слабая – 1, умеренно выраженная – 2, выраженная – 3, резко выраженная – 4. Величину отека кожи определяли путем измерения толщины кожной складки микрометром (в мм), его интенсивность по сравнению с фоновым значением оценивали по шкале от 0 до 4 баллов.

При изучении местнораздражающего действия премикса «Фитопос» не были выявлены признаки гиперемии и визуально значимые изменения статуса кожных покровов подопытных животных. Участки кожи в местах аппликаций были аналогичны контрольным, не имели уплотнений, шелушений и иного рода образований. При эпикутанном воздействии визуально на коже опытных и контрольных животных в течение всего периода наблюдения эритематозных проявлений не зарегистрировано (0 баллов при оценке степени выраженности эритемы), не зафиксировано также нарастания инструментально измеряемой толщины кожной складки животных по сравнению с фоном (градация интенсивности – отсутствие реакции, оценка отека в баллах – 0 баллов). Толщина кожной складки варьировалась в диапазоне от 1,5 до 1,8 мм, что свидетельствует об отсутствии местных реакций.

Изменений в клиническом статусе животных и на месте аппликаций не выявлено. Учитывая отсутствие местнораздражающего действия фитопос, ответную реакцию на данный премикс оценивали, как отрицательную.

2.2.5.5 Исследование алергизирующих свойств премикса «Фитопос»

Изучение алергизирующих свойств фитопос проводили методом конъюнктивальной пробы на 10 кроликах породы «Белый великан». Исследуемый

препарат в объёме 100 мкл закапывали в конъюнктивальный мешок левого глаза фильтрат взвеси премикса, приготовленной на стерильной дистиллированной воде, с помощью травмобезопасной офтальмологической пипетки. Правый глаз служил контролем, в него, по аналогии, тем же подопытным животным закапывали изотонический раствор натрия хлорида. Состояние слизистых оболочек глаз фиксировали в течение двух суток. Результаты наблюдений фиксировали через 5 минут, 30 минут, 1, 3, 6, 24 и 48 часов. Оценивали степень гиперемии, отечность, состояние сосудов склеры и роговицы, ширину зрачка, состояние век. Анализ зафиксированных реакций проведения конъюнктивальной пробы по истечении 48 ч не выявил отклонений в клиническом состоянии животных. В течение первых 2-5 минут наблюдалось учащенное моргание, покраснение конъюнктивы, усиленное слёзотечение, которые по истечении 1 часа прекратились самопроизвольно. Температура тела, частота пульса и дыхания оставались в пределах физиологической нормы.



Рисунок 10 – Состояние слизистой оболочки глаза через 3 часа после пробы

Изменений кровенаполнения конъюнктивы и состояния роговицы и век, не было отмечено (Рисунок 10). В связи с чем можно утверждать, что исследуемый препарат не оказывает аллергического действия. Слизистая оболочка глаз белых

кроликов, состояние век оставались удовлетворительными, признаки воспаления, отек и гиперемия кожи, слезотечение отсутствовали, и не наблюдалось болевой реакции после применения премикса. Общее состояние кроликов было удовлетворительным, они были подвижны, охотно пили воду и поедали корм.

В связи с тем, что разработанный нами премикс не будет использоваться наружно для животных, нами на основании пилотных исследований по аллергизирующим и местнораздражающим, сделан вывод, что более глубокие исследования по оценке вышеперечисленных свойств не требуются.

На основании проведенных исследований по определению возможных побочных реакций и токсического воздействия премикса фитопос, мы сделали вывод, что максимально перенесенная доза составила 5000 мг/кг, таким образом можно отнести новый премикс, согласно ГОСТу 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», к IV классу опасности (вещества малоопасные) и согласно ГОСТ 32644-2014 присвоен критерий опасности - класс 5.

Кроме этого, нами доказано, что фитопос не оказывал токсического влияния на организм крыс, при ежедневном использовании на протяжении 21 сут. внутрь, в дозировках 500 мг/кг, 1000 мг/кг и 0,75 мг/кг, что соответствует 1/10 от максимально введенной дозы (5000 мг/кг), 1/5 от максимально введенной дозы и трехкратной дозе от рекомендуемой терапевтической. На протяжении всего эксперимента шерстный покров был чистым и блестящим. Животные охотно потребляли корм и воду; отсутствовали возбуждение или угнетение, мышечные подергивания, тремор, парезы, выделения из носа, глаз, ротовой полости или иные признаки интоксикации. Поскольку отсутствовала гибель животных, то нам не удалось определить коэффициент кумуляции.

На основании проведенных исследований так же можно сделать вывод, что новый премикс «Фитопос» в рекомендованной дозировке 0,25 г/кг, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действий в первом и втором поколении лабораторных животных, а также у животных отсутствуют возможные признаки местнораздражающего и аллергизирующего действий.

2.2.6 Разработка функциональных премиксов для этиопатогенетической терапии и профилактики интоксикаций у полигастричных животных

Поисковые исследования позволили разработать оптимальный сорбционный компонент нового средства, который представляет собой комплекс диатомита и торфо-сапропелевого концентрата смеси. Ранее были сформированы мишени и точки приложения премикса с «таргетными» свойствами. Был разработан состав функционального премикса «Фитопос» и проведены его доклинические токсикологические исследования. Однако, в дальнейшем при проведении опытов по оценке переносимости разрабатываемого средства разными видами животных, мы столкнулись с проблемой снижения его эффективности у жвачных животных. Так, применение средства указанного состава фитопос, у телят в возрасте 1-2 месяца, обеспечивало коррекцию уровня маркеров эндогенной интоксикации, но у животных в возрасте 5-6 месяцев эффект детоксикации был несколько ниже. Уточняющие исследования показали, что причиной отмеченного факта, являются нарушения процессов пищеварения в преджелудках, которые оказались активным источником эндотоксинов. При этом у молодых животных данная причина была не актуальна, но с началом жвачного периода, сбой работы рубца и риск аутоинфекций увеличился. Помимо этого, как было отмечено в анализе результатов поиска веществ-кандидатов для коррекции естественных механизмов детоксикации организма, мы выявили видовые особенности действия разных флавоноидов и выяснили, что для крупного рогатого скота наиболее приемлем не дигидрокверцетин (который был использован в премиксе «Фитопос»), а силимарин. Учитывая отмеченное, провели корректировку технического задания и дополнительно для жвачных животных ввели ещё один пункт – разрабатываемое средство должно оптимизировать процессы пищеварения в полости преджелудков. Поэтому мы вынуждены были вернуться на этап драйг-дизайна, с целью разработки состава приемлимого для применения жвачным животным.

Уточняющие исследования показали, что причиной отмеченного являются нарушения процессов пищеварения в преджелудках, которые оказались активным источником эндотоксинов. При этом у молодых животных данная причина была не актуальна, но с началом жвачного периода, если в истории болезни животных встречались патологии рубца, отмечалось развитие локального синдрома эндогенной интоксикации. Учитывая вышеизложенное, мы провели корректировку технического задания и дополнительно для жвачных животных ввели один пункт, который включал в такой параметр, что разрабатываемое средство должно оптимизировать процессы пищеварения в полости преджелудков.

Известно, что большинство представителей фауны преджелудков анаэробы (Мирошникова, М. С., 2020) и при большинстве метаболических сбоев наблюдается увеличение содержания кислорода в содержимом рубца, что является одной из основных причин в начале дисбаланса микробиоты, но затем отмечается дифаунизация, нарушение процессов полостного и симбионтного пищеварения. Анализ литературы показал, что в настоящее время нет средства с целевым назначением поддержания или восстановления уровня оксигенации содержимого рубца. Поэтому мы сконцентрировали своё внимание на изучении, во-первых, влияния уровня кислорода в содержимом рубца на происходящие в нём процессы пищеварения, а во-вторых, на поиске средств руминаторной дезоксигенации приемлимой для применения жвачным животным. В технологическом плане наиболее приемлимым являлось бы средство химического происхождения.

Наиболее богатый опыт деаэрации воды накоплен в теплоэнергетике по мнению авторов Фертиковой, Т. Е. (2021), Романовой, Л. Н. и соавт. (2023), пищевой и фармакологической промышленности, где предложено большое количество соответствующих способов, из числа которых наибольший интерес представляют реагентный метод. В основе действия большинства реагентов для дезоксигенации воды лежат способность участия в восстановительной реакции. В теплоэнергетике для связывания растворенного кислорода применяют несколько

реагентов, но некоторые из них токсичны (гидразин), в отношении других нет данных безвредности (карбогидрозин, гидрохинон, метилэтилкетоксим), поэтому они были исключены из претендентов на дегазирующий компонент в составе разрабатываемого средства.

Для проведения исследований активности поглощения кислорода из содержимого рубца были выбраны сульфит натрия и эриторбат (изоаскорбат) натрия, которые по степени воздействия на организм человека и животных в соответствии с ГОСТ 12.1.007 относятся к веществам малоопасным – четвертому классу опасности. Теоретический расчёт дозы базировался на том, что в нормативных документах рекомендуется приемлемое ежедневное потребление сульфита натрия 0,7 мг/кг, а изоаскорбат натрия – 6 мг/кг, согласно Европейскому агентству по безопасности пищевых продуктов EFSA (2017). На первом этапе исследования была изучена поглотительная способность выбранных субстанций в водной среде. Для проведения опыта в 7 герметично закрытых колб, из открытой водной системы (пруд), были отобраны по 250 мл воды. В пробу № 1 (контроль) никаких субстанций не вносили, но в № 2, 3 и 4 добавляли 25 мг сульфита натрия, а в № 5, 6 и 7 – 25 мг эриторбат натрия. До внесения исследуемых субстанций и через 10 минут определяли температуру и содержание кислорода в воде с помощью анализатора жидкости «Эксперт-001» оснащённых датчиком электродом ЭСК010605 (ООО «Измерительная техника», Россия). Средние показатели представлены в Таблице 29, из данных которой видно, что в период инкубации с сульфитом натрия содержание кислорода снизилось на 34,5%, а в колбах с эриторбатов – на 30,5%, то есть скорость реакции восстановления составила соответственно 0,31 и 0,27 мг/л мин.

Таблица 29 – Показатели воды до (0) и через 10 мин от внесения субстанций

Показатели	Контроль (проба №1)		Сульфит натрия (пробы № 2, 3 и 4)		Эриторбат натрия (пробы № 5, 6 и 7)	
	0	10	0	10	0	10
Время реакции, мин	0	10	0	10	0	10
Температура, °С	20,0	20,10	20,0	20,12	20,0	20,12
Кислород, мг/л	8,85±0,01	8,86±0,01	8,85±0,01	5,80±0,25	8,85±0,01	6,15±0,01

Таким образом, поглотительная способность сульфита натрия на 13,0% больше, чем эриторбата натрия, но вариабельность реакции сульфитов выше. Так, коэффициент вариации изменений оксигенации в растворе сульфитов составил 7,90%, а эриторбата – 4,85%.

На следующем этапе исследований мы изучали влияние указанных субстанций на показатели содержимого рубца клинически здоровых коров. На молочной ферме, с помощью носопищеводного зонда методом аспирации было отобрано содержимое рубца, куда после фильтрации через 5 слоев марли и через 10 минут (от момента отбора) внесли по 500 мл в ферментаторы, 7 систем «Искусственный рубец» (ИР). Все системы ИР в течение 6 часов находились в термостате, где поддерживалась температура $39,0 \pm 0,001^\circ\text{C}$. В ферментатор ИР № 1 (контроль) субстанций не вносили, но в № 2, 3 и 4 добавили соответственно 0,4, 0,8 и 1,2 мг сульфита натрия, растворенного в 5 мл дистиллированной ($39,0^\circ\text{C}$) воде, в № 5, 6 и 7 – эриторбат натрия в аналогичной дозе и форме (раствор). До внесения субстанций в содержимое рубца, и через 6 часов инкубации, отбирали образцы содержимого для анализа. Данный эксперимент был проведен в трёх аналогичных повторах, что позволило минимизировать методологические ошибки и получить достаточного данных для статистической обработки.

В начале опыта не выявлено достоверных различий изучаемых показателей между сопоставимыми группами ферментаторов (Таблица 30). Также не отмечено достоверных изменений определяемых величин в течении опыта в контроле, что исключает наличие технического фактора влияния.

Через 6 часов инкубации в сравнении с исходным уровнем наблюдалось уменьшение рН, в который добавили 0,4 мг сульфит натрия на 1,5%, 0,8 мг – на 3,4% и 1,2 мг – на 3,7%, числа бактерий на 0,4, 13,0 и 16,4%, уровня оксигенации на 5,5, 9,9 и 17,6%, но отмечено увеличение МСМ соответственно на 6,3, 8,1 и 8,9%.

Эриторбат натрия не оказал достоверного влияния на показатели рН, содержание бактерий и молекул средней величины, но уменьшил уровень

кислорода при внесении его в количестве 0,4, 0,8 и 1,2 мг соответственно на 4,3, 10,1 и 14,3%.

Таблица 30 – Показатели содержимого рубца в начале опыта и через 6 часов после внесения субстанций

Показатели	Контроль (проба №1)		Сульфит натрия (пробы № 2, 3 и 4)		Эриторбат натрия (пробы № 5, 6 и 7)	
	0	6	0	6	0	6
Инкубация, часов						
pH, ед	6,530±0,015	6,520±0,017	6,530±0,012 6,530±0,017 6,510±0,011	6,430±0,010 6,310±0,015* 6,270±0,020*	6,520±0,008 6,530±0,011 6,510±0,022	6,480±0,017 6,500±0,015 6,480±0,013
Концентра- ция кислорода, мг/л	0,900±0,005	0,910±0,005	0,900±0,003 0,910±0,006 0,910±0,004	0,850±0,003 0,820±0,010* 0,750±0,008*	0,920±0,005 0,890±0,006* 0,90±0,003	0,880±0,003 0,800±0,005* 0,780±0,005*
Количество бактерий, 10 ⁸ /мл	92,10±1,15	91,50±2,08	92,50±1,88 92,50±2,00 91,00±2,17	92,10±1,60 80,50±2,25* 76,10±1,30*	91,90±1,30 91,70±2,00 90,20±1,72	92,30±1,71 93,00±1,00 93,70±1,56
МСМ, 237 нм, ед	0,880±0,003	0,860±0,008	0,800±0,011 0,860±0,009* 0,900±0,013*	0,850±0,015 0,930±0,007* 0,980±0,011*	0,880±0,020 0,900±0,013 0,900±0,091	0,880±0,018 0,900±0,011* 0,910±0,014*

Примечание: *p<0,05 в сравнении в исходным (0 часов) уровнем, где верхняя строка - 0,4 мг, средняя строка - 0,8 мг и нижняя строка - 1,2 мг субстанции

Таким образом, обе изучаемых субстанции обладают достоверной дозозависимой дезоксигеназной активностью, но у натрия сульфита данное свойство более выражено. Однако на фоне его применения уменьшается количество бактерий, что вероятно, обусловлено их гибелью, т.к., при этом возрастает уровень маркеров эндогенной интоксикации и концентрация ионов водорода, которое, как правило, связано с разрушением микробных клеток. Выявленное антимикробное действие сульфита натрия может оказать негативное влияние на микробиоту преджелудков жвачных и процессы симбионтного пищеварения. При применении эриторбата натрия не было отмечено какого-либо влияния на микробиоту, кислотность и уровень маркеров аутоинтоксикации в содержимом рубца, поэтому данная субстанция более предпочтительна в качестве средства оптимизации уровня оксигенации содержимого рубца, с

соответствующим положительным эффектом, на процессы пищеварения в его полости.

Помимо рассмотренных выше проблем применения жвачным животным функционального премикса, разработанного для моногастричных животных, было выявлено несоответствие предложенного сорбционного блока. Оказалось, что при изменении рН среды показатели сорбции диатомита существенно изменяются, в частности при снижении кислотности ($\text{pH} > 5,8$) его способность сорбировать органические вещества снижаются. Данное обстоятельство снижает эффективность применения диатомита жвачным животным, т.к., рН в полостях преджелудков у них равно 5,2-7,0.

Известно, что сорбционная активность диатомита зависит от знака заряда его поверхности, который меняется с положительного в диапазоне рН среды 1-5,5 на отрицательный при рН 5,5-14 (Убаськина, Ю. А., и соавт., 2023). Поэтому можно предположить, что органические соединения (например, микотоксины) будут адсорбироваться лучше в кислой среде сычуга, но в полости остального желудочно-кишечного тракта – хуже. Однако отмеченное изменение заряда поверхности диатомита от рН среды наоборот расширяет спектр минеральных сорбантов. При этом известно, что снижение выраженности фиксации органических соединений при снижении кислотности, наиболее выражена при увеличении доли кремнезёма в составе диатомита (Убаськина Ю. А., и соавт., 2016). Поэтому для частичного нивелирования данного недостатка, мы ввели в состав разрабатываемого средства бентонит, основную массу которого составляют алюмосиликаты. Результаты исследования сорбционной активности диатомита и комбинации диатомит + бентонит представлены в Таблице 31.

Результаты наших исследований показали, что при увеличении водородного показателя с 5,2 до 6,7 ед, наблюдается уменьшение процента адсорбции большинства микотоксинов на 6-8%.

Однако выявлено, что минимальная чувствительность к изменению кислотности отмечена со стороны афлатоксина, а максимальная – дезоксиниваленола. Помимо адсорбции отмечено увеличение десорбции и как

следствие этих изменений, уменьшение коэффициента полезного действия. При этом наиболее выраженная потеря эффективности отмечена у Т-2 токсина.

Таблица 31 – Сорбционная активность диатомита (Д) и диатомит + бентонит (Д+Б) в отношении микотоксинов в среде рН 5,2 и 6,7

Состав	Д Д+Б	Адсорбция, %		Десорбция, %		ПКПД, %	
		5,2	6,7	5,2	6,7	5,2	6,7
Т-2	Д Д+Б	72,0 71,3	66,0 70,1	43,2 44,0	48,0 44,3	40,0 38,3	27,3 36,8
ДОН	Д Д+Б	74,8 73,0	65,6 70,8	36,0 36,0	38,0 36,1	51,9 50,7	42,1 49,0
Афлатоксин В1	Д Д+Б	98,0 97,5	96,0 97,0	6,6 7,0	7,0 6,8	93,3 92,3	92,7 93,0
Охратоксин	Д Д+Б	91,0 90,8	87,4 89,5	27,5 27,8	28,6 28,0	69,8 69,4	67,3 68,7
Зеараленон	Д Д+Б	78,0 77,9	70,0 76,8	5,2 5,7	5,5 5,5	93,3 92,7	92,1 92,8

Комбинация диатомита с бентонитом не изменила сорбционную активность при рН среды 5,2. Однако при рН 6,7 в сравнении с диатомитом, комбинированный сорбент имел адсорбцию на 2-5% выше, но десорбция существенно не изменилась. Интегральным результатом отмеченных изменений стало повышение коэффициента полезного действия, которое оказалось наиболее выраженным в отношении Т-2 токсина и ДОН.

Таким образом, комбинация диатомита и бентонита позволила нивелировать риск снижения сорбции токсинов при изменении кислотности среды, что создало условия для применения разрабатываемого премикса жвачным животным.

Представленные выше результаты исследований потребовали уточнить ранее определённые нами необходимые свойства премиксов, поэтому ниже представлены требования и техническое задание для премикса, предназначенного для применения жвачным животным:

- снижать риск или исключать поступление в кровоток токсинов, поступающих из внешней среды;
- обладать высокой сорбционной активностью в полости преджелудков и кишечнике;
- обладать сорбционным диапазоном, позволяющим фиксировать токсины разной молекулярной массой;
- иметь минимальные показатели десорбции;
- не оказывать вредного влияния на микробиоту преджелудков;
- активировать естественные механизмы детоксикации организма и достоверно снижать уровень в крови токсинов эндогенного происхождения;
- быть экологически чистыми;
- быть безопасными для персонала, работающего с ним;
- быть биологически безопасными, не оказывать негативного влияния на организм животных и на получаемые от них продукты питания;
- быть экономически доступными для всех животноводческих хозяйств всех форм собственности;
- состоять из сырья только отечественного происхождения;
- способствовать развитию добывающих отраслей России и повышению эффективности использованию её природных ресурсов.

Следующий этап разработки премикса «Фитопос-рум» был ориентирован на оптимизацию технологии его производства. При этом в результате пилотных исследований, мы отметили, что замена в составе фитопос-рум дигидрокверцетина на силимарин (шрот расторопши) не изменила физические параметры смеси, поэтому ранее разработанная технология гранулирования для фитопос оказалась приемлема и для нового средства. Полученные при этом гранулы имели светло-коричневый или коричневый цвет, размер в диапазоне от 1 до 7,5 мм, массовая доля влаги не выше 5,0%, а крошимость составила $5,0 \pm 0,05\%$.

Уточнив техническое задание и определив состав премикса для жвачных животных, разработанным с учётом их физиологических и анатомических

особенностей, мы перешли к следующему этапу разработки - оценке его безвредности.

2.2.7 Токсикологическая оценка премикса «Фитопос-рум»

2.2.7.1 Исследование острой токсичности фитопос-рум

Острая токсичность – токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или лекарственного средства, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении.

Основные параметры острой токсичности препаратов вычисляют при помощи таких статистических методов: метод Кербера (1931), метод Miller, L. и Teinter, M. (1944), Litchfield, J. и Wilcoxon, F. (1949), Першина, Г. Н. (1950), Behrens, G. и Schlosser, L. (1957), Прозоровского, В. Б. (1992), а также ГОСТам 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности», и Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов, А. Н., 2012).

Проведение опытов по изучению острой токсичности согласно протоколам исследований и ГОСТам начали с определения ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀. Данные показатели помогают оценить максимально допустимые переносимые дозы.

Оценку острой токсичности проводили на двух видах животных: белые крысы породы Wistar, обоего пола и белые лабораторные мыши. Время эксперимента составило 14 суток. Лабораторных животных, разделили на две группы. Первая группа интактная, вторая - подопытная. В каждую группу включили по 10 животных. В связи с тем, что ранее не была установлена рекомендуемая терапевтическая доза, мы ввели максимальное количество согласно ГОСТу 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической

продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности».

Вводили однократно максимально допустимую дозу, разведенную в дистиллированной воде, для введения внутрижелудочно крысам это количество составило 5 мл и для мышей 1,5 мл (рекомендованные объемы, согласно строению грызунов), что составило 5000 мг/кг, для крыс и для мышей. Оценку проводили в этот же день, через 2, 7 и 14 сут. Животным интактной группы задавали равные объемы изотонического раствора натрия хлорида.

После введения внутрижелудочно с помощью атравматического внутрижелудочного зонда, мышам и крысам премикса «Фитопос-рум» в дозировках 5000 мг/кг, в течение суток после дачи наблюдалось отсутствие гибели подопытных животных. Так же, как и в предыдущем опыте, согласно дизайну исследований, мы оценивали общее состояние животных, поведение, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, потребление воды и корма, так же частоту мочеиспускания и актов дефекации. Различий в поведении и состоянии подопытных животных обеих групп и их живой массы в конце опыта установлено не было (Таблица 32). Гибели в исследуемых группах зафиксировано не было. Отсутствовали угнетение, беспокойство, лабораторные крысы и мыши охотно пили и поедали корм. В остром опыте летальную дозу премикса, в частности ЛД₅₀, установить не удалось, так как введение фитопос-рум в максимально возможной дозе 5000 мг/кг не вызывало гибели животных.

Таблица 32 – Оценка внешних признаков при осмотре лабораторных животных

Показатель	Группы	
	5000 мг/кг	Контроль
Состояние шерстного и кожного покрова	удовлетворительное	удовлетворительное
Окраска видимых слизистых оболочек	бледно-розовая	бледно-розовая
Количество актов дефекации и мочеиспускания	в физиологической норме	в физиологической норме
Двигательная и исследовательская активность	активные, функции сохранены	активные, функции сохранены

Максимально введённая доза составила 5000 мг/кг, что позволяет отнести новый премикс «Фитопос-рум» к веществам малоопасным. Динамика массы тела исследуемых мышей и крыс представлена в Таблицах 33 и 34. За время эксперимента гибель животных отсутствовала.

Таблица 33 – Динамика массы тела мышей после введения премикса «Фитопос-рум» (г, n = 10)

Время наблюдения	Группы			
	Подопытная группа, доза 5000 мг/кг		Группа биологического контроля (интактные)	
До начала эксперимента	Самцы	Самки	Самцы	Самки
	24,80±0,80	25,70±1,21	25,30±0,81	25,40±1,10
2-й день	25,00±1,00	25,40±0,80	25,70±0,53	25,80±1,00
7-й день	25,60±1,31	25,70±0,95	26,40±0,92	26,30±0,90
14-й день	26,30±1,40*	26,50±1,12	27,20±1,03	26,70±1,04

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями в начале эксперимента.

Согласно полученным данным, прирост массы тела подопытных и контрольной групп происходил линейно, отсутствовали статистически достоверные отличия у самцов и самок. Мыши всех трех групп развивались согласно физиологическим нормам.

Масса экспериментальных крыс в ходе проведения исследований в обеих группах возрастала линейно. Прирост в подопытных группах и контрольной находился в пределах физиологических норм для данного вида животных.

Таблица 34 – Динамика массы тела крыс после введения премикса «Фитопос-рум» (г, n = 10)

Время наблюдения	Группы			
	Подопытная группа, доза 5000 мг/кг		Группа биологического контроля (интактные)	
До начала эксперимента	Самцы	Самки	Самцы	Самки
	202,00±3,17	205,00±2,11	204,40±5,04	203,30±4,17
2-й день	203,00±2,05	204,00±2,05	204,00±1,16	203,00±2,23
7-й день	206,20±1,00	206,30±3,00	207,00±2,00	208,10±1,31
14-й день	212,00±2,14*	211,00±1,07*	214,20±1,16*	215,00±2,25*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями в начале эксперимента.

Таким образом, максимально введённая доза составила 5000 мг/кг, и при отсутствии отрицательного действия фитопос-рум, а также невозможности

оценить LD_{50} и LD_{100} , мы сделали вывод, что изучаемый новый премикс относится к IV классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» IV классу и согласно ГОСТ 32644-2014 критерий опасности – присвоен класс 5.

2.2.7.2 Исследование субхронической токсичности и кумуляции функционального премикса «Фитопос-рум»

Задачами данного этапа испытаний стало выявление возможных токсических эффектов и поиск органов-мишеней токсического воздействия нового премикса «Фитопос-рум» при его ежедневном длительном применении на нелинейных крысах.

Субхроническую токсичность согласно протоколам испытания, проводили 21 день. При ежедневном использовании премикса «Фитопос-рум» внутрь, в дозировках 500 мг/кг, 1000 мг/кг и 0,75 мг/кг, что соответствует 1/10 от максимально введенной дозы (5000 мг/кг), 1/5 от максимально введенной дозы и трехкратной дозе от рекомендуемой терапевтической (согласно источникам литературы и анализу всех компонентов фитопос-рум, рекомендуемая доза для добавки составляет 0,25 мг/кг).

Одна группа была интактной, животным данной группы вводили равный объем изотонического раствора натрия хлорида. В каждой группе животных, было по 10 гол. (Миронов, А. Н., 2012). Масса животных составила 201-207 г. Животные были подобраны и распределены по группам по принципу аналогов, с идентичными условиями кормления и содержания.

При ежедневном использовании премикса «Фитопос-рум» внешних признаков интоксикации и гибели крыс не наблюдали в течение всего опытного периода. Общее состояние здоровья лабораторных животных было удовлетворительным на протяжении всего опытного времени: особенности поведения, расстройства координации движений, неадекватные реакции на

внешние раздражители – отсутствовали. Тонус скелетных мышц был естественным, волосяной покров – гладкий и блестящий, размер зрачка – нормальный, положение хвоста – естественное. Частота дыхательных движений была в пределах 100 в минуту, ритм сердечных сокращений – 370-425 ударов в минуту, что соответствует физиологическим нормам данного вида животных. Консистенция фекальных масс- мягкая. Таким образом, клинический осмотр не выявил существенных различий в состоянии и развитии животных.

Таблица 35 – Влияние премикса «Фитопос-рум» на массу подопытных крыс (г, n = 10)

Стадия эксперимента (дни)	Исследуемые группы							
	Интактные		1/10 от максимальной введённой дозировки		1/5 от максимальной введённой дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
До начала исследования	202,10 ±2,06	203,00 ±1,14	204,00 ±1,21	202,20 ±1,09	202,10 ±1,13	207,00 ±3,08	204,00 ±3,11	201,00 ±2,00
7 день	204,10 ±1,00	205,50 ±3,05	206,00 ±2,00	204,50 ±2,71	205,00 ±3,00	212,00 ±3,76	208,30 ±3,12	207,20 ±1,60
14 день	213,30 ±2,11	209,10 ±3,07	212,20 ±3,00	211,40 ±2,22	210,40± 2,15	216,00± 1,99*	212,50 ±2,05	214,00 ±1,80
21 день	218,00 ±2,05	213,00 ±2,00	215,00 ±2,21	219,00 ±2,73	216,00± 1,40	219,30± 3,10	220,10 ±2,00	222,00 ±4,01*

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными

Как представлено в Таблице 35, у животных испытываемых групп равномерно увеличивалась масса тела, при этом достоверной разницы между животными подопытной группы в сравнении с контрольной группой не обнаружено.

Полученные данные по влиянию премикса «Фитопос-рум» на характер периферической крови представлены в Таблице 36. При оценке влияния премикса на гематологические показатели не было выявлено существенных различий, что свидетельствует об отсутствии токсичности на организм лабораторных животных, а так же безвредности для лабораторных крыс.

Таблица 36 – Влияние премикса «Фитопос-рум» на гематологические показатели лабораторных крыс на 21 день эксперимента (n = 10)

Показатели крови	Группы животных							
	Интактные		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3±0,2	10,4±0,1	10,1±0,1*	9,2±1,2	14,2±0,3*	10,7±0,1	10,1±0,3*	8,6±0,4*
Лимфоциты, %	78	64	60	67	70	63	74	68
Моноциты, %	1	1	2	1	1	1	2	1
Базофилы, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Эозинофилы, %	1	2	1	1	2	0	0	2
Нейтрофилы:								
- миелоциты	0	0	0	0	0	0	0	0
- юные	0	0	0	0	0	0	0	0
- палочкоядерные	1	1	2	2	1	2	1	1
- сегментоядерные	19	32	35	29	26	34	23	28
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,9 ±0,3	8,5±0,1	9,0 ±0,3*	8,4±0,2	7,4±0,3	8,3±0,2	7,9±0,3	9,0±0,2
Гемоглобин, г/л	145,50 ±10,31	130,20 ±12,05	135,00 ±7,11	143,00 ±10,10	160,10 ±18,31	137,50 ±7,26	143,30 ±2,35	157,00 ±3,09*
Средний объём эритроцита, мкм ³	78,4±0,2	72,4±0,2	78,0±0,3	73,4±0,4	77,2±0,3	73,0±0,4	75,2±0,3*	69,3±0,2*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	16,0±0,3	19,1±0,2	16,4±0,4	18,1±0,5	16,6±0,5	18,4±0,2	16,5±0,4	18,6±0,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	26,7±0,3	26,1±0,4	25,0±0,4*	25,5±0,5	26,7±0,3	27,0±0,3	26,3±0,2	25,0±0,3*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	453,00 ±12,31	531,10 ±15,00	437,00 ±9,06	552,30 ±17,13	530,00 ±16,20	524,30 ±8,08	560,30 ±14,05*	559,10 ±21,00

Примечание: *p<0,05 в сравнении с интактными животными

Несмотря на некоторое различие величин определяемых показателей, все они находятся в пределах референсного интервала для данного вида животных. Исследуемые биохимические показатели представлены в Таблице 37.

Показатели периферической крови во всех группах соответствовали референсным интервалам для данного вида животных, поэтому несмотря на выявленные колебания изучаемых величин нет основания для констатации достоверных изменений биохимического профиля.

Таблица 37 – Влияние фитопос-рум на биохимические показатели сыворотки крови крыс на 21 день эксперимента (n = 5)

Показатели крови	Группы животных							
	Интактные		1/10 от максимальной введённой дозировки		1/5 от максимальной введённой дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Общий белок, г/л	80,2±1,2	74,2±0,2	74,8±1,3*	75,0± 0,4	77,1± 0,6	81,3±2,3*	77,6±1,2	80,6±0,8
Альбумин, г/л	29,1±0,8	28,2±1,0	30,2±0,4	29,8± 0,3	30,5± 1,0	34,2±1,4*	27,0±0,3*	30,1±0,8
Глобулины, г/л	46,1±1,3	50,2±1,0	41,9±1,7	46,2±0,9*	48,6±0,4	52,3±1,2	51,6±0,4*	47,8±0,9
Альбумины, %	35,89	37,42	45,36	40,26	38,63	35,51	32,37	40,10
Глобулины, %	64,11	62,58	54,64	59,74	61,37	65,49	67,63	59,90
Мочевина, ммоль/л	6,31±0,10	5,70±0,09	6,40±0,06	7,21±0,04*	5,64±0,10*	5,72±0,09	5,96±0,05*	5,67±0,04
Азот мочевины, ммоль/л	2,95±0,02	2,24 ±0,06	2,73±0,07*	3,01±0,13*	2,53 ±0,01*	2,78 ±0,02*	2,81±0,07*	2,81±0,11*
Креатинин, мкмоль/л	51,7±1,3	47,9±1,5	51,7±1,0	36,4±0,4*	47,9±1,1	47,9±1,3	42,2±0,6*	42,2±0,4*
Билирубин, мкмоль/л	2,3±0,1	2,4± 0,4	1,9±0,2	2,6 ± 0,1	1,8±0,4	3,0± 0,2	1,6±0,3*	1,4±0,4*
АЛТ, Е/л	65,8±2,1	78,2±1,3	66,3±2,5	72,0±1,8	78,2±3,2*	72,2±2,2	91,1±2,1*	72,4 ± 3,8
АСТ, Е/л	205,5±3,3	198,2 ±1,2	193,2±2,1	168,9±1,0*	176,6±0,9*	273,0 ±10,1*	205,8±0,1	184,2 ±1,6*
Щелочная фосфатаза, Е/л	264,2±1,3	148,7±2,8	183,7 ±4,5*	198,3 ±2,0*	125,5 ±2,4*	185,3 ±3,8*	163,9±1,7*	162,9 ±3,8*
Амилаза, Е/л	3863,10 ±25,12	3887,00 ±23,13	2898,00 ±20,09*	3672,30 ±31,60*	4289,10 ±80,00*	3973,10 ±109,0	4036,30 ±22,13*	4513,00 ±34,60*
Глюкоза, ммоль/л	7,9±0,7	9,1±0,8	9,9±0,2*	9,8± 0,4	8,9±0,6	8,1±1,0	9,2±0,3*	8,2±0,4*
Холестерин, ммоль/л	1,70±0,07	1,60±0,07	1,50±0,02*	1,60±0,03*	1,70±0,01	1,80±0,02	1,60±0,03	1,90±0,04
Кальций, ммоль/л	2,80±0,01	2,90±0,08	2,50±0,09	2,60±0,03*	2,40±0,01*	2,50±0,2	2,70±0,02*	2,50±0,07
Фосфор, ммоль/л	1,90±0,07	2,00±0,05	1,90±0,03	1,60±0,09*	2,00±0,02*	2,03±0,02*	2,00±0,04*	2,34±0,09

Примечание: *p < 0,05 в сравнении с интактными животными.

Показатели периферической крови во всех группах соответствовали референсным интервалам для данного вида животных, поэтому несмотря на выявленные колебаний изучаемых величин нет основания для констатации достоверных изменений биохимического профиля. По завершению опыта

проводили эвтаназию подопытных животных и оценивали патологоанатомическую картину на наличие дегенеративных изменений и кровоизлияний во внутренних органах и тканях.

Одними из наиболее информативных и достоверных методов диагностики патологии органов и тканей являются патологоанатомическое и гистологическое исследования. В научном эксперименте, согласно Рекомендациям по проведению некропсии лабораторных животных (Беляева, Е. В. и соавт., 2023 г.) в процессе вскрытия выявляют макроскопические изменения в строении органов и тканей лабораторных животных.

Как и в предыдущем исследовании премикса, по окончании эксперимента проводили эвтаназию подопытных животных и оценивали патологоанатомическую картину на наличие дегенеративных изменений и кровоизлияний во внутренних органах и тканях. При внешнем осмотре было установлено отсутствие деструктивных нарушений кожных покровов и слизистой оболочки. Исследование полостей тела трупа включал в себя осмотр состояния стенок и содержимого полостей, расположение органов, оценку состояния их серозного покрова.

Макроанатомическая картина органов шеи и грудной полости исследованных животных не имела признаков структурных изменений. Поверхность плевры была гладкая, блестящая, брюшины - гладкая, без спаек. Лимфатические узлы области шеи и грудной полости имели интактный вид. Слизистая оболочка пищевода имела бежево-серый цвет; слизистая оболочка трахеи имела схожую окраску с влажной блестящей поверхностью, умеренно увлажненной, контаминированной свернувшейся кровью. Тонкая кишка была бледно-розового цвета, равномерно окрашенная. Толстая кишка серо-бежевого цвета, с характерной умеренной пневматизацией, выраженной складчатостью, с полужидким содержимым желто-зеленого цвета. Мезентериальные лимфатические узлы брыжейки и пейеровы бляшки в составе стенки кишки не визуализировались. Сердце было конической формы. Камеры сердца и магистральные сосуды были без видимых изменений, патологические жидкости

отсутствовали. Легкие имели бледно-розовый цвет, очаги абсцессов и кровоизлияний отсутствовали. Почки имели типичную бобовидную форму, от темно-коричневой до коричневой окраски. На сагиттальном разрезе выявлялась хорошо выраженная дифференцировка корковой и мозговой зон.

Селезенка, поджелудочная железа, надпочечники подопытной группы имели схожие анатомические признаки с интактными животными. После макроанатомической оценки состояния внутренних органов был отобран материал для гистологического исследования образцов паренхиматозных органов брюшной полости (печени, почек и селезенки).

Гепатоциты имели хорошо дифференцируемые клеточные границы, с характерной для данной группы клеток цитоплазмой. Ядра округлые, нормохромные с крупнозернистым хроматином и мелкими, центрально расположенными единичными нуклеолами.

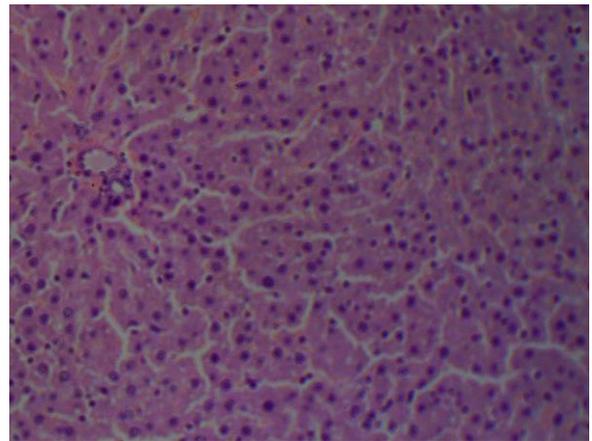


Рисунок 11 – Гистологический срез печени крысы (группа с премиксом). Окраска трихромом по Массону. Увеличение $\times 200$: 1 – просвет центральной вены дольки печени.

Рисунок 12 – Гистологический срез печени крысы (интактная группа) в месте расположения печеночной триады. Окраска трихромом по Массону. Увеличение $\times 200$.

При окраске срезов печени трихромом по Массону хорошо видно, что гепатоциты исследуемых животных (Рисунок 11, 12) имеют темную окраску, характеризующее плотное заполнение клеток гликогеном. Также было отмечено, что в гепатоцитах наблюдаются мелкие и средние вакуоли. Паренхима почек имела типичное строение. На гистологических срезах четко просматривались клубочки нефрона округлую форму, с выраженным мочевым пространством.

Лучистая зона в проекции почечного сосочка была образована интактными протоковыми структурами (Рисунок 13,14).

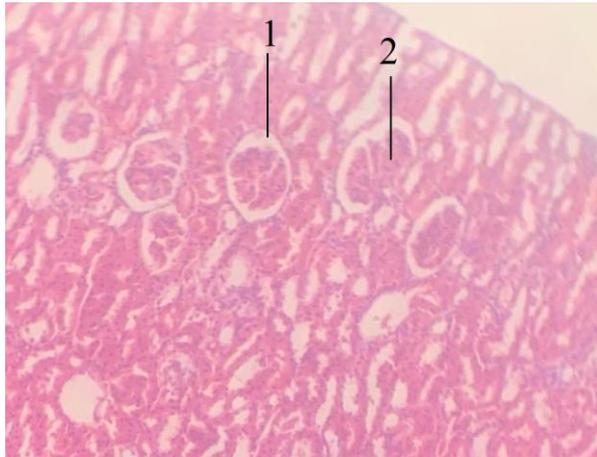


Рисунок 13 – Гистологический срез коры почки крысы (группа с премиксом). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – полость капсулы клубочка; 2 – сосудистый клубочек

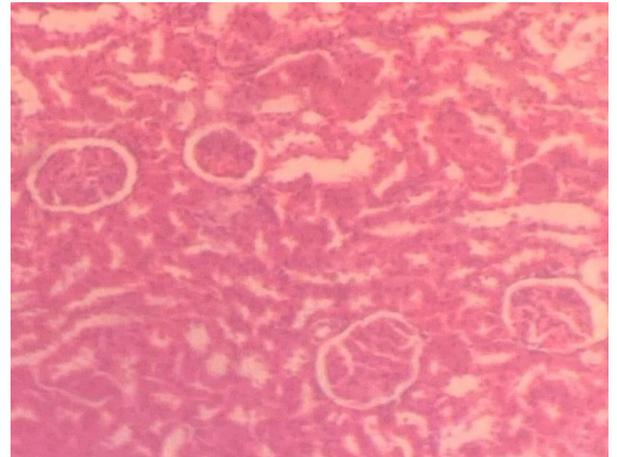


Рисунок 14 – Гистологический срез коры почки крысы (интактная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

На гистологических препаратах ткани селезенки отмечено типичное строение, характерное для данного органа и не отличавшееся от тканей интактных животных. При этом на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином белая и красная пульпа имели различную окраску, с незначительным увеличением объема белой пульпы (Рисунок 15, 16).

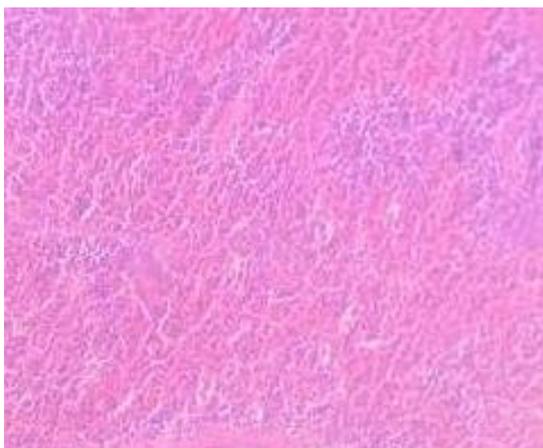


Рисунок 15 – Гистологический срез селезенки (группа с премиксом). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – соединительнотканная трабекула



Рисунок 16 – Гистологический срез селезенки крысы (интактная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$: 1 – белая пульпа; 2 – стромальная ткань; 3 – красная пульпа

Таблица 38 – Коэффициенты массы органов белых крыс (г/кг веса тела) после использования премикса «Фитопос-рум» (n = 10)

Исследуемый орган	Группа животных							
	Интактные животные		1/10 от максимальной введенной дозировки		1/5 от максимальной введенной дозировки		Трёхкратная терапевтическая дозировка препарата	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Сердце	4,42±0,10	3,90±0,50	4,36±0,10	4,18±0,50	3,67±0,20*	3,78±0,20	3,47±0,10*	3,86±0,40
Лёгкие (с трахеей)	6,20±0,40	6,18±0,40	7,09±0,20	6,57±0,60	6,64±0,70	6,38±0,10	6,71±0,10	6,73±0,40
Тимус	1,34±0,20	1,41±0,40	1,39±0,40	1,24±0,30	1,20±0,30	1,09±0,10*	0,92±0,07*	1,14±0,11*
Печень	28,22±1,40	29,73±1,30	29,90±2,30	29,11±1,20	30,17±1,90	28,22±1,70	29,50±3,90	28,98±2,00
Селезёнка	5,30±0,40	5,20±0,10	4,90±0,70	5,00±0,80	50,12±0,40	5,61±0,30	5,68±0,30	5,70±0,40
Почки	7,13±0,30	6,90±0,10	7,27±0,30*	6,95±0,80	7,08±1,00	7,96±0,40*	7,86±0,30	8,96±0,50*
Надпочечники	0,12±0,04	0,11±0,07	0,15±0,08	0,16±0,04	0,18±0,02	0,16±0,03	0,16±0,02	0,16±0,08
Головной мозг	8,40±0,20	8,30±0,70	8,30±0,03	8,20±0,50	8,20±0,10	8,70±0,20	8,60±0,60	8,80±0,30
Половые органы	7,24±0,27	0,33±0,08	7,22±0,40	0,33±0,05	6,90±0,27	0,22±0,27	7,12±0,28	0,30±0,40

Примечание: *p < 0,05 в сравнении с интактными животными.

Представленная гистологическая картина свидетельствует об отсутствии влияния применения премикса «Фитопос-рум» на морфофункциональное строение исследуемых органов. Коэффициенты органов представлены в Таблице 38. Коэффициент кумуляции не рассчитывался в связи с отсутствием гибели подопытных животных. Достоверного отличия опытных групп от интактных животных не выявлено.

На основании проведенных исследований по оценке субхронической токсичности фитопос-рум в дозе 0,25 г/кг, на протяжении 21 дня на лабораторных крысах, мы сделали вывод, что новый функциональный премикс не оказывает токсического воздействия на организм лабораторных животных, что подтверждается биохимическими, гематологическими и патоморфологическими исследованиями.

2.2.7.3 Определение возможного эмбриотропного действия фитопос-рум на животных первого и второго поколений

Дизайн исследования был подготовлен в соответствии с рекомендациями ICH S5 (R3), Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов, А. Н., 2012). Для любого нового лекарственного средства или добавки обязательным испытанием должна быть оценка эмбриотоксичности на двух поколениях. Эмбрио- и фетотоксичность может проявляться в изменении массы тела, краниокаудального размера плодов, задержке оссификации скелета (общая задержка развития), увеличении перинатальной смертности. На первом этапе эксперимента мы провели оценку возможного токсического действия на прогенез, нарушение полового поведения.

Экспериментальные исследования так же включали изучение состояния плодов к концу антенатального периода развития. Опыт проводили на нелинейных белых крысах, массой 240-260 г. Самцам премикс вводили в течение 60 суток, самкам - 15 суток. Затем животных спаривали с интактными самками, и самцами, формируя три группы, включая интактных животных. В каждой группе к началу спаривания было 15 самцов и 30 самок, у которых перед началом опыта был проверен астральный цикл. Самок подсаживают к самцам в соотношении 2:1, сроком на 2 эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Исследования начинали при введении фитопос-рум в дозе – 0,25 г/кг на голову. Препарат вводили внутрь, в период с 1 по 17-ые сутки беременности. Контрольным животным в эти же сроки, вводили внутрь изотонический раствор натрия хлорида в такой же дозе.

Животных осматривали на всем протяжении беременности, на 20-ые сутки половину беременности самок декапитировали, подсчитывали количество желтых тел беременности в яичниках и мест имплантации. Другую половину самок оставляли до родов и наблюдали за физическим развитием потомства до окончания вскармливания (выживаемость, развитие мышечной массы).

При введении премикса фитопос-рум, беременным крысам, в дозе 0,25 г/кг, в указанные сроки эмбриогенеза и органогенеза (с 1 – 17-ые сутки беременности) было отмечено, что нарушений в течение беременности не обнаружено, животные были активны, охотно пили и поедали корм. При исследовании внутренних органов по Вильсону и костной системы по Даусону дегенеративных изменений также не было обнаружено. Отсутствие отклонений в костной системе плодов подтверждается идентичностью их массы от подопытных и контрольных животных, а также плодоплацентарным коэффициентом (21,3 и 25,7, соответственно).

Основные показатели – предимплантационная гибель зигот в подопытной группе равнялась 1,6, а в контрольной – 2,1%, постимплантационная гибель эмбрионов – 2,0 и 2,2%, соответственно, общая эмбриональная смертность – 3,2 и 3,7% то есть были в близких показателях, что свидетельствовало об отсутствии эмбриотоксического действия фитопос-рум. Масса, размеры, количество плодов и плодоплацентарный коэффициент, в подопытной и контрольной группах, не имели статистических различий и находились в пределах колебаний физиологической нормы. Так, среднее количество плодов на одну самку при введении препарата было $12,9 \pm 0,3$, а в контроле – $11,7 \pm 0,5$.

Вторым этапом исследования была оценка эмбриотоксического действия на животных второго поколения, который проводили на 15 беременных самках и 3 самцах. Масса животных 170-185 г. Мы использовали идентичный дизайн эксперимента с первым этапом, включая сроки и дозу рекомендуемую – 0,25 г/кг.

При микроскопическом исследовании костей скелета плодов по Даусону установлено, что премикс фитопос-рум, в течение всего периода эмбриогенеза, не вызвал отклонений в костной системе плодов (плодоплацентарным коэффициентом (25,7 и 26,1, соответственно).

В результате эксперимента, нами было установлено, что новый функциональный премикс в дозе 0,25 г/кг ежедневно в течение всей беременности (с 1 по 17 сутки) не проявлял эмбриотоксического и тератогенного действий. Животные хорошо переносили ежедневное введение препарата. Результаты

исследований полученного от них материала показали, что масса и размер плодов, состояние внутренних органов и костной системы были идентичными (в отдельных показателях – масса, размер плодов и размер отдельных костей даже выше) по сравнению с таковыми от контрольных животных, что подтверждено и уровнем вероятности, который был равен или больше 0,05.

Таким образом, премикс фитопос-рум в дозе 0,25 г/кг не проявлял эмбриотоксического и тератогенного действий, как в первом, так и во втором поколении лабораторных животных.

2.2.7.4 Исследование местнораздражающего действия премикса «Фитопос-рум»

Для любого нового лекарственного средства или добавки, в составе которых есть вещества, которые могут потенциально оказывать раздражающее действие, необходимо проводить оценку местно-раздражающего действия, для прогнозирования побочных эффектов в этих органах-мишенях. Нами были проведены исследования на 10 лабораторных белых крысах, где путем однократного нанесения разрешающей дозы, которую рассчитывали согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ по Хабриеву, Р. У. (2005). рекомендовано взять две дозировки - терапевтическую и десятикратную терапевтическую дозу, в нашем случае ЛД₅₀ не была установлена и в связи с этим, нами была использована максимальная дозировка, которая составила 5000 мг/кг.

Изучение местно-раздражающих свойств фитопос-рум проведено на 10 самцах белых крыс путем однократного нанесения разрешающей дозы исследуемого премикса «Фитопос-рум» на предварительно выстриженные участки (с правой стороны) кожи 4x4 см. Время экспозиции – 4 часа. Контролем служил противоположный участок кожи спины (с левой стороны) того же животного. По окончании аппликаций остатки вещества удаляли теплой водой.

Период наблюдений за клиническими проявлениями интоксикации и состоянием кожных покровов, включая инструментальные исследования, проводили через 1 и 16 часов после аппликации и смыва остатков вещества. Выраженность эритемы оценивали визуально в баллах: отсутствие – 0, слабая – 1, умеренно выраженная – 2, выраженная – 3, резко выраженная – 4. Величину отека кожи определяли путем измерения толщины кожной складки микрометром (в мм), его интенсивность по сравнению с фоновым значением оценивали по шкале от 0 до 4 баллов.

При изучении местно-раздражающего действия фитопос-рум не выявлены признаки гиперемии и визуально значимые изменения статуса кожных покровов подопытных животных. Участки кожи в местах аппликаций были аналогичны контрольным, не имели уплотнений, шелушений и инородных образований. При эпикутанном воздействии визуально на коже опытных и контрольных животных в течение всего периода наблюдения эритематозных проявлений не зарегистрировано (0 баллов при оценке степени выраженности эритемы), не зафиксировано также нарастания инструментально измеряемой толщины кожной складки животных по сравнению с фоном (градация интенсивности – отсутствие реакции, оценка отека в баллах – 0 баллов). Толщина кожной складки варьировалась в диапазоне от 1,4 до 1,7 мм, что свидетельствует об отсутствии местных реакций.

2.2.7.5 Исследование аллергизирующих свойств премикса «Фитопос-рум»

Изучение аллергизирующих свойств функционального премикса проводили методом конъюнктивальной пробы на 10 кроликах породы «Белый великан». Исследуемый премикс в объеме 100 мкл закапывали в конъюнктивальный мешок левого глаза с помощью травмобезопасной офтальмологической пипетки. Правый глаз служил контролем, в него, по аналогии, тем же подопытным животным закапывали изотонический раствор натрия хлорида.



Рисунок 17 – Состояние конъюнктивы кролика через 1 час после пробы

Состояние слизистых оболочек глаз фиксировали в течение двух суток (Рисунок 17). Результаты наблюдений фиксировали через 5 минут, 30 минут, 1, 3, 6, 24 и 48 часов. Оценивали степень гиперемии, отечность, состояние сосудов склеры и роговицы, ширину зрачка, состояние век.

Анализ зафиксированных реакций проведения конъюнктивальной пробы по истечении 48 ч не выявил отклонений в клиническом состоянии животных. В течение первых 2-5 минут наблюдалось учащенное моргание, покраснение конъюнктивы, усиленное слезотечение, которые по истечении 1 часа прекратились самопроизвольно. Температура тела, частота пульса и дыхания оставались в пределах физиологической нормы. Изменений кровенаполнения конъюнктивы и состояния роговицы и век, наличия лакримации и выделений также не было отмечено. В связи с чем можно утверждать, что исследуемый премикс не оказывает токсического воздействия на слизистые оболочки.

На основании проведённых исследований по острой токсичности новый премикс «Фитопос-рум» можно отнести к IV классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и согласно ГОСТ 32644-2014 критерий опасности - класс 5.

При ежедневном введении фитопос-рум в течение 21 дня, внешних признаков токсикоза и гибели крыс не наблюдали, в течение всего опытного периода. Шерстный покров был чистым и блестящим. Животные охотно потребляли корм и воду; отсутствовало возбуждение или угнетение, мышечные подергивания, тремор, парезы, выделения из носа, глаз, ротовой полости или иные признаки интоксикации. Поскольку отсутствовала гибель животных, то нам не удалось определить коэффициент кумуляции.

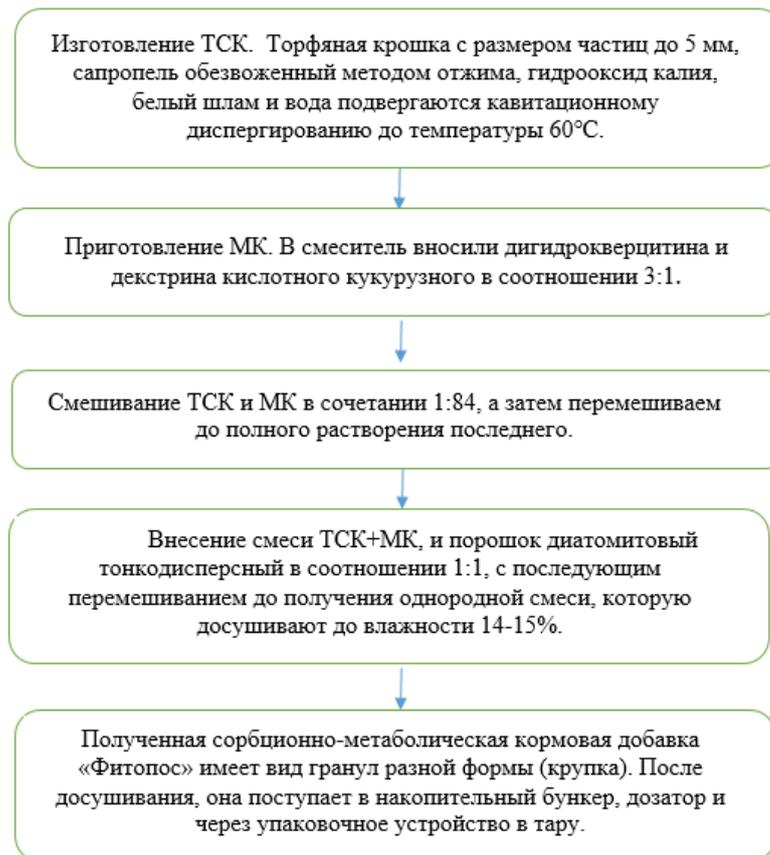
По данным necropsii, описанная макроанатомическая и патоморфологическая картина представленного материала соответствует норме. Исследуемый препарат в адекватных дозировках не обладает местнораздражающими и аллергизирующими свойствами.

2.2.7.6 Оптимизация технологического процесса производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум»

Поисковые исследования показали, что для производства премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» приемлемы традиционные технические решения с использованием стандартного промышленного оборудования, поэтому не потребовалась разработка новых технических средств. Однако ранее используемые в компании «Эко Трейд Групп» (РФ, Свердловская область), технологии были ориентированы на выпуск кормовых добавок в форме порошка, что как показала апробация опытной партии, затрудняет процессы её смешивания с кормами. Помимо этого, имелся риск раздражающего влияния на слизистую оболочку верхних дыхательных путей животных и человека. Указанные недостатки отсутствуют при использовании лечебных добавок имеющих форму гранул. Однако, традиционные технологии гранулирования в данном случае оказались неприемлемыми. В частности, используемая при этом высокая температура разрушала некоторые составные компоненты разработанного средства. Поэтому, совместно с производственной компанией «Эко Трейд Групп», нами была разработана технология производства нового премикса в виде гранул,

отвечающих требованиям их применения животным. При этом, проведя серию сравнительных процессов гранулирования, мы выбрали и апробировали технологию, особенность которой заключалась в том, что температура во время кавитационного диспергирования не превышала 60°C, частичное обезвоживание достигалось смешиванием влажной массы, содержащей торфо-сапрорпелевый концентрат (ТСК) и метаболический компонент (МК) с диатомитом, а для прочности гранул во время естественного досушивания добавляли связующее вещество (декстрин).

Основные этапы производства гранул включали процессы, схематично изображенные на Рисунке 18, а используемое при этом оборудование на Рисунке 19.



Сокращения схемы: ТСК - Торфо-сапрорпелевого концентрат
МК - Модулирующий компонент

Рисунок 18 – Основные этапы производства разработанного премикса



Рисунок 19 – Оборудование для производства премикса «Фитопос»

Исследования качества гранул проводили согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 18 ноября 2021 г. N 778 “Об утверждении методики проведения экспертизы кормовой добавки”, и Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания утверждена приказом Минздрава от 20 июля 2023 года № 377. Так, согласно ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы», полученные гранулы отнесены к гранулам без оболочки, где твердая лекарственная форма представлена в виде агрегатов частиц порошка. Описаны размер гранул, «Масса (объем) содержимого упаковки», проведены испытания на «Время растворения/диспергирования», «Потеря в массе при высушивании», «Распадаемость», а также токсикологический анализ.

Согласно проведенной комплексной оценке качества гранул, было показано, что они имеют светло-коричневый цвет, размер в диапазоне от 1 до 7,5 мм, а массовая доля влаги не выше 5,0%. Крошимость гранул, которую определяли на приборе ППГ (ГОСТ 28497 «Корма, комбикорма. Метод определения крошимости гранул»), составила $4,9 \pm 0,08\%$. Токсикологический анализ показал, что содержание регламентируемых токсических веществ не превышает допустимый уровень и премикс соответствует требованиям ГОСТ Р 51899-2002 «Комбикорма гранулированные. Общие технические условия».

После оптимизации технологии производства функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос –рум», она прошла апробацию и внедрение на ООО «Эко Трейд Групп» (РФ, Свердловская область), специализирующееся на добыче и

переработке природных ископаемых, в том числе и производстве добавок. При производстве опытных партий не были выявлены технологические несоответствия, а анализ рынка показал высокий уровень спроса на данную продукцию.

2.2.8 Эффективность действия новых функциональных премиксов на сельскохозяйственных животных

Основными действующими веществами премикса «Фитопос», определяющие её биологические свойства являются диоксид кремния, флавоноид из группы кверцетина, гуминовые и фульфовые кислоты. Все эти компоненты природного происхождения и широко применяются в животноводстве, что исключает риск токсического воздействия на организм животных. Однако, для подтверждения данного положения была проведена серия опытов по изучению приемлемости применения премикса «Фитопос» и её влияния на организм разных видов животных.

В рамках данной серии исследований решались две основные задачи:

- оценить безопасность и технологическую возможность применения премикса «Фитопос» для свиней, птиц, пушных зверей и рыб,
- оценить безопасность и технологическую возможность применения премикса «Фитопос-рум» для полигастричных (жвачных) животным,
- изучить влияние премиксов на организм животных, которые в начале опыта были клинически здоровыми и в течение всего периода наблюдения не имели риски экзогенной интоксикации.

Эксперименты в животноводческих хозяйствах осуществлялись согласно условиям, обязательным к исполнению при опытах с соответствующей подборкой животных, организации контрольных мер, наблюдению за идентичными условиями кормления и ухода за особями, во время осуществления экспериментальной деятельности и сбора итоговых показателей.

2.2.8.1 Влияние премикса «Фитопос» на организм свиней

В условиях свиноводческого комплекса был проведён опыт, в рамках которого методом подбора аналогов сформировали две опытные группы (контроль, опыт) клинически здоровых поросят в возрасте 1,5-2,0 месяца по 20 голов в каждой. Они содержались в одинаковых условиях в групповых станках по 18-20 голов в каждой, а их рацион по питательности соответствовал рекомендуемым нормам и состоял из измельченного зерна (пшеница, ячмень, овес), шрота соевого и БМВД. Помимо основного рациона поросётам из опытной группы вводили фитопос в дозе 0,3 г/кг массы тела. В течение опыта не было выявлено, каких-либо жалоб на самочувствие и состояние здоровья у работников, которые работали с изучаемым премиксом (взвешивание, смешивание с компонентами рациона).

Во время опыта животные находились под постоянным клиническим наблюдением, которое показало, что в возрасте 50-60 суток в группе контроля у 4, а в опыте – у двух поросят были отмечены симптомы энтерита (кал жидкой консистенции желто-коричневого цвета с повышенным содержанием нейтрального жира и крахмала).

В 1 и 30 день опыта у восьми голов из каждой группы отбирали пробы крови. Результаты анализа представлены в Таблице 39, из данных которой видно, что в начале наблюдения отсутствует достоверное межгрупповое различие величин изучаемых параметров. На заключительном этапе опыта у поросят из контроля, отмечена тенденция к увеличению содержания общего белка, а у животных, которым вводили премикс, наоборот, к снижению, помимо этого у них более активными стали аминотрансферазы. Однако отмеченные изменения происходят в рамках референтного диапазона. Более выраженным оказалось снижение кислотной ёмкости крови и повышение содержание в ней молекул средней массы у поросят в группе контроля, что указывает на нарушение у них кислотно-щелочного баланса и формирование синдрома эндогенной интоксикации, в основе которой лежат накопление токсических продуктов

нарушенного обмена веществ (МСМ 254 нм) и метаболитов микробного происхождения (МСМ 237 нм).

Таблица 39 – Показатели крови поросят (верхняя и нижняя строка соответственно 1 и 30 день опыта)

Показатели	Группа	
	Контроль	Опыт
Количество животных, гол.	8	8
Общий белок, г/л	59,20±1,85 60,10±1,70	60,00±1,60 59,30±1,47
Мочевина, мМ/л	3,60±0,15 3,40±0,20	3,80±0,24 3,60±0,22
Креатинин, мкМ/л	57,90±1,07 60,10±1,21	59,00±1,18 59,60±1,09
Кислотная ёмкость, об. СО ₂ %	29,80±0,46 26,90±0,60	30,60±0,21 32,70±0,44***
АсАТ, Е/л	28,00±0,75 33,00±0,66	27,80±0,60 36,40±0,76**
АлАТ, Е/л	16,00±0,50 16,20±0,40	16,00±0,37 17,30 ±0,53
Молекулы средней массы 237 нм, усл ед	0,8260±0,0116 1,1170±0,1301	0,8700±0,0141 0,8580±0,0271*
Молекулы средней массы 254 нм, усл ед	0,305±0,006 0,311±0,013	0,306±0,005 0,286±0,007

Примечание: различие в сравнении с контролем достоверно * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ и *** - $p < 0,001$.

Указанные патологические изменения слабовыражены, но очевиден риск их прогрессирования. У животных которых применяли фитопос не зафиксировано признаков развития патологического процесса. Однако следует отметить, что в конце опыта в сравнении с контролем у этих свиней имело место тенденция к уменьшению содержания в крови белка (на 1,3%, $p > 0,05$) и высокую активность АсАТ (на 10,3%). Хотя имеются и позитивные различия в виде более высокого уровня кислотной ёмкости (на 21,6%), низкие величины МСМ на длине волны 254 и 237 нм, соответственно на 8,0% ($p > 0,05$) и 23,2%.

Таким образом, функциональный премикс «Фитопос» безопасен для работников животноводства, поэтому при работе с ней не требуются специальные средства защиты, достаточно соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с подобными компонентами.

Длительное применение разработанного премикса «Фитопос», в максимально рекомендуемой дозе не оказывает вредного влияния на организм свиней, но нивелирует риск нарушения обмена веществ и развития синдрома эндогенной интоксикации. Однако следует отметить, что при длительном применении фитопос, в крови снижается уровень белка и активируются ферменты участвующие в его метаболизме. Выявленное явление обусловлено снижением под влиянием энтеросорбентов биодоступности протеина кормов, за счёт адсорбции протеина и протеолитических ферментов в полости кишечника (Федорова, О. В. и соавт., 2009), что при длительном введении премикса «Фитопос» может стать причиной вторичного дефицита питательных веществ.

Как было отмечено выше, основной задачей данного опыта было изучение токсикологических рисков при применении изучаемого премикса, поэтому она применялась в высокой дозе и длительное время. Поэтому мы выполнили данную задачу, показав отсутствие явных симптомов токсичности «Фитопос» для продуктивных животных. Однако при этом исключается объективная оценка её влияния на обмен веществ животных при применении меньшей дозы и короткими курсами. Поэтому был проведён соответствующий опыт, в рамках которого методом случайной выборки были сформированы четыре группы животных: № 1 и № 2 - молодняк в возрасте 110 суток, № 3 и № 4 – свиноматки со сроком беременности 45 суток. В течение опыта животные содержались в типовых помещениях в станках для молодняка по 18-20 голов, а свиноматки по 8-10 голов. Кормление осуществлялось полнорационными комбикормами, помимо которых свиньям из групп № 2 и № 4 задавали три курса по 14 дней с интервалом 7 дней, фитопос в дозе 0,25 г/кг массы тела. Опыт длился в течении 60 дней (курс 14 суток - интервал 7 суток - курс 14 суток - интервал 7 суток - курс 14 суток - 4 суток период выдержки до отбора проб крови). В это время животные находились под постоянным клиническим наблюдением, в 1 и 60 день опыта провели взвешивание всех животных, а у 8 голов из каждой группы отбирали пробы крови.

Среди животных на откорме из группы контроля (группа № 1) в течение 60 дней наблюдения симптомы патологии желудочно-кишечного тракта (энтерит, энтероколит, язва желудка) наблюдались у 12 голов, а респираторные болезни (трахеобронхит, бронхопневмония) диагностировали у 18 животных. В сопоставимой группе (группа № 2) заболело соответственно 6 и 10 голов. Общая заболеваемость в группе № 1 оказалась равна 31,6%, а смертность - 7,4%, но в группе № 2, соответственно 15,1 и 0,94%. Из данных Таблицы 40 видно, что в начале опыта нет достоверных различий уровня изучаемых показателей между сопоставимыми группами. В период опыта у животных отмечено достоверное увеличение у свиней группы контроля АсАТ на 43,9%, ЛДГ в 2,6 раз и МСМ на 12,1% но, уменьшение гемоглобина на 6,6%, АлАТ на 40,0%. В группе №2 в период наблюдения повысились величины белка на 5,5%, общих липидов на 23,1%, холестерина на 20,0%, АсАТ на 15,7%, ЩФ на 19,9% и ЛДГ на 60,7%.

Таблица 40 – Показатели продуктивности и состава крови свиней на откорме

Показатели	Возраст 110 сут.		Возраст 170 сут.	
	Контроль (группа № 1)	Опыт (группа № 2)	Контроль (группа № 1)	Опыт (группа № 2)
Количество животных, голов	95	106	88	105
Масса тела, кг	38,30±0,70	38,50±1,00	85,40±0,83	89,30±1,07
Среднесуточный привес, г	-	-	785,0±10,66	847,0±9,41
Затраты корм. ед. на 1 кг привеса	-	-	5,03	4,65
Показатели крови				
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,10±0,25	5,10±0,20	4,80±0,19	5,30±0,25
Гемоглобин, г/л	98,50±1,37	98,50±2,00	92,00±1,50***	102,20±2,20
Общий белок, г/л	67,90±1,31	67,30±1,24	69,00±1,09	71,00±1,30*
Глюкоза, мМ/л	3,20±0,83	3,30±1,12	3,50±1,00	3,40±0,76
Мочевина, мМ/л	2,80±0,49	2,80±0,53	3,10±0,29	3,30±0,50
Общие липиды, г/л	2,70±0,20	2,60±0,12	2,70±0,17	3,20±0,25*
Холестерин, мМ/л	2,40±0,20	2,50±0,19	2,60±0,20	3,00±0,14*
АсАТ, Е/л	46,00±2,35	45,80±2,28	66,20±2,80***	53,00±3,25***
АлАТ, Е/л	20,00±0,76	21,30±1,00	12,00±0,50***	22,50±0,71
ЩФ, Е/л	60,00±2,03	58,80±2,11	93,20±2,30***	70,50±2,16***
ЛДГ, Е/л	155,00±3,13	155,90±2,80	400,00±5,30***	250,50±4,70***
Кальций, мМ/л	2,31±0,31	2,40±0,27	2,45±0,22	2,36±0,14
Фосфор, мМ/л	2,11±0,11	2,16±0,13	2,46±0,15	1,80±0,11
МСМ 254 нм, усл ед	0,306±0,016	0,308±0,011	0,343±0,008*	0,294±0,010

Примечание: различие достоверно $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ и $p < 0,001$ у животных из группы №2 и группы № 1 на заключительном этапе наблюдения в сравнении с их исходным уровнем.

В результате у животных, которые получали премикс «Фитопос», на 170 сутки откорма оказались выше показатели: эритроцитов (на 10,4%, $p > 0,05$), гемоглобина (на 11,1%, $p < 0,001$), АЛАТ (на 87,5%, $p < 0,001$) но ниже АсАТ (на 19,9%, $p < 0,001$), ЩФ (на 24,4%, $p < 0,001$), фосфора (на 26,8%, $p < 0,05$), ЛДГ (на 37,4%, $p < 0,001$) и МСМ (на 14,3%, $p < 0,001$), чем в контроле. Большинство указанных изменений не выходили за пределы физиологической нормы (Кондрахин, И. П. и соавт., 1985; Курдеко, А. П., 2013). Исключение составляют высокие величины активности аспаратаминотрансферазы и содержания молекул средней массы (норма $< 0,300$ усл. ед., Алехин, Ю. Н., 2000), а также пониженный уровень гемоглобина и резкое увеличение активности ЛДГ, что даёт основание предположить наличие у свиней из группы контроля - синдрома эндогенной интоксикации, гепатоза и риска развития анемии. Животным, которые получали премикс «Фитопос» (группа № 2) необходимость постановки диагноза по нарушению обмена веществ отсутствует, выявленные изменения изучаемых параметров обусловлены активизацией обменных процессов.

Клиническая оценка сформировавшихся биохимических профилей указывает на наличие в конце опыта, у контрольных животных, синдрома эндогенной интоксикации, который стал причиной депрессии обменных процессов и содержания роста животных. У свиней из опытной группы клинически значимых нарушений обмена веществ не выявлено. Изменения в составе крови на фоне введения премикса «Фитопос», положительно отразились на активности роста животных, в частности среднесуточный привес увеличился на 7,9%, а затраты кормовых единиц на единицу привеса уменьшились на 7,6%. Таким образом, функциональный премикс «Фитопос» является активным корректором обмена веществ у откормочного поголовья свиней.

Особенность опыта в группах со свиноматками, состоит в том, что мы создали наблюдение за животными в период введения фитопос: контролировали их состояние до опороса и в период лактации. При этом фиксировали вес свиноматок в последний день лактации (21 день), а также многоплодие, массу тела поросят при рождении и во время отъёма (21 день).

Результаты обследования свиноматок (группы № 3 и № 4) показали, что исходная масса тела этих животных из сопоставимых групп была одинаковой, но на 105 день беременности появилась тенденция к её увеличению в опытной группе (+1,2%). Данная тенденция усилилась в течение лактации, и во время отъема поросят, при этом масса тела свиноматок контрольных групп составила $190,0 \pm 1,16$ кг, а в опыте – $206,0 \pm 2,13$, т.е., на 8,4% больше. Многоплодие в обеих группах оказалось равно $9,7 \pm 0,25$. Однако, средняя масса поросенка при рождении составила в группе № 3 – $1,17 \pm 0,250$ кг, в группе № 4 - $1,32 \pm 0,250$ кг, а во время отъема соответственно $6,4 \pm 0,53$ и $6,9 \pm 0,18$ кг. Результаты анализа крови представлены в Таблице 41, из данных которой видно, что в начале опыта не выявлено достоверных различий её состава.

Таблица 41 – Показатели крови супоросных свиноматок за исследуемый период

Показатели	Срок беременности 45 суток		Срок беременности 105 суток	
	Контроль (Группа № 3)	Опыт (Группа № 4)	Контроль (Группа № 3)	Опыт (Группа № 4)
Количество, голов	60	63	60	63
Масса тела, кг	$225,20 \pm 3,10$	$224,80 \pm 3,00$	$248,00 \pm 2,80^{***}$	$251,00 \pm 2,50^{***}$
Показатели крови				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,10 \pm 0,25$	$5,10 \pm 0,20$	$4,80 \pm 0,19$	$5,30 \pm 0,25$
Гемоглобин, г/л	$98,50 \pm 1,37$	$98,50 \pm 2,00$	$92,00 \pm 1,50^{**}$	$102,20 \pm 2,20^*$
Общий белок, г/л	$67,90 \pm 1,31$	$67,30 \pm 1,24$	$69,00 \pm 1,09$	$71,00 \pm 1,30^*$
Глюкоза, мм/л	$3,20 \pm 0,83$	$3,30 \pm 1,12$	$3,50 \pm 1,00$	$3,40 \pm 0,76$
Мочевина, мм/л	$2,80 \pm 0,49$	$2,80 \pm 0,53$	$3,10 \pm 0,29$	$3,30 \pm 0,50$
Общие липиды, г/л	$2,70 \pm 0,20$	$2,60 \pm 0,12$	$2,70 \pm 0,17$	$3,20 \pm 0,25^*$
Холестерин, мм/л	$2,40 \pm 0,20$	$2,50 \pm 0,19$	$2,60 \pm 0,20$	$3,00 \pm 0,14^*$
АсАТ, Е/л	$46,00 \pm 1,35$	$45,80 \pm 1,28$	$66,20 \pm 1,80^{***}$	$53,00 \pm 1,25^{***}$
АлАТ, Е/л	$20,00 \pm 0,76$	$21,30 \pm 1,00$	$12,00 \pm 0,50^{***}$	$22,50 \pm 0,71$
ЩФ, Е/л	$60,00 \pm 2,03$	$58,80 \pm 2,11$	$73,20 \pm 2,30^{***}$	$70,50 \pm 2,16$
ЛДГ, Е/л	$155,00 \pm 3,13$	$155,90 \pm 2,80$	$400,00 \pm 5,30^{***}$	$250,50 \pm 4,70^{***}$
Кальций, мм/л	$2,31 \pm 0,31$	$2,40 \pm 0,27$	$2,00 \pm 0,22$	$2,56 \pm 0,14^*$
Фосфор, мм/л	$2,11 \pm 0,21$	$2,16 \pm 0,13$	$2,46 \pm 0,20$	$1,80 \pm 0,31^*$
МСМ 254 нм, усл. ед.	$0,3060 \pm 0,016$	$0,3080 \pm 0,011$	$0,343 \pm 0,008^*$	$0,294 \pm 0,010^*$

Примечание: $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ различие достоверно между показателями животных в группе № 4 и контролем (группа № 3) на 44 и 105 день беременности.

В дальнейшем произошли существенные изменения изучаемых показателей. У свиноматок из группы № 4 за указанный период отмечено повышение массы тела (на 11,7%), белка (на 5,5%), мочевины (на 17,9, $p > 0,05$), общих липидов (на 23,1%), холестерина (на 20,0%), АсАТ (на 15,7%), ЩФ (на 19,9%) и ЛДГ (на 60,7%). Отмеченные изменения обусловлено беременностью и не носят патологический характер, согласно анализу Остренко, К. С. и соавт., (2019), Скрипкина, В. С. и соавт. (2020). У самок из контроля с 44 по 105 день беременности, увеличилась масса тела (на 10,1%) уровень АсАТ (43,9%), ЛДГ (в 2,6 раза), ЩФ (на 22,0%) и МСМ (на 12,1%), но уменьшилась активность АлАТ (на 40,0%) и гемоглобин (на 6,6%).

Видно, что изменения у свиноматок из группы № 3 более выражены, в результате на заключительном этапе беременности у них оказался ниже показатели эритроцитов (на 10,4%, $p > 0,05$), гемоглобина (на 11,1%, $p < 0,001$), общих липидов (на 18,5%, $p > 0,05$), холестерина (на 15,4, $p > 0,05$), АлАТ (на 87,5%, $p < 0,001$), кальция (на 28,0%, $p < 0,05$), но выше АсАТ (на 19,9%, $p < 0,001$), ЛДГ (на 37,4%, $p < 0,001$), фосфора (на 26,8%, $p < 0,05$) и МСМ (на 14,3%, $p < 0,001$). Повышенный уровень активности АсАТ и лактатдегидрогеназы, в сочетании с депрессией АлАТ и накопления токсических веществ (молекул средней массы) дают основание для констатации у них патологии печени, а выявленные изменения углеводного и липидного обменов, также указывают на высокую вероятность акушерской патологии (согласно работам Бригадирова, Ю. Н. и соавт. (2019), Шахова, А. Г. и соавт. (2023)). У животных из группы № 4 клинически значимых отклонений биохимических показателей не выявлено.

Согласно проведенным исследованиям, функциональный премикс фитопос не оказывает вредное влияние на самочувствие и состояние здоровья работников, обслуживающих животных и контактирующих с премиксом.

Фитопос не оказывает вредного влияния на организм свиней и хорошо ими переносится. Однако, для снижения риска фиксации в полости желудочно-кишечного тракта питательных веществ и выведения их с калом рекомендуется вводить премикс курсами 10-14 дней с интервалами 7-10 дней.

У животных, которые получили три курса по 14 дней с интервалом 7 дней, фитопос в дозе 0,25 г/кг, отмечено достоверное улучшение состава крови, состояния здоровья и уровня продуктивности. Так, у свиней на откорме заболеваемость органов пищеварения и дыхания снизилась в два раза, а смертность более чем в 7 раз, помимо этого у них повысились среднесуточный привес и конверсия корма. Отмеченное является следствием улучшения газотранспортной системы крови и функций печени, активизации белкового и липидного обменов, а также уменьшения пула эндотоксинов.

Функциональный премикс фитопос, задаваемый свиноматкам с 45 по 105 день беременности оказала положительное влияние на обмен веществ, что проявилось в улучшении гематологического и биохимического профиля их крови, оптимизации внутриутробного развития плода и рождении новорожденных с большей массой тела, увеличении молочности лактирующих свиноматок и более высокой интенсивности роста подсосных поросят. Помимо этого, у свиноматок три курса премикса исключили риск развития патологии печени, снизили потерю массы тела во время беременности и лактации. Полученные результаты убедительно показывают безопасность и эффективность применения премикса «Фитопос» в свиноводстве для оптимизации обмена веществ и профилактики его нарушений, для снижения заболеваемости и повышения продуктивности.

Таким образом, функциональный премикс «Фитопос» безопасен для свиней и хорошо ими переносится, что даёт основание для её применения в свиноводстве.

2.2.8.2 Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм птицы

В условиях птицеводческого хозяйства, специализирующемся на выращивании бройлеров на мясо, были проведены рандомизированные контролируемые исследования, по изучению безвредности применения премикса «Фитопос» птице и её влиянию на их обмен веществ. При этом были поставлены две задачи:

- оценить безвредность и конкурентоспособность функционального премикса «Фитопос»;
- изучить влияние «Фитопос» на организм птицы.

В рамках данного опыта методом случайной выборки, по очерёдности вывода, были сформированы три группы визуально здоровых цыплят кросса Кобб-500: контроль отрицательный (n=57), в которой цыплята получали только основной рацион (ОР, комбикорм), контроль положительный (n=55) – помимо ОР применяли кормовую добавку «Бутитан ТМ» в возрасте с 1 по 45 день, а в опытной группе (n=60) – кроме ОР, комплексное средство «Фитопос» в возрасте с 7 по 21 и с 28 по 42 день.

В качестве эталона, при оценке конкурентоспособности фитопос, был выбран бутитан ТМ. Основанием для этого было то, что в комбикорме и воде используемых для цыплят-бройлеров не обнаружили каких-либо токсических веществ, поэтому основной целью введения в рацион данных средств, было увеличение продуктивности и сохранности поголовья. Бутитан ТМ представляет собой микрокасулированный порошок, в состав которого входят экстракт сладкого каштана (эллаготанины), бутират кальция и пальмовое масло. Все группы находились в одном специализированном корпусе, где они содержались в отдельных боксах, ограждения которых периодически передвигались для обеспечения плотности посадки 32,32,5 кг/м². Подстилка - опилки древесины хвойных пород толщиной укладки 7,8-9,5 см. Основной рацион состоял их специализированных кормов: «Старт» задавался в течении первых 14 суток жизни, «Рост» - в возрасте от 15 до 30 суток, «Финиш» - от 31 до 48 суток. Комбикорм и исследуемые средства задавали в чашечных кормушках.

Из данных Таблицы 42 видно, что применение Бутитана ТМ в первую неделю жизни (брудерный период) повысило интенсивность роста цыплят, что проявилось в увеличении их массы тела на 1,7 г. В опытной группе в это время не применяли комплексное средство, поэтому масса тела птице в ней существенно не отличалась от базового варианта.

Таблица 42 – Схема опыта и режим кормления

Показатели	Контроль отрицательный	Контроль положительный	Опытная группа
Рацион	Комбикорм «Старт», «Рост» и «Финишер»	Комбикорм «Старт» + Бутитан ТМ 750 г/т (комбикорма) Комбикорм «Рост», «Финиш» + Бутитан ТМ 400,0 г/т	Комбикорм «Старт», «Рост» и «Финишер», фитопос 0,25 г/кг в возрасте 7-21 и 28-42 сутки
Вес, возраст 1 сутки, г	47,90±0,30	48,00±0,25	47,80±0,30
Вес, 7 суток, г	157,60±1,50	159,3±1,85	157,50±1,70
Вес, 45 суток (отлов), г	2723,10±55,10	2780,4±18,0	2780,20±12,2
Однородность стада, 45 суток, %	76,3	81,0	85,0
Сохранность, %	96,5	97,4	98,8
Среднесуточный привес, 1-45 суток, г/сутки	60,80±1,50	62,10±2,31	62,10±1,25

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с контролем отрицательным.

Введение в рацион, в период от 7 по 45 дня, фитопос и Бутитана ТМ, положительно отразилось на интенсивности роста цыплят, что проявилось в увеличении среднесуточного привеса на 1,3 г/сут и веса птицы на заключительном этапе откорма на 57,2±0,25 г. Также отмечено положительное влияние исследуемых средств на состояние здоровья птицы, но при этом фитопос оказалась более эффективным. Так, однородность стада в опытной группе была выше, чем в группах отрицательного и положительного контроля, соответственно на 8,7 и 4,0%, сохранность на 2,3 и 1,4%.

Таким образом предлагаемый нами функциональный премикс «Фитопос» оказался более эффективным, чем Бутитан ТМ, средством активации обмена веществ и роста птицы.

В рамках изучения влияния премикса «Фитопос» на организм птицы, в 1 и 45 день опыта у восьми голов из группы отрицательного контроля и «опытной» отобрали пробы крови, анализ которой показал, что в первый день опыта все изучаемые показатели были в пределах нормы и не имели межгруппового различия, но в дальнейшем произошли существенные их изменения. Поэтому основной анализ был сконцентрирован на показателях в конце опыта. Результаты

морфологических, биохимических и иммунологических исследований крови цыплят-бройлеров в конце опыта представлены в таблицах 43, 44, 45.

Таблица 43 – Морфологические показатели крови цыплят–бройлеров на 45 день опыта ($M \pm m$, $n = 8$)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,80 \pm 0,25$	$5,40 \pm 0,20^*$
Лейкоциты $10^9/л$	$31,40 \pm 1,60$	$29,60 \pm 1,20$
Гемоглобин, г/л	$100,10 \pm 4,10$	$107,40 \pm 2,0$
Лейкоцитарная формула		
Базофилы, %	$3,70 \pm 0,47$	$2,90 \pm 0,10$
Эозинофилы, %	$8,34 \pm 0,14$	$8,10 \pm 1,20$
Псевдоэозинофилы, %	$28,20 \pm 0,30$	$29,00 \pm 1,75$
Лимфоциты, %	$60,70 \pm 0,60$	$58,50 \pm 0,74^*$
Моноциты, %	$7,20 \pm 0,45$	$8,50 \pm 0,63$

Примечание: достоверность различия с контрольной группой составила * - $p \geq 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Как видно из Таблицы 43, в опытной группе, имеет место более высокий уровень величин эритроцитов (на 12,5%), гемоглобина (на 7,3%, $p > 0,05$), но ниже количество лейкоцитов (на 5,7%). В лейкоформуле нет существенных различий, но следует отметить, что доля лимфоцитов ниже (на 3,6%) и выше моноцитов (на 18,1%, $p > 0,05$). Выявленные особенности гематологического профиля не имеют клинического значения, что указывает на отсутствие достоверного влияния фитопос, на клеточный состав крови, т.е., нет вредного влияния на костный мозг. Хотя следует учесть более высокий уровень, после введения разработанного премикса, эритроцитов и гемоглобина, что имеет положительное влияние на обмен веществ и, в том числе, на интенсивность роста.

Анализ биохимического профиля цыплят на 45 день их откорма (таблица 44) не выявил достоверных межгрупповых различий. Исключение составляет синхронное повышение активности АсАТ (на 18,5%), АлАТ (на 18,7%), что характерно для активации метаболизма белка.

Таблица 44 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров на 45 день опыта ($M \pm m$, $n=8$)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Общий белок, г/л	39,40±1,30	38,18±1,56
Фосфор, ммоль/л	3,45±0,30	3,20 ± 0,50
Кальций, ммоль/л	1,80±0,12	1,90±0,40
Глюкоза, ммоль/л	10,40±0,60	10,47±0,92
Витамин А, мкг/мл	0,9±0,4	0,6±0,2
Каротин, мкг/г	315,50±2,60	310,70±3,06
АлАТ, Е/л	320,60±10,70	380,40±30,24*
АсАТ, Е/л	8,78±1,60	10,40±2,30*

Примечание: * - достоверность различия с контрольной группой составила * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таким образом, отсутствие достоверных различий биохимического профиля указывает на отсутствие негативного влияния фитопос на обмен веществ у птицы, а тенденция к увеличению активности аминотрансфераз даёт основание предположить стимулирующий эффект премикса на метаболические процессы.

Основной задачей иммунной системы является защита организма от негативных условий внешней среды. Принято условное деление компонентов иммунитета на неспецифическое и специфическое звено. На уровень неспецифической защиты, которая включает в себя лизоцимную, бактерицидную и фагоцитарную активность сыворотки крови, оказывает внимание условия содержания, возраст, сезон года и кормление. Результаты иммунологических исследований приведены в таблице 45, из данных которой видно, что после курса фитопос, не возникло достоверных межгрупповых различий, но очевидно увеличение значений бактерицидной активности сыворотки крови (на 11,2%, $p = 0,047$) и фагоцитарной активности (на 5,6%, $p > 0,05$).

Таблица 45 – Факторы естественной резистентности цыплят-бройлеров на 45 день опыта ($M \pm m$, $n = 8$)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Бактерицидная активность, %	35,34±2,00	39,31±1,01*
Лизоцимная активность, %	18,63±2,78	19,01±2,32
Фагоцитарная активность, %	38,34±1,36	40,61±1,59

Примечание: * достоверность различия с контрольной группой составила ($p \geq 0,05$).

Поэтому очевиден тенденциозный потенциал разработанного премикса в отношении неспецифической резистентности.

Таким образом, разработанный функциональный премикс «Фитопос», не оказывает вредного влияния на организм птицы, поэтому она приемлема для применения в птицеводстве. Фитопос оказывает положительное влияние на состояние здоровья и продуктивность птицы, что проявляется в увеличении сохранности и однородности поголовья, интенсивности роста цыплят-бройлеров и массы тушки на заключительном этапе откорма.

2.2.8.3 Влияние функционального премикса «Фитопос» на организм пушных зверей клеточного содержания

В период с февраля по август 2024 года провели два опыта, объектом исследования которых были половозрелые самки и молодняк норки американской, содержащихся в типовых шедах, а их кормление соответствовало принятым нормами (Балакирев, Н. А., 2015). Задачей первой серии исследований была оценка безвредности применения премикса «Фитопос» племенным норкам и изучение его влияния на их общее и репродуктивное здоровье. На основании диспансеризации поголовья, нами были выбраны клинически здоровые племенные норки стандартного темно-коричневого окраса в возрасте 2,5-3,5 года, из числа которых сформировали две группы по 25 голов в каждой. В контрольной группе самки получали только базовый рацион, но в опытной – помимо ОР, ежедневно вводили премикс «Фитопос» (доза 3 г/гол) на протяжении 14 дней перед гоним и в течение 10 дней до планируемых сроков щенения (через 15 дней от появления «очков»). Безвредность и эффективность нового премикса оценивали по показателям, характеризующим репродуктивное здоровье племенных норок: процент покрытия, количество пропустовавших и благополучно оцененных зверей, общее количество рожденных щенков и полученных в расчете на одну самку, молочность матерей, сохранность и интенсивность роста щенят в период до начала подкормки (14 дней).

Результаты исследований показали, в течение опыта все норки, участвующие в опыте, оставались клинически здоровыми, не отмечено межгруппового различия в поедаемости кормов, реакции на обслуживающий персонал и на приплод. В контрольной группе из 25 самок благополучно оценилось 21 голов (84%) и родилось 109 щенков, что в расчете на одну родившую самку составило 5,2 голов. В опытной группе оценилось без нарушений родов 22 головы (88%), получили 121 щенка, т.е. по 5,5 голов на самку, видно, что данные показатели оказались соответственно на 4,7, 11,0 и 5,7% больше, чем в контроле.

Одним из важнейших показателей репродуктивного здоровья является молочность кормящих самок, которую мы оценивали по сохранности щенят и интенсивности их роста в период, когда основным их кормом является молоко, т.е., до начала подкормки (14 дней). В опытной группе сохранность щенков составила 90,1%, а в контрольной группе 89,0%. Масса щенят на второй день жизни составила в контроле $10,8 \pm 0,15$ г, а в сопоставимой группе – $10,6 \pm 0,10$ г. На 14 день средний вес приплода от матерей, которые получали фитонос был равен $78,4 \pm 1,80$ г, а среднесуточный прирост составил $5,2 \pm 0,03$ г/сут, что оказалось на 5,5 и 6,1% ($p < 0,05$) больше, чем в контроле ($74,3 \pm 2,03$ г и $4,9 \pm 0,04$ г/сутки).

Таким образом, разработанный функциональный премикс «Фитонос» не оказывает вредного влияния на организм норок. Её введение в рацион племенных норок, благотворно сказалось на состоянии их общего и репродуктивного здоровья, что проявилось в увеличении плодовитости и молочности самок, сохранности и интенсивности роста новорожденных щенят.

Задачей второго опыта было изучение влияния фитонос на организм молодняка норок. В соответствии с технологией, в возрасте 40 суток, щенят отсаживали от матерей и содержали в клетках по две особи в каждой. Из общего количества отнятого клинически здорового молодняка, матери которых в период беременности и кормления получали только базовый рацион сформировали две группы по 25 животных в каждой. В контроле молодняк получал только

специализированный рацион, но в опытной, помимо него в течение 14 дней после отъёма дополнительно вводили фитопос ежедневно в дозе 0,25 г/кг.

Влияние фитопос на организм молодняка изучали по динамике изменения массы тела в течение 116 дней от отсадки (до первой линьки). На всем протяжении опыта проводили клинический осмотр животных, в ходе которого отмечали: общее состояние зверей, поедаемость корма и аппетит, реакцию на раздражители, цвет видимых слизистых оболочек, состояние волосяного покрова.

Результаты опыта, ориентированного на изучение влияния премикса на организм молодняка норки, показали, что в первые 14 дней после отъёма, в группе контроля, из 25 голов, у пяти животных констатировали неспецифический энтероколит (вирусный энтерит исключён). Больные животные были исключены из опыта и им назначили соответствующее лечение, при этом, не смотря на проводимое лечение двое животных из них пало. Среди молодняка, который получал фитопос, симптомы энтероколита наблюдали у одного щенка. При этом болезнь протекала легко и лечение не потребовалось, поэтому данное животное не исключали из опытной группы. Здоровые животные в обеих группах не имели существенного различия по аппетиту, реакции на обслуживающий персонал и внешнему виду. Однако, в периоды 10-20 и 43-50 дней после отъёма соответственно у 8 и 6 животных из контроля констатировали сечение волоса и участки алопеции. В то время как подобные явления в опытной группе имели место только у 3 животных в возрасте от 25 до 30 суток. У остального молодняка волос был густой с блестящей остью.

Таблица 46 – Динамика прироста массы тела молодняка норки американской (M±m)

Срок эксперимента, сутки	Массы тела, г		% прироста массы по отношению к контролю
	Контрольная группа (n=20)	Фитопос (n=24)	
День отсадки	427,2±3,72	387,30±4,30	-
10	732,6±7,46	810,00±7,16*	10,5
30	1089,5±9,53	1150,10±10,13*	5,5
116	1879,5±9,03	2142,00±7,48	4,0

Примечание: * p<0,05 по отношению к контрольной группе.

Результаты массометрии представлены в Таблице 46 из данных, которой видно, в течение 116 дней наблюдения масса тела животных в группе контроля увеличилась на 1452,3 г, а в сопоставимой группе на 2054,7 г.

В результате среднесуточный прирост молодняка, получавший фитонос, оказался на 20,8% ($15,1 \pm 1,64$ и $12,5 \pm 1,50$ г/сут), а финальный вес на 14,0% ($p < 0,05$) больше, чем в контроле. При этом наиболее выраженное различие в росте отмечено на фоне применения премикса и некоторое время после его отмены, так в течение первых 30 дней опыта вес увеличился в 3,0 раза, а среднесуточный привес составил 25,4 г/сут. При этом в сопоставимой группе эти показатели были достоверно ниже и составили соответственно в 2,55 раза и 22,1 г/сутки.

Результаты анализа крови представлены в Таблице 47. Выявлено, что в начале опыта нет достоверных межгрупповых различий изучаемых показателей, и все показатели соответствуют параметрам здоровых животных (Пономарев, В. С. и соавт., 2022, 2023).

В период опыта произошли изменения величин гематологического профиля, что вероятно, отражает возрастную динамику.

Таблица 47 – Показатели крови норки американской

Показатели	Контрольная группа		Опытная группа	
	1	116	1	116
Кровь цельная				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$7,20 \pm 0,350$	$7,23 \pm 0,207$	$7,17 \pm 0,311$	$8,43 \pm 0,260^{**}$
Гемоглобин, г/л	$135,0 \pm 3,89$	$145,2 \pm 4,14^*$	$134,3 \pm 3,25$	$158,1 \pm 4,30^{***}$
Гематокрит, %	$40,8 \pm 0,50$	$47,7 \pm 0,49^{***}$	$40,2 \pm 0,57$	$45,7 \pm 0,50^{***}$
MCV, $\mu\text{м}^3$	$56,6 \pm 1,08$	$66,0 \pm 1,27^{***}$	$56,1 \pm 1,15$	$54,2 \pm 1,30$
МСН, пг	$18,7 \pm 0,37$	$20,1 \pm 0,73$	$18,7 \pm 0,22$	$18,7 \pm 0,19$
Сыворотка крови				
Белок общий, г/л	$70,7 \pm 1,06$	$78,8 \pm 1,34^{***}$	$71,0 \pm 1,13$	$82,0 \pm 1,50^{***}$
АсАТ, Е/л	$81,0 \pm 2,40$	$85,0 \pm 1,87$	$83,2 \pm 1,92$	$57,0 \pm 1,11^{***}$
АлАТ, Е/л	$69,2 \pm 1,35$	$88,5 \pm 2,27^{***}$	$70,5 \pm 1,76$	$65,0 \pm 1,09^{**}$
Глюкоза, ммоль/л	$4,21 \pm 0,35$	$2,10 \pm 0,11^{***}$	$4,18 \pm 0,27$	$3,52 \pm 0,18^*$
МСМ (254 нм), усл. ед.	$0,301 \pm 0,013$	$0,369 \pm 0,011^{***}$	$0,305 \pm 0,015$	$0,300 \pm 0,009$

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$ и ***- $p < 0,001$ - различие достоверно в сравнении с показателями контроля.

В частности, наблюдается повышение уровня гемоглобина у зверей из контроля на 7,6%, но в сопоставимой группе - на 17,6%, эритроцитов соответственно на 0,4 ($p>0,05$) и 17,6% и гематокрита на 16,9 и 13,7%. Средний диаметр эритроцитов в контроле увеличился на 16,6, содержание в них гемоглобина на 7,5%, но эти показатели в опытной группе существенно не изменились. В результате у норок, которые получали фитопос на заключительном этапе наблюдения уровень гемоглобина и эритроцитов оказался на 8,9 и 16,6% выше, чем в контроле. При этом показатели объема эритроцитов и содержания в них гемоглобина у них не изменились и находились в пределах референтного диапазона ($53,1-60,7 \text{ мкм}^3$ и $15,5-19,0 \text{ пг}$).

У зверей из сопоставимой группы (группа контроля) эти величины оказались выше нормы, что указывает на наличие у них макроцитарной гиперхромной анемии, которая, как правило, возникает при дефиците цианокобаламина и/или фолиевой кислоты (Зернов, К. О. и соавт., 2014). Помимо отмеченных витаминов, риск развития данной патологии возрастает при дефиците витаминов А, С, Д, Е, а также кобальта меди и железа, но животные получали полноценный рацион, включающий достаточное количество витаминов и микроэлементов, поэтому исключается алиментарная природа возникновения анемии. Поэтому наиболее вероятной причиной дефицита витаминов и минералов, как отмечают авторы Батуревич, Л. В. и соавт. (2022), являются снижение усвояемости питательных веществ в кишечнике на фоне хронического энтероколита и патологии. Учитывая, что у животных из группы контроля констатировали симптомы энтероколита, можно предположить, что помимо клинически выраженной патологии, имело место хроническая форма поражения кишечника. Помимо этого, у них более высокий, чем в сопоставимой группе, уровень АлАт (на 36,1%), АсАТ (на 49,1%), но ниже белка (на 3,9%), глюкозы (на 40,3%) и молекул средней массы (на 23,0%). В результате на заключительном этапе наблюдения, у норок их группы контроля, указанные показатели вышли за пределы референтного диапазона, что указывает на наличие у них патологии печени по Берестову, В. А. (2005). У животных, которым в первые две недели

вводили премикс «Фитопос» нет признаков нарушения функций печени, хотя имеет место тенденция к развитию холестаза, о чем свидетельствует уменьшение соотношения аминотрансфераз (Де Ритис - 0,87, при норме 1,1-1,3), согласно данным Понамарёва, В. С. и соавт. (2023). Полученные результаты показали, что, введение премикса «Фитопос» молодняку норки, повышает их резистентность и оптимизирует обменные процессы, что повышает их сохранность и интенсивность роста.

Таким образом, разработанный премикс «Фитопос» не оказывает вредного влияния на организм пушных зверей. Его введение в рацион норок, благотворно сказывается на состоянии их общего и репродуктивного здоровья, что отразилось в производственно-хозяйственных показателях, а также способствовало активизации роста, снижению уровню маркеров эндогенной интоксикации, нивелирования рисков развития патологии печени и желудочно-кишечного тракта. Отмеченное, дает основание рекомендовать её применение в кролиководстве и звероводстве, в качестве средства корректировки обмена веществ, естественной резистентности и профилактики болезней.

2.2.8.4 Влияние премикса «Фитопос» на организм рыб

Опыт по изучению влияния премикса «Фитопос» на состояние здоровья и обмен веществ рыб был проведён с 20 марта по 20 мая 2024 г. на акваферме по разведению радужной форели расположенной в Ленинградской области. В хозяйстве применяют полносистемную технологию с двухлетним оборотом. Объектом изучения были особи форели на 48-50 день выращивания, которые перед этим прошли периоды инкубации икры, выращивания личинок и подращивания мальков (до $53,0 \pm 1,13$ г). В соответствии с принятой технологией товарная рыбы выращивается в лотках (2,0 x 0,75 x 1,0 м) в которые вода постоянно поступает из артезианской скважины и/или из промежуточного накопителя, что определялось системой акваконтроля настроенной на поддержания температуры воды в диапазоне от 14,5 до 18,0°C. В воде также

контролировали содержание кислорода, которое не снижалось ниже 9,5 мг/л. Базовый рацион рыбы на этапе выращивания состоял из специализированного гранулированного комбикорма, состоящего из рыбной муки, сухого обезжиренного молока, костной муки, кормовых дрожжей, витаминно-минерального премикса, экструдированного ячменя и кукурузы. В течении суток организовано 5-7 кормлений с общей дачей комбикорма в количестве 10% от фактической массы рыбы, что обеспечивало потребление необходимого количества питательных и биологически активных веществ, согласно нормам кормления Щербина, М. А. и соавт. (2006).

Для проведения опыта в двух равных по размеру лотках из числа рыб-аналогов по возрасту и массе тела сформировали плотность посадки 65-67 кг/м³. В группе № 1 (группа контроля), рыба получала только базовый рацион, но в группе № 2 - комбикорм, в состав которого вводили функциональный премикс «Фитопос», в дозе 0,15 г/кг массы тела. Для обеспечения потребления указанной дозы премикса рассчитали её долю в составе комбикорма с учётом фактической поедаемости в лотке № 1. Оказалось, что суточного потребления корма в контроле составило 9,2 г/100 г массы тела рыбы, поэтому для обеспечения потребления указанной дозы фитопос (0,15 г/кг) её доля в комбикорме должна составлять 0,17%. Длительность опыта составила 60 дней, в течении которых рыба находилась под постоянным наблюдением с оценкой количества потребляемого корма и сохранности. Помимо этого, на 1 и 60 дни опыта, из каждого лотка вылавливали по 10 особей, которые подвергали более детальному обследованию с забором проб крови. Образцы крови отбирали из сердца в две вакуумные пробирки, в первой содержался антикоагулянт (цельная кровь), а во второй – стимулятор свертывания (сыворотка крови). При проведении биохимического анализа крови использовали коммерческие наборы реагентов (ООО «ДСМед», Россия), а гематологический профиль оценивали в соответствии с методическими указаниями Департамента ветеринарии РФ (1999). Активность роста определяли по величине удельной скорости роста (УСР), абсолютного (АП) и относительного (ОП) прироста. При этом расчёт проводили по формулам:

$$\text{АП} = (\text{МК} - \text{МН}) / \text{ДК} \text{ (г/сутки)}; \quad (1)$$

$$\text{ОП} = ((\text{МК} - \text{МН}) / \text{МН}) \cdot 100 \text{ (\%)}; \quad (2)$$

$$\text{УСР} = (2(\text{МК} - \text{МН}) / (\text{МК} + \text{МН}) \text{ ДК}) \cdot 100 \text{ (\%)}, \text{ где} \quad (3)$$

МН – масса рыбы в начале оценочного периода (г);

МК – масса рыбы в конце оценочного периода (г);

ДК – продолжительность оценочного периода кормления (сутки).

Наблюдение за рыбой во время опыта показало, что сохранность в группе № 1 составила 93,5%, а в лотке №2 97,0%. Масса рыбы в начале опыта не имела достоверного межгруппового различия, но в конце наблюдения особи, которые получали комбикорм с премиксом оказалась на 15% больше (Таблица 48).

Таблица 48 – Динамика прироста массы тела форели радужной

Показатели	Группа №1	Группа №2
Вес одной особи в начале опыта, г	97,50±5,17	97,70±7,00
Вес в конце опыта, г	217,00±7,20	230,20±7,85*
абсолютный прирост, г/сут	1,991	2,208
относительный прирост, %	122,56	135,62
удельная скорость роста, %	1,266	1,347

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями рыбы из группы № 1.

При этом абсолютный прирост у особей, получающих комбикорм с изучаемым премиксом оказался выше на 10,9%, а относительный – на 10,6%. Представленные результаты указывает на активацию роста рыбы на фоне введения премикса «Фитопос». Однако, помимо этого, имеет место увеличение на 6,4% удельной скорости роста, т.е., премикс повысил потенциал роста рыбы в периоды дальнейшего выращивания. Данное положение подтверждается тем, что если в начале опыта длина рыбы в лотках существенно не различалась (группа № 1 – 16,7±1,25 см, группа № 2 – 16,5±1,31 см), то через 60 суток особи из группы контроля оказались на 1,47±0,020 см меньше (№ 1 – 22,48±0,600 см, № 2 – 23,95±0,53 см). Помимо этого, у рыб из группы № 1 и группы № 2 соотношение «масса/длина» составило соответственно 9,65 и 9,61 г/см. Таким образом, премикс «Фитопос», помимо ростостимулирующего эффекта, активирует рост осевого

скелета и снижает весовую нагрузку на него, что создаёт более благоприятные условия дальнейшего развития и роста.

Результаты вскрытия рыбы на заключительном этапе опыта показали, что расположение, внешний вид, размеры и масса внутренних органов, не имеют каких-либо различий у особей из сопоставимых лотков. Таким образом, нет негативного влияния изучаемого премикса на морфометрические параметры рыб.

В Таблице 49 представлены результаты исследования крови, сравнительный анализ которых показал, что в начале опыта нет достоверных различий изучаемых величин, но на заключительном этапе наблюдения отмечено достоверное изменение состава крови.

У рыб из группы № 2 в сравнении с показателями контроля (группа № 1) выявлен более высокий уровень гемоглобина (на 5,4%), хотя количество эритроцитов достоверно не различалось. В результате содержание гемоглобина в эритроцитах, после курса введения функционального премикса, возросло на 1,1% и оказалось выше контроля на 6,7%. Таким образом, фитопос оказывает влияние на процессы эритропоэза, в частности повышает выработку эритроцитов с более высоким функциональным потенциалом переноса гемоглобина.

Таблица 49 – Показатели крови радужной форели

Показатели	Группа № 1		Группа № 2	
День опыта	1	60	1	60
Количество проб, штук	10	10	10	10
Кровь цельная				
Эритроциты, млн/мкл	1,34±0,27	1,40±0,19	1,34±0,15	1,39±0,20
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
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	37,70±0,78	38,00±1,14	37,90±0,65	37,70±0,83
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*
Мочевина, мМ/л	0,95±0,08	1,27±0,06	0,93±0,10	1,20±0,08*
Общий холестерин, мМ/л	2,17±0,14	2,36±0,10	2,20±0,12	2,44±0,11
Креатинин, мкМ/л	18,20±0,48	21,00±1,03	18,30±0,73	22,80±0,81
МДА, мМ/л	1,120±0,017	2,060±0,020	1,150±0,011	1,230±0,013*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с аналогичным периодом опыта в группе контроля.

Большинство биохимических показателей на заключительном этапе опыта не имели межгрупповое различие. Исключение составляет АсАТ, активность которой у рыб из группы № 2 оказалась выше, чем в контроле, на 5,8%, но АлАТ ниже на 33,5%.

При этом, соотношение между АсАТ и АлАТ, которое вначале опыта не имело межгруппового различия (23,36 и 23,32), через 60 дней эксперимента в контроле снизилось и оказалось меньше, чем в сопоставимом лотке на 37,2% (№ 1 – 14,45, № 2 – 23,0). Учитывая, что аспаратаминотрансфераза преимущественно выделяется в печени и ткани сердца, а аланинаминотрансфераза только в печени, как отмечают авторы Feng, X., et al. (2020), можно предположить возникновение риска патологии печени у рыб группы № 1. Содержание мочевины в течение опыта увеличилось у всех рыб, аналогичная тенденция отмечена и с показателями креатинина. Эти два метаболита являются конечными продуктами метаболизма белка и выводятся из крови в клубочках почек, однако в проксимальных канальцах мочевина подвергается реабсорбции, и всасывание креатинина минимальное. Поэтому, по данным Каюкова, И. Г. и соавт. (2020), Левицкой, Е. С., Батюшина, М. М. (2022) при нарушении клубочковой фильтрации нарушается соотношение азота мочевины и креатинина. В нашем опыте у рыб из группы № 1 отмеченное соотношение увеличилось с 52,2 до 60,5, а в группе № 2 с 50,8 до 52,6. В результате уровень данного показателя в контроле оказался на 15,0% выше, что указывает, по мнению ученых Traunor, J. et al. (2006) и Albanna, W. et al. (2021), на наличие гемодинамических или функциональных сбоев работы почек. Постоянным компонентом патогенеза функциональных нарушений или наличия патологии печени и почек является синдром эндогенной интоксикации, маркерами которого являются продукты изменённого обмена веществ, в частности при активации перекисного окисления липидов является малоновый альдегид по Tsikas, D. (2023).

В начале опыта не было существенного межгруппового различия по содержанию данного показателя в крови. Однако на заключительном этапе наблюдения в контроле его уровень оказался на 67,5% выше, чем у особей,

получающих изучаемый премикс, что указывает на наличие у рыб из группы №1 синдрома эндогенной интоксикации.

Результаты проведённых исследований показали, что разработанный функциональный премикс, не оказывает негативного влияния на организм рыб. Применение её в течение 60 дней радужной форели, в период выращивания, не только увеличивает массу и размеры её тела, но повышает ростовой потенциал в периоды дальнейшего выращивания. Интенсификация технологий аквакультуры повышает функциональную нагрузку на организм рыбы, с возникновением риска нарушения обмена веществ и развития патологии. Подобную ситуацию мы наблюдали у представителей из группы контроля, у которых возник синдром эндогенной интоксикации, появились ранние симптомы нарушения функций печени и почек. Введение в состав комбикорма фитопос, нивелировало возникновение указанных патофизиологических изменений. Таким образом, разработанный функциональный премикс безвреден для рыб, оказывает положительное влияние на их рост и развитие, снижает риски метаболических нарушений и развития патологий. Все это даёт основание для применения данного средства в рыбоводстве.

Результаты проведённой серии исследований показали, что премикс «Фитопос» безопасен и технологически приемлем для применения моногастричным животным, птицам и рыбам. Его применение в рекомендуемых дозах оптимизирует обмен веществ, повышает резистентность и нивелирует риски развития патологии.

2.2.9 Влияние функционального премикса «Фитопос-рум» на организм полигастричных животных

Влияние премикса «Фитопос-рум» на организм лактирующих коров

На крупной молочной ферме, расположенной в Псковской области, на которой содержался крупный рогатый скот голштинской породы провели два опыта по изучению безопасности и эффективности применения функционального

премикса «Фитопос-рум». Объектом исследования были клинически здоровые, нестельные коровы, первой фазы лактации (45-100 суток), со среднесуточной продуктивностью 21,5-23,0 кг молока, которые содержались без привязи по 96 голов в групповых клетках в типовых помещениях (Методические рекомендации по технологическому проектированию ферм и комплексов крупного рогатого скота РД-АПК 1.10.01.01-18). Животные получали базовый рацион, в состав которого входили солома ячменная (5,0 кг), силос кукурузный (18,5 кг), сенаж бобово-злаковый (11,0 кг), комбикорм КК-60 (7,5 кг), патока кормовая (2,0 кг) и соль поваренная (125 г).

Задачей первого опыта было изучение безвредности премикса «Фитопос-рум», для решения которой были сформированы две группы по 8 голов в каждой: группа № 1 (контроль) животные получали базовый рацион, но в группа № 2 помимо этого 20 дней коровам вводили премикс «Фитопос-рум» в дозе 0,3 г/кг массы тела. Результаты наблюдения показали, что в течении опыта все животные оставались клинически здоровыми, уровень продуктивности в начале эксперимента составил в группе № 1 $21,8 \pm 0,35$ кг/сутки, группа № 2 – $21,7 \pm 0,25$ кг/сутки, но через 20 дней соответственно $22,5 \pm 0,15$ и $22,7 \pm 0,20$ кг/сутки.

Таблица 51 – Показатели молока и крови коров за время опыта

Показатели	Группа			
	1		2	
День опыта	1	30	1	30
Молоко				
Мочевина, мг%	$28,00 \pm 0,75$	$28,40 \pm 0,50$	$28,00 \pm 0,68$	$28,50 \pm 0,35$
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	$76,30 \pm 1,05$	$78,80 \pm 0,80$	$76,50 \pm 1,08$	$74,00 \pm 1,00^*$
Креатинин, мкм/л	$72,00 \pm 1,32$	$75,00 \pm 1,29$	$71,80 \pm 1,04$	$74,60 \pm 0,95$
Мочевина, мМ/л	$3,48 \pm 0,41$	$3,55 \pm 0,31$	$3,50 \pm 0,38$	$3,50 \pm 0,37$
Глюкоза, мМ/л	$2,67 \pm 0,16$	$2,58 \pm 0,25$	$2,63 \pm 0,20$	$2,60 \pm 0,28$
АсАТ, Е/л	$48,80 \pm 0,93$	$50,00 \pm 0,76$	$47,90 \pm 1,03$	$49,30 \pm 0,68$
АлАТ, Е/л	$32,50 \pm 0,46$	$33,00 \pm 0,52$	$32,80 \pm 0,44$	$34,90 \pm 0,37$
ЩФ, Е/л	$102,50 \pm 3,50$	$98,90 \pm 2,77$	$103,00 \pm 2,25$	$101,00 \pm 2,80$
Липиды общие, г/л	$3,68 \pm 0,33$	$3,59 \pm 0,14$	$3,62 \pm 0,26$	$3,43 \pm 0,20$
Триглицериды, мМ/л	$0,18 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,06$
Холестерин, мМ/л	$3,00 \pm 0,13$	$3,10 \pm 0,17$	$3,00 \pm 0,11$	$3,10 \pm 0,14$
МСМ 254 нм, усл ед.	$0,286 \pm 0,010$	$0,288 \pm 0,009$	$0,291 \pm 0,013$	$0,295 \pm 0,010$

* $p < 0,05$ по отношению к животным аналогичного дня опыта в контроле (группа № 1).

Результаты лабораторного исследования проб молока и крови, которые отбирали в 1 и 20 день эксперимента представлены в Таблице 51, из данных которой видно, что большинство изучаемых показателей не имеют достоверного межгруппового различия. Исключение составляет содержание общего белка в крови, которое у коров из группы № 2 оказалось на 6,1% ниже, чем в контроле. Помимо этого, выявлена тенденция ($p>0,05$) к снижению общих липидов (на 4,5%) и триглицеридов (на 5,5%).

Таким образом, введение лактирующим коровам в течение 30 дней премикса «Фитопос-рум», в дозе 0,3 г/кг, не оказывало вредного влияния на организм животных. Однако выявлена тенденция к уменьшению содержания в крови белка, общих липидов и триглицеридов, что, вероятно, обусловлено снижением всасывания питательных веществ при длительном применении премикса. При этом очевиден вопрос о её влиянии на процессы пищеварения в рекомендуемых дозах и длительности курса.

Задачей второго опыта было изучение влияния на организм коров премикса «Фитопос-рум» в рекомендуемых дозах и длительности применения. Из числа клинически здоровых нестельных коров второй фазы лактации (120-176 день), были сформированы две группы: № 1 (контроль, $n=96$) животные получали базовый рацион соответствующих по питательности рекомендуемым нормам Калашниковой, А. П. (2003), и группа № 2 ($n=98$) – помимо базового рациона, в рацион коров вводили три курса по 14 дней с интервалом 7 дней фитопос-рум в суточной дозе 0,20 г/кг. Длительность опыта составила 56 дней, в течение которых коровы находились под наблюдением, а в 1 и на 56 день, помимо этого, у 8 голов из каждой группы отбирали пробу крови и содержимого рубца.

Результаты клинического наблюдения показали, что в течение опыта у всех животных отсутствовали выраженные симптомы и патологии. Продуктивность в начале опыта в группе № 1 составила $19,5\pm 0,15$ кг молока в сутки, а в группе № 2 – $19,4\pm 0,15$ кг/сутки, но на 56 день соответственно $17,2\pm 0,20$ и $19,0\pm 0,17$ кг/сутки. В период наблюдения пришли в охоту 17 животных из группы контроля и 29 голов в группе № 2, из числа которых благополучно оплодотворены

(ректоцервикальный способ искусственного осеменения) были соответственно 9 и 22 головы. Результаты анализа биоматериала представлены в Таблице 52 из данных которой видно, что в начале опыта в сопоставимых группах не выявлено достоверного различия в составе рубцового содержимого и крови.

Таблица 52 – Показатели крови и содержимого рубца коров в течение опыта

Показатели	Группа			
	1		2	
День опыта	1	56	1	56
Содержимое рубца				
рН, ед	6,520±0,035	5,730±0,021	6,550±0,025	6,500±0,018*
Количество инфузорий, тыс/мл	312,80±4,31	287,50±6,07	313,00±5,88	308,00±5,11*
Количество бактерий, млрд/мл	8,83±12,00	8,60±10,71	8,82±11,40	8,81±9,57
МСМ 237 нм, усл. ед.	1,689±0,017	2,024±0,018	1,696±0,011	1,750±0,019*
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	76,00±1,00	74,00±0,75	76,30±0,87	77,50±0,78*
Креатинин, мкМ/л	78,00±1,36	77,00±1,43	77,60±1,37	76,60±0,98
Мочевина, мМ/л	3,25±0,27	3,20±0,33	3,20±0,30	3,52±0,21*
Глюкоза, мМ/л	2,69±0,15	2,16±0,13	2,67±0,18	2,61±0,20*
АсАТ, Е/л	50,20±0,75	66,40±0,92	51,00±1,01	48,50±0,50*
АлАТ, Е/л	29,90±0,38	17,00±0,27	30,20±0,30	30,00±0,22*
ЩФ, Е/л	102,00±2,80	99,90±1,69	102,00±2,78	100,50±1,66
Липиды общие, г/л	3,48±0,40	3,27±0,34	3,51±0,35	3,59±0,25*
Триглицериды, мМ/л	0,16±0,05	0,11±0,04	0,160±0,06	0,21±0,03*
Холестерин, мМ/л	3,20±0,15	2,80±0,15	3,20±0,17	3,90±0,13*
Кальций, мМ/л	2,650±0,051	2,600±0,103	2,630±0,044	2,570±0,035*
Фосфор, мМ/л	1,770±0,037	2,150±0,110	1,720±0,041	1,660±0,037*
Магний, мМ/л	0,949±0,009	0,752±0,029	0,953±0,010	0,986±0,014*
МСМ 254 нм, усл. ед.	0,290±0,011	0,315±0,008	0,291±0,011	0,290±0,010*
Кровь цельная				
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,50±0,35	5,46±0,29	5,50±0,38	5,40±0,41
Гемоглобин, г/л	99,80±1,24	93,00±1,45	99,70±1,25	105,00±1,39*
Гематокрит, %	29,50±0,73	26,00±0,61	29,40±0,55	28,90±0,43*
МСН, пг	18,1	17,0	18,1	19,4
МСНС, г/л	338,3	357,7	339,1	363,3
МСV, мкм ³	53,6	47,6	53,4	53,5

Примечание: *p<0,05 в сравнении с контролем

В течение наблюдения произошло уменьшение рН содержимого рубца в группе № 1 на 12,1%, в группе № 2 - 0,76%, числа инфузорий соответственно на 8,1 и 1,6%, а бактерий на 2,6 и 0,11% (p>0,05). Отмеченные изменения состава содержимого рубца указывают на нарушение процессов пищеварения, что

подтверждается накоплением токсических продуктов, уровень которых оказался выше нормы (МСМ, норма 2,000 усл. ед.). У животных, которые получали фитопос-рум не выявлено каких-либо изменений рубцового пищеварения.

Анализ состава крови коров из группы контроля показал, что в период опыта отмечено достоверное уменьшение общего белка (на 2,6%), глюкозы (на 19,7%), триглицеридов (на 31,2%), магния (на 20,8%) и АлАТ (на 43,1%), но был увеличен уровень АсАТ (на 32,3%) и фосфора (21,5%). Помимо этого, у них имеет место снижение гематокрита (на 11,8%), гемоглобина (на 6,8%), содержания его в эритроцитах и объёма этих клеток.

Отмеченные изменения указывают на наличие у животных гипохромной микроцитарной анемии по Бажибиной, Е. Б. (2004) и гепатодистрофии с выраженными синдромами эндогенной интоксикации, цитолиза и гепатодепрессии, как установил в своих работах Никулин, И. А., Копытина, Г. И. (2008). У коров, которые получали фитопос-рум, как в начале, так и в конце опыта, нет каких-либо клинически значимых изменений состава крови. Однако следует отметить, что у этих животных в период наблюдения имеет место тенденция к уменьшению кальция и фосфора. У коров из группы контроля, как и в большинстве случаев нарушения минерального обмена, по оценке Соломахина, А. А. и соавт. (2020) и Беловой, С. Н., и соавт. (2022), имеет место дисбаланс кальций - фосфорного отношения с уменьшением первого, но увеличением второго минерала. Но в группе № 2 мы наблюдали синхронное снижение этих элементов, что дало основание предположить не сбой их метаболизма, а сдерживание их всасывания в полости желудочно-кишечного тракта. И хотя эти изменения не достоверны, но выявленная тенденция может быть полезной. Известно, что универсальным патогенетическим механизмом у сухостойных и новотельных коров является гипокальциемия, на фоне которой развиваются кетоз, родильный парез, задержание последа, атония и субинволюция матки. Предложено сравнительно большое количество способов профилактики данного нарушения минерального обмена. Например, введение препаратов кальция новотельным коровам, но как правило, это не может остановить начавшиеся

патологические процессы, поэтому на практике превалирует акцент на повышение скорости мобилизации в первые часы после родов запасов кальция из костей осевого скелета за счёт искусственной гипокальциемии перед родами, которая повышает оперативность регуляторных механизмов и в первую очередь паращитовидной железы по данным работ Булгакова, Г. и соавт. (2014), Астахова Н. И., и соавт (2022), Кирюхина, Е. А., Герунова, Л. К. (2022). На практике это достигается уменьшением содержания кальция в рационе, однако, базовые рационы, как правило, уже содержат достаточно большое количество этого минерала. Поэтому, можно предположить, что адсорбция кальция и фосфора с помощью премикса фитопос-рум, может снизить их уровень в крови и в комплексе с другими способами обеспечить «тренировку» паращитовидной железы.

С целью проверки данного предположения провели научно-производственный опыт. Объектом исследования были клинически здоровые стельные коровы за 3 недели до планируемого срока отёла, из числа которых сформировали группы: № 1 (контроль, n=105) - животные получали только базовый рацион, включающий в себя солому ячменную (5 кг), сенаж злаково-бобовый (8 кг), силос кукурузный (12,5 кг) комбикорм КК-60 (увеличение от 1,5 до 2,8 кг), патока кормовая (1,2 кг) и соль поваренная (80 г), № 2 (n=98) - помимо базового рациона вводили фитопос-рум в дозе 0,20 г/кг в период с 20 до 7 дня до ожидаемого срока отёла. Коровы находились под постоянным наблюдением в период введения исследуемого средства (14 дней), во время родов и в течение последующих 20 дней. Помимо этого, в 1 и 14 день введения премикса (период сухостоя), а также на 7 день после родов у 10 животных из каждой группы отбирали пробы крови. Результаты мониторинга общего состояния коров показали, что у всех животных произошли естественные роды, но в группе контроля у семи голов имело место задержание последа (>12 часов) и у трёх животных, мы вынуждены были применить оперативное его удаление. Помимо этого, на 7-14 день после отёла у 12 животных диагностировали субинволюцию матки, а в дальнейшем развитие метрита. У пяти голов наблюдали общее

угнетение, отказ и корма, снижение упитанности, а тест на содержание кетоновых тел (Porta ВНВ, США) показал повышенное их содержание в молоке ($> 200,0$ мкМ/л). У семи коров из сопоставимой группы в течение второй недели транзитного периода (7-14 суток) констатировали субинволюцию матки и последующее возникновение метрита. Все больные животные были исключены из опыта.

Результаты исследования крови представлены в Таблице 53, из данных которой видно, что в начале опыта нет достоверных различий между показателями животных в сопоставимых группах. В дальнейшем произошли существенные изменения биохимического профиля крови, которые более выраженными оказались после отёла. В конце первой недели новотельного периода по сравнению с предыдущим контролируемым периодом (14 дней до отёла) отмечено достоверное уменьшение уровня белка в контроле на 10,3% и в группе №2 на 5,3%, креатинина на 31,5 и 8,1%, глюкозы на 17,0 и 8,7%, АЛАТ на 10,5 и 0%, ЩФ на 26,3 и 7,3%, триглицериды в 2,2 раза и 0% и кальция на 19,2 и -7,5%, но увеличение мочевины на 33,7 и 31,3%, АсАТ на 36,9 и 0%, фосфора на 3,1% и наоборот уменьшение на 1,4, МСМ на 4,9 и 4,9%.

Таблица 53 – Биохимические показатели сыворотки крови коров

Показатели/ Группа животных	Группа № 1 (контроль)			Группа № 2		
	Сухостойный		Новотель- ный	Сухостойный		Новотель- ный
Технологический период						
День опыта	1	14	7	1	14	7
Общ. белок, г/л	79,00±1,09	82,50±1,00	74,00±0,82	78,70±1,23	82,90±0,89	78,5±0,91*
Креатинин, мкМ/л	96,00±3,17	99,30±2,51	68,00±2,80	100,00±4,05	103,70±2,83	95,0±3,33*
Мочевина, мМ/л	3,19±0,15	3,20±0,24	4,28±0,20	3,13±0,24	3,20±0,12	4,20±0,22
Глюкоза, мМ/л	2,48±0,12	2,35±0,19	1,95±0,11	2,41±0,17	2,41±0,13	2,21±0,15
ЩФ, Е/л	117,90±3,05	119,40±2,79	88,00±2,57	120,00±4,00	119,70±3,10	111,0±3,17*
АсАТ, Е/л	58,30±1,23	59,00±1,38	80,80±0,98	59,00±0,82	53,00±1,01*	50,0±1,19*
АЛАТ, Е/л	39,80±0,38	19,00±0,70	17,00±0,85	39,00±0,53	36,00±0,46*	37,0±0,65*
Триглицериды, мМ/л	0,18±0,08	0,20±0,05	0,09±0,05	0,18±0,05	0,21±0,05	0,21±0,03*
Кальций, мМ/л	2,57±0,104	2,600±0,076	2,100±0,085	2,550±0,069	2,40±0,055*	2,58±0,083*
Фосфор, мМ/л	1,88±0,087	2,280±0,100	2,350±0,091	1,830±0,079	2,08±0,12	1,76±0,058*
МСМ 254 нм, усл ед.	0,291±0,013	0,305±0,009	0,320±0,012	0,295±0,017	0,285±0,011*	0,299±0,014*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контролем

В сравнении с контролем у коров из опытной группы имеет место выше уровень белка (на 6,1%), креатинина (на 39,7%), ЩФ (26,1%) и кальция (на 22,9%), ниже АсАТ (на 38,1%) и фосфора (на 25,1%). Помимо этого, отмечено накопление эндотоксинов, на что указывает превышение границ нормы (до 0,30 усл. ед.) содержания молекул средней массы на 0,02 усл. ед.

В результате сформировался биохимический профиль, который оценивали согласно Алехину, Ю. Н. и соавт. (2009), характеризующийся сочетанием накоплением эндотоксинов, гипокальциемии, гипоглюкоземии и гипотриглицеридемии, что даёт основание для констатации нарушения липидного и углеводного обменов, повышенной функциональной нагрузки на печень с риском развития гепатодепрессивного синдрома и возникновения дефицита белка и энергии. Степень выраженности выявленных нарушений обмена веществ и патологий была низкая, и при этом высока вероятность, что после адаптации организма коров к началу лактации, они будут компенсированы и нивелированы, такого мнения в своих работах придерживались ученые Ратошный, А. Н. и соавт. (2018), Торжков, Н. И. (2015).

У животных, которые получали в предродовой период премикс фитопос-рум, нет выраженных нарушений обмена веществ. При этом следует отметить, что его введение, в конце беременности, сформировало умеренно выраженную гипокальциемию, но в новотельный период уровень кальция оказался выше, чем в контроле.

Таким образом, имел место эффект «тренировки» механизмов регуляции метаболизма кальция и повышение скорости их реагирования на риск возникновения дефицита минерала в начале лактации. Однако, также очевидно, что наблюдаемый нами профилактический результат обусловлен не только корректировкой работы регуляторов кальция, но и фосфора, а также снижением уровня эндотоксинов и оптимизации работы печени, с соответствующим улучшением показателей липидного, углеводного и белкового обменов.

Влияние функционального премикса «Фитопос-рум» на организм молодняка крупного рогатого скота

В условиях молочной фермы провели опыт по изучению влияния премикса фитопос-рум на организм телят в период становления у них функций преджелудков и адаптации к рациону, состоящему в основном из растительных кормов. В соответствии с технологией работы в хозяйстве, телята в течении первых 45 дней жизни содержались в индивидуальных клетках, затем в мелкогрупповых (по 4-5 голов), но с 60 дня в крупногрупповых (по 10-12 голов) клетках. В возрасте до 20 дня их рацион состоял из цельного молока, сена и комбикорма («предстартер» СП 20%), затем до 55 дня – ЗЦМ (СП- 20%, СЖ – 16%, СК <1,5%), комбикорма («стартер», СП 18,5%), но с 40 дня дополнительно вводили зерно (дроблёное, ячмень, овёс). В период от 55 до 58 дня фиксировали поедаемость концентратов, и если она составляла не менее 1,2 кг/сутки, то на 59 день отменяли введение ЗЦМ, а через 5 дней начинали приучивать к потреблению силоса.

Для проведения опыта были сформировали две группы клинически здоровых телят в возрасте 52 день: № 1 (контроль, n=60) животные получали рационы, предусмотренные технологией, принятой в хозяйстве, но в группе № 2 (n=62) – помимо этого в составе комбикорма им задавали два курса с интервалом 5 дней премикс «Фитопос-рум» в дозе 0,20 г/кг в сутки. Мониторинг состояния животных включал в себя постоянное наблюдение за ними, детальное обследование в 1 и 34 день (возраст 53-86 суток) опыта с определением массы тела и отбором по 10 проб крови и содержимого рубца из каждой группы.

Результаты наблюдения за животными из группы контроля показали, что на 2-4 дни, после отмены молока, у четырех телят были отмечены функциональные нарушения работы желудочно-кишечного тракта, в частности имело место чередование «запор-понос», ослабление аппетита, поедание подстилки загрязнённой мочой. Указанные симптомы исчезали в течение 2-3 дней. От начала дачи силоса через 3 дня у 7 голов и в период с 7 по 11 день у 14 голов, появились

симптомы абомазоэнтерита: перистальтика усилена, кал с примесью слизи, желтого цвета кашицеобразной или мазеподобной консистенции, с оттенком гнилостного запаха, реакция нейтральная или слабокислая (рН 6,9-7,2), согласно методике исследований Бадовой, О. В. и соавт. (2022). При этом для объективной оценки развития заболевания, лечение больных не проводили. Из числа больных животных у трех голов, заболевание приняло тяжелое течение, и они погибли, но у пяти голов – появились симптомы хронического энтероколита (исхудание, чередование запор-диарея, кал серого цвета кашицеобразный с примесью слизи, но у некоторых больных и крови). Из числа животных, которым вводили фитопос-рум, аналогичные симптомы нарушения работы желудочно-кишечного тракта наблюдали у четырех телят в первые дни после отмены молока и абомазоэнтерита – у четырех голов на 3-4 день от начала дачи силоса. Признаков энтероколита и случаев гибели у этих телят не отмечено.

Результаты исследования биоматериала, отобранного у животных без симптомов патологии желудочно-кишечного тракта, представлены в Таблице 54, из которой видно, что в начале опыта нет достоверных различий величин изучаемых показателей. Но на заключительном этапе выявлено, что у телят из группы контроля отмечена тенденция к увеличению кислотности содержимого рубца и накоплению в его составе токсических веществ. В то время как у экспериментальных животных отмечена обратная тенденция, что в результате обеспечило у них превышение уровня контроля количества инфузорий на 11,1% и бактерий – на 53,8%.

Клинический анализ гематологического профиля показал, что у телят в течение опыта уровень гематокрита снизился на 12,5%, гемоглобина на 18,5%, его содержания в эритроцитах на 20,7% и объема этих клеток на 15,3%, в результате на заключительном этапе наблюдения эти показатели оказались ниже, чем в группе № 2 соответственно на 10,7, 13,6, 29,0 и 26,1%. Таким образом, у молодняка из группы контроля, в течение опыта появилась гипохромная микроцитарная анемия.

Таблица 54 – Интенсивность роста, состав крови и содержимого рубца телят в течении опыта

Показатели	Группа № 1		Группа № 2	
	1	86	1	86
Масса тела, кг	70,80±0,21	86,00±5,25	70,50±0,30	94,50±0,20
Среднесуточный привес, г/сутки	460,60±20,25		727,30±5,80	
Содержимое рубца				
pH, ед	5,600±0,117	5,490±0,401	5,680±0,100	5,900±0,128*
Количество инфузорий, тыс./мл	164,80±3,61	180,00±10,00	159,00±3,22	200,00±3,15*
Количество бактерий, млрд./мл	3,650±0,570	5,200±0,710	3,610±0,564	8,000±0,224
МСМ 237 нм, усл ед	1,689±0,025	2,050±0,133	1,710±0,015	1,880±0,022*
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	66,80±1,10	60,20±5,07	67,00±0,99	65,50±0,83*
Мочевина, мМ/л	4,120±0,153	3,000±0,204	4,190±0,121	3,600±0,133*
Глюкоза, мМ/л	4,54±0,17	3,17±0,29	4,46±0,18	3,89±0,12*
АсАТ, Е/л	43,50±1,70	86,50±2,75	42,80±2,04	43,00±1,31*
АлАТ, Е/л	31,80±1,08	20,00±0,73	30,70±1,00	30,00±0,69*
Холестерин, мМ/л	2,520±0,111	1,910±0,155	2,330±0,100	2,480±0,103*
Кальций, мМ/л	2,330±0,101	2,400±0,114	2,370±0,110	2,450±0,106*
Фосфор, мМ/л	2,020±0,117	1,970±0,100	2,020±0,105	1,600±0,073*
МСМ 254 нм, усл ед.	0,277±0,015	0,316±0,030	0,282±0,010	0,280±0,014*
Кровь цельная				
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,20±0,43	6,40±0,31	6,27±0,25	5,62±0,33
Гемоглобин, г/л	108,00±1,30	88,00±1,00	105,50±1,27	100,00±1,25*
Гематокрит, %	32,00±0,42	28,00±0,37	31,70±0,30	31,00±0,33*
МСН, пг	17,4	13,8	16,8	17,8
МСНС, г/л	337,3	314,3	332,8	322,6
МСV, мкм ³	51,6	43,7	50,5	55,1

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контролем (группа № 1).

На заключительном этапе опыта в крови у телят, которые получали фитопос-рум, в сравнении с группой № 1 оказался выше уровень белка (на 8,8%), мочевины (на 20%), глюкозы (на 22,7%), АлАТ (на 50,0%), холестерина (на 29,8%) и кальция (на 2,1, $p > 0,05$), но ниже содержание молекул средней массы (на 11,4%).

Выявленные изменения состава крови у животных их группы контроля дают основание для констатации патологии обмена веществ, но данное заключение будет справедливым только у части животных, т.к., особенностью их биохимического профиля является высокая вариабельность изучаемых показателей. Так, коэффициент вариабельности pH содержимого рубца составил 23,1%, в то время как в сопоставимой группе – 6,8%, в крови изменчивость

уровня белка оказалась равна 26,6% (в гр. № 2 – 4,0%), глюкозы - 28,9% (9,7%), холестерина – 25,6% (13,1%), МСМ – 30,0% (15,8%).

Введение функционального премикса «Фитопос-рум» позитивно отразилось на интенсивности роста животных, так в конце опыта их масса тела оказалась на 9,9%, а среднесуточный привес на 57,9% больше, чем в сопоставимой группе.

Таким образом, в период проведения опыта, т.е., с 53 по 86 день жизни у телят происходят возрастные изменения гематологического, биохимического и иммунологического профиля. Происходящая при этом метаболическая перестройка повышает функциональную нагрузку на все системы организма с соответствующим риском нарушения их функций. В частности, возникает риск возникновения гепатоза и анемии, иницирующим фактором которых, как показали наши исследования, являются эндогенные токсины, в т.ч., провоспалительные интерлейкины. В клиническом плане помимо риска развития указанных патологий, наблюдается увеличение индивидуальной вариабельности состава крови, что указывает на различие чувствительности животных к негативным факторам среды и соответственно риска заболевания. При этом, вариабельность состояния иммунной системы может стать причиной не стабильной эпизоотической ситуации и нарушения формирования группового поствакцинального иммунитета. Введение премикса «Фитопос-рум», исключает накопление эндотоксинов и оказывает гепатопротективное действие, что снижает риски нарушения обмена веществ, функций печени и костного мозга, процессов пищеварения в рубце, повышает метаболическую и иммунологическую однородность поголовья.

Заключение. Результаты, полученные при проведении научно-производственного опыта по исследованию переносимости и безвредности функциональных премиксов фитопос и фитопос-рум показал, что они не оказывают вредного влияния на организм животных.

Состояние обмена веществ и уровень продуктивности животных зависит от уровня эндогенных токсинов, модулирование которого позволяет корректировать здоровье животных и полноценность проявления генетически

детерминированного потенциала продуктивности. Риск увеличения выработки и накопления в организме эндотоксинов возникает на фоне многих факторов экзогенного и эндогенного происхождения. Как показали наши исследования при интенсификации животноводства, наиболее актуальными причинами аутоинтоксикации являются стрессовые факторы: нарушение кормления и условий содержания, функциональная перегрузка системы обмена веществ и иммунитета. При этом накопление эндотоксинов является не только следствием указанных факторов, но и причиной повышения чувствительности к технологическим нарушениям. В результате формируется саморазвивающийся патологический круг вначале иммуно-метаболических сбоев, а затем патогенез болезни. Курс разработанных премиксов позволил снизить уровень эндотоксинов в организме, что нарушило прогрессирование отмеченной «причинно-следственной связи» патогенеза, повысило устойчивость животных к негативным технологическим факторам и снизило риски развития патологии.

2.2.10 Эффективность применения фитопос и фитопос-рум при терапии животных

Разработанные функциональные премиксы «Фитопос» и «Фитопос-рум» обладают сложным комплексом биологической активности, но наиболее выражены это сорбционное и гепатопротективное действия, т.е., их фармакологический эффект актуален в схеме лечения многих заболеваний животных, включая рыб и птиц. Для уточнения приемлемости представляемых премиксов мы провели 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.

В большинстве случаев, согласно мнению многих ученых Кудряшова, А. А. и соавт. (2014), Вялова, С. С. (2017), Хохловой, Н. И. (2018) подбор средств

терапии этих патологий ориентирован на достижение антимикробного и противовоспалительного эффекта, на устранение кишечной гиперсекреции и регидратационного эффекта. Планируемыми целями фармакологического действия, разработанных нами средств, являются системная (кровь) и локальная (кишечная) эндотоксемия, метаболическая и детоксикационная роль печени. Учитывая, что одним из ведущих патогенетических механизмов энтеропатии является увеличение проницаемости стенки кишечника как считает Вялов С. С. (2018), при этом оценивая уровень маркеров системной энтеротоксемии, мы имели возможность определять выраженность системной аутоинтоксикации (МСМ). Метаболическую роль печени изучали на основании уровня белка, мочевины, ферментов в крови. Копрологические исследования позволили конкретизировать диагноз, оценить и контролировать изменения процессов пищеварения в полости кишечника.

2.2.10.1 Эффективность применения фитопопс в свиноводстве

В условиях промышленного свиноводческого комплекса провели опыт по изучению возможности применения функционального премикса «Фитопопс» при лечении болезней органов пищеварения. Диспансеризация поголовья показала, что к числу наиболее актуальных патологий у молодняка относятся болезни желудочно-кишечного тракта, заболеваемость которыми наиболее высокая в период от рождения до отъёма (23,0%) и в первые 7-14 дней после (18,5%). Причины данной патологии у поросят, условно, можно разделить на непосредственные и предрасполагающие факторы. Первые, это в большинстве случаев инфекционные патогены, но вторые – это факторы, снижающие резистентность животных и повышающие степень микробной контаминации среды их обитания. При этом если микробный пейзаж возбудителей во многом идентичен у молодняка разного возраста, то спектр причин, повышающих чувствительность их организма к циркулирующим микроорганизмам наиболее обширен у подсосных поросят. Поэтому объектом наших исследований были

животные первого периода доращивания, динамика заболеваемости которых характеризовалась увеличением в период с 7 до 14 день (от 5,0 до 18,5%) с уменьшением числа больных в течении последующих 10 дней (до 3,5%).

Результаты микробиологических исследований содержимого кишечника и образцов тканей паренхиматозных органов от павших больных животных, показали, что основными возбудителями воспаления кишечника у поросят в период доращивания являются *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Enterococcus faecalis*, большинство из которых обладали гемолитическими свойствами, помимо этого у больных с хроническими формами патологии увеличивалась в патогенезе роль *Yersinia enterocolitica* и *Staphylococcus epidermidis*. Микробиологические исследования выделяемых микроорганизмов показали, что преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae*, которые имели высокую чувствительность к азитромицину и сульфадимизину. Поэтому была разработана базовая схема лечения:

- 1 день: азитронит (действующее вещество - азитромицин), внутривышечно однократно в дозе 5 мг/кг массы тела (0,5 мл/10 кг). Полуголодная диета: в течение 12 часов, отмена дачи комбикорма и воды, но в чашечных поилках предлагался гипотонический (0,6%) раствор натрия хлористого и отвар коры дуба.

- 2 день: дитрим (действующее вещество - сульфадимизин, триметоприм), внутрь, однократно утром в дозе 0,5 г/кг массы тела. Свободный доступ к комбикорму и воде, но также предлагался гипотонический (0,6%) раствор натрия хлористого и отвар коры дуба.

- 3 и 4 день: дитрим (действующее вещество - сульфадимизин, триметоприм), внутрь, однократно утром в дозе 0,25 г/кг массы тела. Свободный доступ к комбикорму и воде, но также предлагался гипотонический (0,6%) раствор натрия хлористого.

- 3, 4, 5 и 6 день: дитрим (действующее вещество - сульфадимизин, триметоприм), внутрь, однократно в дозе 0,25 г/кг массы тела. Свободный доступ к комбикорму и воде.

На основании обследования поросят во время отъёма были выделены 135 клинически здоровых животных, которые находились под постоянным наблюдением в течении 14 дней. За это время 75 животных оставались клинически здоровыми и из их числа сформировали группу контроля (группа № 1, n=25). Однако в период последующего наблюдения (67 дней) 4 животных были исключены из опыта, т.к., у трех голов появились симптомы поражения органов пищеварения, а у одного – респираторного тракта (группа № 1, n=21). У 60 животных, находящихся под наблюдением в течении 14 дней после отъёма, констатировали признаки патологии желудочно-кишечного тракта из числа этих поросят были сформированы три группы аналогов по 20 голов в каждой (группы № 2, 3, 4). Больным животным был назначен курс базовой терапии, но помимо этого животным в группе № 3, внутрь, в дозе 0,25 г/кг, вводили однократно функциональный премикс «Фитопос» в период назначения антимикробных средств, а в группе № 4 – дополнительно 7 дней после завершения лечения. При этом следует уточнить, что премикс применялся через 4-6 часов после введения антимикробного средства внутрь. Общая продолжительность опыта составила 67 дней, в течение которых животные находились под постоянным наблюдением, но помимо этого на 1, 7 и 67 дни у них отбирали пробы кала и крови для проведения лабораторного анализа.

Результаты физикальных методов исследования показали, что здоровые поросята с течение всего опыта были активными, имели хороший аппетит, температура тела от 37,9 до 38,8°C, кал был коричневого цвета плотной консистенции. У всех больных животных в первый день опыта наблюдали общее угнетение, снижение аппетита, температуру тела $39,7 \pm 0,15^\circ\text{C}$, кал жидкий желтого цвета. Через 1 сутки после завершения курса терапии (7 день опыта) общее состояние переболевших было удовлетворительное, температура тела $38,8 \pm 0,29^\circ\text{C}$, кал кашицеобразный желтого или светло коричневого цвета. На заключительном этапе наблюдения (67 день) общее состояния и аппетит были не постоянными, периоды повышенной двигательной активности сопровождались

одышкой и временным угнетением, кал имел кашицеобразную с примесью пузырьков газа (пенистую) консистенцию светло-коричневого цвета.

Показатели состава кала представлены в Таблице 55, из которой видно, что в сравнении со здоровыми у больных в начале опыта кал имеет слабощелочную реакцию, в его составе отсутствует стеркобилин, повышенный уровень нейтрального жира, жирных кислот и йодофильной микрофлоры. Отмеченное сочетание накопления щелочных компонентов, и нарушения метаболизма липидов, характерно для недостаточности пищеварения в тонком кишечнике, а увеличение количества йодофильной микрофлоры указывает на дисбаланс микробиоты.

Таблица 55 – Исследование фекалий поросят на 1, 7 и 67 день опыта

Показатели	День исследования	Группа			
		1	2	3	4
рН, ед	1	6,700±0,015	7,230±0,020*	7,180±0,015*	7,200±0,015*
	7	6,750±0,025	7,000±0,020*	6,800±0,013	6,830±0,015*
	67	6,650±0,025	5,600±0,025*	6,000±0,022*	6,800±0,025*
Слизь, +	1	-	-	-	-
	7	-	±	±	±
	67	-	++	+	-
Стеркобилин, +	1	+	-	-	-
	7	+	±	+	+
	67	+	±	±	+
Билирубин, +	1	-	-	-	-
	7	-	±	±	±
	67	-	+	+	-
Нейтральный жир, +	1	-	++	++	++
	7	-	++	±	±
	67	-	-	-	-
Жирные кислоты, +	1	-	++	++	++
	7	-	±	-	-
	67	-	++	±	-
Йодофильная микрофлора, %	1	8,30±0,50	17,30±0,81*	17,30±0,95*	16,90±1,03*
	7	8,90±0,35	16,00±0,64*	13,00±0,42*	13,10±0,50*
	67	8,00±0,35	28,70±0,50*	23,80±0,40*	8,30±0,39

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с контролем (группой № 1); «-» - отсутствие (ниже порога чувствительности метода), «±» - незначительное количество, сомнительный результат, «+» - увеличение, «++» - значительное увеличение. Количество йодофильной микрофлоры определяли без идентификации микроорганизмов с учётом только специфической окраски и её доли в 100 клетках микроорганизмов.

В период лечения, состояние животных из группы № 2 улучшалось, с соответствующим изменением наличия и выраженности отмеченных симптомов. Через 1 сутки после завершения курса терапии (7 день опыта) общее состояние переболевших животных было удовлетворительное, температура тела $38,8 \pm 0,29^\circ\text{C}$, исчезли специфические симптомы энтерита: кал кашицеобразный желтого или светло-коричневого цвета, снизилась выраженность его щелочной реакции, нормализовался метаболизм билирубина, хотя еще сохранились слабовыраженные признаки сбоя микробиоты (йодофильная микрофлора) и метаболизма жиров. По совокупности клинического состояния и произошедших изменений копрологического профиля животных из данной группы (группа № 2) были признаны клинически здоровыми.

Несмотря на положительную динамику состояния поросят, через 2 месяца после переболевания и исчезновения специфических симптомов энтерита, у 85,0% животных появились признаки нарушения работы желудочно-кишечного тракта. Так, на заключительном этапе наблюдения (67 день) их общее состояние и аппетит были не постоянными, периоды повышенной двигательной активности сопровождались одышкой и временным угнетением, кал имел кашицеобразную с примесью пузырьков газа (пенистую) консистенцию светло-коричневого цвета. Помимо этого, имело место повышение количества йодофильной микрофлоры, слизи и жирных кислот, но уменьшения нейтрального жира и стеркобилина.

На фоне базового курса лечения, но с усилением его детоксицирующего действия (группы № 3 и № 4) отмечена нормализация кислотности кала и метаболизма жира. Увеличение стеркобилина, но уменьшение билирубина в сочетании с более выраженным, чем в группе отрицательного контроля (2 группа), снижением уровня йодофильной микрофлоры, указывает на положительную тенденцию изменения биоценоза кишечника. Однако на заключительном этапе опыта у 70,0% (14 голов) поросят из группы № 3, отмечено увеличение содержания в кале слизи, жирных кислот, билирубина и йодофильной микрофлоры, и уменьшение стеркобилина и рН. Но у 30,0% (6 голов) из данной группы, отсутствовали копрологические синдромы. Пролонгированный курс

премикса «Фитопос» (группа № 4), оказала более выраженный и длительный эффект, в частности, на 67 день наблюдения у животных из данной группы большинство изучаемых показателей не отличались от параметров у здоровых.

Анализ крови был ориентирован на оценку уровня воспаления, эндогенной интоксикации и функций печени, полученные при этом результаты представлены в Таблице 56. Биохимический профиль поросят из группы № 1 существенно не изменился в течении опыта, хотя нами была отмечена достоверная тенденция к увеличению общего белка. В сравнении с этими животными, в первый день наблюдения, у больных животных имеет место существенное увеличение активности АсАТ, СОЭ и МСМ на обеих анализируемых волнах, но уменьшение клиренса кофеина (СІ коф) и АлАТ.

Таблица 56 – Показатели крови поросят на 1, 7 и 67 день опыта

Показатели	День исследования	Группа №			
		1	2	3	4
Общий белок, г/л	1	68,60±1,04	69,90±1,54	69,70±1,39	68,80±1,46
	7	67,00±1,20	69,50±1,71	69,50±1,28	69,40±1,07
	67	71,40±1,35	65,00±0,82*	67,00±1,33*	69,90±0,97
Мочевина, мм/л	1	3,98±0,35	3,96±0,50	4,00±0,72	3,95±0,51
	7	4,05±0,25	4,16±0,16	4,00±0,43	3,98±0,60
	67	3,99±0,29	2,50±0,24*	2,72±0,39*	3,99±0,44
АсАТ, Е/л	1	48,30±0,50	69,50±1,13*	67,80±1,20*	69,50±1,15*
	7	49,50±0,39	77,00±1,08*	64,00±1,07*	64,60±1,11*
	67	49,00±0,25	82,00±1,50*	70,20±1,33*	49,80±0,88
АлАТ, Е/л	1	35,05±0,76	25,00±0,90*	26,30±1,00*	26,00±1,11*
	7	36,00±0,91	18,80±0,36*	23,00±0,74*	23,30±0,69*
	67	34,50±0,91	16,00±0,40*	18,60±0,59*	35,00±0,48
МСМ 237 нм, усл. ед	1	0,725±0,011	1,925±0,021"	1,944±0,030"	1,937±0,025"
	7	0,790±0,015	2,082±0,019"	1,050±0,0170"	1,070±0,020"
	67	0,825±0,013	1,730±0,022"	1,095±0,0206"	0,877±0,018
МСМ 254 нм, усл. ед	1	0,266±0,010	0,362±0,01"	0,368±0,01"	0,368±0,012"
	7	0,271±0,010	0,409±0,012"	0,305±0,013"	0,306±0,012"
	67	0,269±0,014	0,350±0,022"	0,340±0,017"	0,289±0,011
СІ коф, мл/мин	1	105,00±4,17	57,90±1,50*	60,00±4,10*	59,90±1,56*
	7	99,80±5,06	51,50±1,30*	65,60±2,04*	66,00±1,80*
	67	103,20±5,91	78,00±3,53*	80,20±4,21*	98,80±2,86
СОЭ, мм/ч	1	4,60±0,10	12,50±1,03*	12,70±0,85*	13,00±1,00*
	7	4,50±0,15	10,60±0,80*	8,80±0,55*	8,80±0,70*
	67	5,00±0,15	11,80±0,95*	10,80±0,60*	5,70±0,63

*- $p < 0,05$ в отношении с показателями положительного контроля (группа № 1),

" – $p < 0,05$ в отношении с нормой для МСМ на 254 нм – до 0,300 усл ед, на 237 нм – до 1,00 усл. ед..

После завершения базового курса лечения (7 день) у больных из группы № 2 в сравнении с исходным уровнем имеет место увеличение АсАТ (на 10,8%), МСМ 237 (на 8,1%) и МСМ 254 (на 13,0%), но уменьшение АлАТ (на 24,8%), СОЭ (на 15,2%) и клиренса кофеина (на 1,1%).

Введение в схему лечения премиксом «Фитопос» (группы № 3 и № 4), наоборот снизило в сравнении с исходными показателями уровень АсАТ (на 5,6 и 7,1%), МСМ на длине волны 237 (на 46,0 и 44,7%) и 254 (на 17,2 и 16,8%) нм, но увеличило клиренс кофеина (на 9,3 и 9,5%, $p>0,05$). Помимо этого, уменьшилась скорость оседания эритроцитов, и её величина вошла в пределы нормы (4-9 мм/ч).

Однако назначение функционального премикса только в период применения антимикробных средств, не привело к полной детоксикации организма, и восстановлению функций печени, что, вероятно стало одной из причин возникновения в течение последующих 2 месяцев дисфункций печени, эндогенной интоксикации и воспалительного процесса. Отмеченные патологические изменения на заключительном этапе наблюдения отсутствуют у переболевших из 4 группы, у которых все изучаемые показатели крови достоверно не отличаются от параметров контроля. Результаты клинического наблюдения показали, что у 81,0% (17 голов) переболевших из группы № 2 в период от 15 до 60 дня наблюдения, наблюдалось появление симптомов энтероколита, при этом у 14 животных поражение желудочно-кишечного тракта протекало в сочетании с поражением респираторного тракта (бронхит, бронхопневмония). У 30,0% (6 голов) поросят 3 группы в период с 45 до 60 дней появлялись симптомы энтероколита, у 10,0% (2 головы) – бронхопневмонии и у 15,0% (3 головы) - пневмонии. Пролонгация курса фитопос в течении 7 дней, после завершения курса антимикробной терапии, снизило риск возникновения вторичного заболевания желудочно-кишечного тракта и развития болезней органов дыхания, отмеченные патологии диагностировали в данной группе соответственно у трех (15,0%) и одной (5,0%) голов.

Таким образом, у больных поросят в первый день опыта имел место энтерит с выраженными синдромами мальабсорции жира, эндогенной обменной

интоксикации и менее активными дисбактериозом, нарушениями метаболической и обезвреживающей функции печени. Традиционная схема терапии, включающая в себя применение антимикробных, регидратационных и вяжущих средств нивелировала специфические признаки энтерита, снизила выраженность воспаления и мальабсорбции, но разрушение микроорганизмов повысило степень тяжести гепатопатии, резорбтивной и обменной аутоинтоксикации. Отмеченные остаточные патологические явления у переболевших животных, стали причиной повторного заболевания кишечника, в частности развития симптомокомплекса энтероколита. Введение в схему лечения гепатопротективного и детоксикационного средства (фитопос) изменило течение заболевания. Введение премикса в период применения антимикробных средств устранило признаки воспаления, снизило выраженность депрессии, метаболической и обезвреживающей функций печени, а также обменной и резорбтивной эндогенной интоксикации. Однако, указанные признаки поражения печени и аутоинтоксикации создали риск развития в дальнейшем колита, обменной эндогенной интоксикации и гепатоза с выраженным синдромом гепатодепрессии. Представленные результаты проведенных исследований показали, что применение функционального премикса «Фитопос» при заболеваниях протекающих с накоплением токсинов эндогенного происхождения, с нарушением функций печени и желудочно-кишечного тракта формирует достаточный детоксикационный и гепатопротекторый эффект для повышения эффективности лечения. Однако для повышения полноценности выздоровления и снижения риска перехода болезни в хроническую форму или повторного возникновения патологии необходимо применять разработанное средство после завершения курса терапии и исчезновения специфических симптомов болезни до нивелирования остаточных патологических явлений у переболевших. При этом детоксикация организма и нормализация обмена веществ проявляется в профилактическом эффекте не только в отношении ранее перенесённых заболеваний (в нашем опыте энтерит, колит и гепатоз), но и снижении риска

патологии других систем (в нашем опыте - бронхит, пневмония).

2.2.10.2 Изучение профилактической эффективности функционального премикса «Фитопос-рум»

Результаты предыдущего опыта показали, что функциональные премиксы целесообразно применять при лечении заболеваний у животных, в патогенезе которых имеет место накопление токсинов эндогенного происхождения, нарушение функций печени и желудочно-кишечного тракта. Однако, эндотоксикоз и нарушение обмена веществ является основными механизмами формирования предрасположенности к возникновению большинства патологий у животных. Поэтому, можно предположить, что разработанные премиксы будут эффективны не только в схеме терапии, но и как профилактические средства. Поэтому был проведён опыт по изучению эффективности применения «Фитопос-рум» при риске возникновения вторичной патологии респираторного и желудочно-кишечного тракта у крупного рогатого скота с дисфункцией преджелудков в анамнезе.

В условиях крупной молочной фермы, был проведен опыт объектом исследований, которого были телята в возрасте 2,0-5,5 месяцев. В соответствии с принятой технологией, телята в течение первых 60 дней жизни содержались в индивидуальных клетках, а их рацион состоял из цельного молока (6 л) и комбикорма (СП 22,5%, прогрессирующая дача от 0,1 до 1,0 кг/сут.). В период от 2 до 4 месяцев животные находились в типовом помещении, где их размещали в групповых клетках по 8 голов в каждой. В течение этого периода они имели свободный доступ к воде, но сено злаковое и комбикорм (СП 22,0%) им задавали в нарастающем количестве от 1,0 до 2,9 кг. В возрасте четырех месяцев телят переводили в крупногрупповые клетки (20 голов), где они имели свободный доступ к воде и селу, но комбикорм (СП 21,5%) получали в течение двух недель фиксированное (3,0 кг), а затем не ограниченное количество (по поедаемости, бункерная кормушка).

Столь активное кормление является основой интенсивного откорма молодняка крупного рогатого скота и позволяет достигать им 570-580 кг массы тела в возрасте 16-17 месяцев. Как было отмечено, важным компонентом данной технологии является приучение животных к потреблению больших объёмов концентратов, что в основном достигается в период контролируемой их дачи, т.е., в возрасте от 60 до 134 дня.

Для проведения эксперимента были отобраны 90 клинически здоровых телят в возрасте 120 суток, которые были переведены в крупногрупповые клетки, где их рацион состоял из сена злакового и комбикорма (СП 21,5%). Из числа этих животных сформировали три группы:

- № 1 (n=30, контроль) – телята имели свободный доступ к воде и сену, но комбикорм получали в течение двух недель фиксированное (3,0 кг), а затем неограниченное количество (кормушки-бункеры), т.е., период приучения длился 74 дня (60-134 сут.);

- № 2 (n=30) и №3 (n=30) – животные сразу после их перевода в крупногрупповые клетки имели свободный доступ к воде, сену и концентратам, т.е., период приучения составил 60 дней (60-120 сут.). Помимо этого, молодняку из группы № 3 с 14 по 28 день опыта с кормом вводили в дозе 0,1 г/кг фитопосрум (рабочее название «Ригатирин»).

День перевода телят в крупногрупповые клетки считается первым днём опыта, который длился 42 дня. В течение этого периода животные находились под постоянным наблюдением, но на 1, 7, 14, 28 и 42 день более детальное обследование животных с отбором у 6 телят из каждой группы проб крови и содержимого рубца.

Полученные результаты показали, что в течение всего опыта не было отмечено существенных изменений клинического состояния телят из группы контроля, они были здоровыми и отсутствовали случаи их выбытия. В то время, как у всех телят из групп № 2 и № 3 на 5-6 день опыта было отмечено ослабление аппетита, увеличение громкости звуков при аускультации брюшной стенки в области проекции рубца, количества его сокращений (группа № 1 - $2,8 \pm 0,25$,

группа № 2 и группа № 3 – $3,5 \pm 0,15/2$ мин.) и жвачных движений за один цикл жвачки ($55,0 \pm 2,50$ и $76,2 \pm 1,80$). На 7 день у этих животных усилилась выраженность депрессии аппетита, отмечена нестабильность дефекации с чередованием «запор – понос», учащение частоты дыхания и пульса, повышение слюноотделения, сократительной активности рубца и изменение состава его содержимого. У восьми телят отмеченные явления были более выражены и, кроме этого на 6 день эксперимента, имело место общее угнетение, шаткая походка, тремор мышц конечностей, напряжение и болезненность стенки брюшной полости. На 7-8 день наблюдения у этих животных появилась одышка, цианоз видимых слизистых оболочек, увеличение в объёме живота с выпячиванием левой голодной ямки и притуплённым тимпаническим звуком при перкуссии брюшной стенки в области проекции рубца, а в его полости выявлено скопление не газов, а пенистого содержимого.

Таким образом, в конце первой недели опыта у телят из групп № 2 и № 3 возник умеренно выраженный (подострый) ацидоз рубца, но у 13,3% животных помимо этого констатировали острую пенистую тимпанию. Больным животным с диагнозом пенистая тимпания был проведён комплекс терапии, включающий в себя введение внутрь препарата «ФАМС» (0,06 мл/кг), подкожно раствор кофеин-бензоат натрия (20%, 0,02 мл/кг). Все телята из групп № 2 и № 3 в течение 8-го дня эксперимента были переведены на полуголодную диету: были исключены из рациона комбикорм, но сохранен свободный доступ к воде и сену. Помимо этого, с целью уменьшения количества бактерий образующих молочную кислоту и риска образования абсцессов в печени, однократно вводили внутрь тетрациклина гидрохлорид (10 мг/кг). С 9 по 14 день они получали комбикорм (СП 21,5%) в нарастающем количестве от 2,0 до 2,5 кг в сутки. Дополнительно, на 9 день опыта с кормом им задавали бикарбонат натрия в суточной дозе 0,25 г/кг, а в последующие пять дней по 0,1 г/кг магния окиси. Клиническое обследование телят из групп № 2 и № 3 показали, что на 14 день опыта у большинства (96,7%) животных проведённый курс лечения нивелировал симптомы патологии преджелудков (таблица 57 и 58) и они были признаны клинически здоровыми.

Тем не менее, молодняку из группы № 3 с 14 по 28 день опыта с кормом вводили фитопос-рум.

В группах № 2 и № 3, помимо случаев дисфункций рубца, на 3 день наблюдения соответственно у 5 и 7 голов появились симптомы патологии кишечника: жидкий кал светло и тёмно-коричневого цвета. Выраженность симптомов поражения кишечника усиливалось в период до 6-8 дня, но затем наблюдалось их «затухание» до полного исчезновения на 10-14 день опыта. На 32-35 день у 16 голов телят из группы № 2, появились симптомы поражения органов дыхания: учащение ЧДД, одышка, кашель влажный приступообразный, слизисто-гнойные выделения из носа, разнокалиберные хрипы при аускультации по всей проекции лёгких.

Из числа этих животных, у 4 голов, были выявлены признаки патологии желудочно-кишечного тракта: ослабление аппетита, уменьшение количества сокращений рубца (группа № 1 - $2,7 \pm 0,08$, группа № 2 – $1,5 \pm 0,15/2$ мин), но увеличение числа жвачных движений за один цикл жвачки ($55,0 \pm 2,00$ и $86,0 \pm 2,30$), нестабильная дефекация с чередованием запор – понос и увеличение кислотности содержимого рубца (группа №1 - $6,45 \pm 0,15$, группа № 2 – $5,50 \pm 0,25$). У телят из группы № 3 симптомы респираторных заболеваний были отмечены у трех животных на 31 и 33 день опыта, но у них отсутствовали признаки поражения желудочно-кишечного тракта.

Как было отмечено, в контроле отсутствовали случаи гибели животных, но в группе № 2 на 7 день и в период с 32 по 38 день опыта погибло соответственно 1 и 7 голов (всего 8 голов). Результаты патологоанатомического вскрытия телёнка, павшего на 7 день эксперимента дают основание для постановки диагноза у него острой пенистой тимпании рубца, на что указывает увеличение размеров брюшной области, печень была не увеличена, твердой консистенции бледно-серого цвета с полузапавшими кровеносными сосудами. Стенка рубца и частично сетки напряжены и анемичны, а при разрезе с шумом выделялась пена серого цвета и кислого запаха. Содержимое тонкого кишечника имеет полужидкую консистенцию и состоит из газа и бродящих кормовых масс. Объём грудной

полости был уменьшен за счёт смещения в неё купола диафрагмы. Легкие тёмно-красного с бледно-синего цвета, при их пальпации на поверхности оставались углубления, а на разрезе выделялась кровянистая пенная жидкость. Отмечено нарушение соотношений частей сердца, с увеличением правой её части.

У павших в период с 32 по 38 день выявлены патологоанатомические изменения характерные для бронхопневмонии (поверхность лёгких бугристая с наличием увеличенных в объёме участком плотной консистенции темно-красного цвета и выделением на их разрезе красно-пенистой жидкости), токсической дистрофии печени (увеличена в объеме, края притуплены, мягкой консистенции, пеструю окраску с чередованием коричневых, красных, серых и светло-желтых участков), руминита (гиперкератоз в сочетании с гипертрофией сосочков слизистой оболочки рубца) и энтерита (гиперемия слизистой оболочки тонкого кишечника с участками кровоизлияния).

В группе № 3 или группе № 2 на 7 день опыта констатировали смерть телёнка с патологоанатомическим диагнозом острая пенная тимпания рубца. Результаты его патологоанатомического вскрытия оказались идентичными представленным выше (см. описание группы № 2).

Результаты клинического мониторинга представлены в таблице 57, из данных которой видно, что в первый день опыта нет существенных межгрупповых различий величин, определяемых показателей. В течение всего опыта не отмечено достоверных изменений клинико-биохимического статуса телят из контроля.

У телят с укороченным периодом приучения к потреблению концентратов (группа № 2 и № 3) в сравнении с показателями контроля на 7 и 14 дни опыта, несмотря на отсутствие изменений частоты дыхания и пульса, отмечено нарушение их соотношения, на что указывает увеличение индекса Хильдебрандта (ИХ) на 4,8%.

На 28 день наблюдения состояние животных из групп № 2 и № 3 достоверно различалось. Так, у первых, ЧДД оказался выше контроля на 19,0%, а показатели телят, которые получили курс энтеросорбента (группа № 3) на 5,7%,

ЧСС соответственно на 6,2 и 4,2 ($p \geq 0,05$), температура тела на 0,4 и 0,3°C, но при этом снизился индекс Хильдебрандта на 9,6 и 9,3%.

Таблица 57 – Клинические показатели телят в течение опыта

Показатели	Гр №	Дни опыта				
		1	7	14	28	42
ЧСС ударов в минуту	1	75,00±0,75	76,50±0,80	75,50±0,65	75,30±0,70	75,50±0,51
	2	75,50±0,88	77,50±0,70	77,50±0,80	80,00±0,62*	78,00±0,50*
	3	75,10±0,88	77,80±1,76	77,80±0,72	78,50±0,95	76,00±0,60
ЧДД/минуту	1	21,50±0,51	21,40±0,80	21,10±0,50	21,00±0,62	21,30±0,50
	2	21,60±0,50	21,00±0,47	21,00±0,31	25,00±0,25*	27,20±0,37*
	3	21,20±0,50	21,10±0,52	21,50±0,40	22,20±0,30*	21,30±0,25
Т, °С	1	38,90±0,18	38,80±0,25	38,80±0,20	38,80±0,20	38,80±0,15
	2	38,80±0,25	38,70±0,25	39,00±0,25	39,20±0,33	39,00±0,20
	3	38,90±0,17	38,80±0,10	38,90±0,20	39,10±0,30	38,90±0,15
Индекс Хильдебрандта	1	3,490±0,052	3,530±0,056	3,570±0,060	3,540±0,080	3,550±0,065
	2	3,500±0,073	3,700±0,045*	3,690±0,035	3,200±0,065	2,850±0,059*
	3	3,540±0,028	3,690±0,055	3,700±0,029	3,530±0,050	3,570±0,020

Примечание: * - различие достоверно ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями телят из группы № 1

На заключительном этапе наблюдения (42 день) у телят из группы №3 и контроля, изучаемые показатели были идентичны. Выше них у телят из группы № 2 оказались показатели ЧСС на 3,3% и ЧДД на 27,7%, но ниже индекс Хильдебрандта на 20,0%.

Результаты исследования функций преджелудков представлены в Таблице 58, из данных которой видно, что показатели сократительной функции преджелудков и состава содержимого рубца у здоровых телят в период наблюдения достоверно не изменялись.

У телят с сокращенным периодом адаптации, количество сокращений рубца увеличилось на 46,2% на 7 день опыта, но уменьшилось в 2 раза в течение второй недели с последующим восстановлением до нормы, на заключительном этапе наблюдения.

Таблица 58 – Показатели моторной функции и содержимого рубца телят

Показатели	№ групп	Дни опыта				
		1	7	14	28	42
Количество	1	2,50±0,10	2,60±0,15	2,60±0,15	2,50±0,15	2,70±0,18

сокращений рубца/2 мин	2	2,60±0,20	3,80±0,25*	1,30±0,10*	2,20±0,20	2,20±0,25
	3	2,50±0,16	3,80±0,30*	1,20±0,15*	2,30±0,15	2,30±0,25
Содержимое рубца						
рН, ед.	1	6,520±0,102	6,560±0,109	6,550±0,100	6,460±0,113	6,500±0,107
	2	6,500±0,111	5,610±0,065*	5,800±0,103*	5,850±0,095*	6,050±0,114*
	3	6,520±0,088	5,600±0,073*	5,78±0,091*	6,090±0,118	6,380±0,111
Eh, mV	1	- 144,30±2,15	- 144,50±2,20	- 142,8±1,26	- 145,00±2,00	- 144,20±2,20
	2	- 144,00±1,00	-140,00±3,00	-134,50±2,16*	-128,00±1,38*	-129,70±2,15*
	3	- 143,00±2,06	-140,20±1,63	-134,20±1,90*	-135,50±2,12*	-138,20±2,20
Количество инфузорий, тыс/мл	1	164,5±1,25	166,0±2,50	165,5±2,50	165,50±1,80	164,60±1,95
	2	165,0±2,00	98,5±1,00*	106,8±2,25*	118,50±2,05*	122,00±1,73*
	3	165,1±1,50	96,3±2,13*	106,0±2,00*	125,00±1,80*	125,00±2,00*
Количество бактерий, млн/мл	1	38,0±0,50	38,5±1,00	38,0±0,64	37,70±1,01	38,30±0,55
	2	38,3±0,83	39,8±0,61	33,3±0,59*	33,60±0,45*	35,00±0,88*
	3	38,2±1,14	40,0±0,70	32,0±0,65*	38,20±0,72	38,00±0,60
Протеоли- тическая активность, мкМ ам. Азота /мин/г	1	21,5±0,37	22,0±0,42	21,6±0,50	21,50±0,58	22,00±0,35
	2	21,5±0,50	22,5±0,38	27,8±0,30*	26,90±0,29*	27,30±0,42*
	3	21,7±0,43	22,5±0,42	27,9±0,30*	22,20±0,33	22,20±0,27
МСМ 237 нм, усл. ед	1	1,508±0,008	1,775±0,012	1,613±0,0125	1,792±0,0150	1,539±0,0169
	2	1,618±0,028	2,135±0,014*	2,295±0,020*	2,406±0,033*	2,396±0,026*
	3	1,653±0,016	2,157±0,048*	2,311±0,044*	1,881±0,029	1,905±0,033*

Примечание: *- различие достоверно ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями телят из группы № 1.

Концентрация ионов водорода (рН) в содержимом рубца у телят из группы № 2 и № 3, в течение первой и второй недель, снизилась на 0,1 и 0,65 ед, но в дальнейшем данный показатель увеличился до уровня, который оказался ниже контроля соответственно на 0,45 и 0,12 ед. Помимо этого у этих телят в течение первой недели отмечено уменьшение количества инфузорий на 41,0% и увеличение бактерий на 4,3% в содержимом рубца, но в дальнейшем отмечена тенденция к нормализации микробиоты. Однако, на 42 день количество инфузорий у них было более, чем на 25% ниже контроля. При этом число бактерий в группе № 2 оказалось ниже на 8,6%, в то время как у телят после курса премикса данный показатель достиг уровня контроля. Протеолитическая активность содержимого рубца в течение первых двух недель опыта увеличилась на 28,9%, но затем у телят из группы № 3 снизилась (на 20,4%) до уровня контроля, в то время как в группе № 2 оставалась повышенной весь период наблюдения.

Интегральными показателями, отражающими процессы пищеварения в рубце, являются окислительно-восстановительный потенциал (Eh) и содержание молекул средней массы (МСМ 237 нм) в содержимом рубца. Показатель Eh у телят с сокращенным периодом адаптации (группы № 2 и № 3) снизился в первые две недели опыта на 6,0%, а в дальнейшем в группе № 2 ещё на 4%. У животных после курса фитопос-рум отмечена тенденция к нормализации окислительно-восстановительного потенциала, однако, несмотря на это, на 42 день он оказался на 4,2% ниже контроля. Содержание токсических веществ (МСМ) в группах № 2 и №3 в течение первой недели опыта превысило верхний предел нормы (2,0 усл. ед), но затем если у первых их уровень увеличивался, но у телят после курса премикса они находились в референтном диапазоне. В Таблице 59 представлены результаты анализа крови телят, из данных которой видно, что уровень маркеров эндогенной интоксикации у телят из группы контроля находился в пределах нормы (МСМ 237 нм - 0,1-1,0 усл. ед, МСМ 254 нм – 0,05 – 0,30 усл. ед.) и в период опыта достоверно не изменился.

Таблица 59 – Биохимические показатели крови телят

Показатели	№ группы	Дни опыта				
		1	7	14	28	42
МСМ 237 нм, усл. ед	1	0,685±0,010	0,712±0,026	0,695±0,018	0,678±0,020	0,789±0,022
	2	0,713±0,024	1,270±0,038*	1,685±0,029*	1,050±0,021*	1,690±0,038*
	3	0,697±0,016	1,281±0,036*	1,690±0,033*	1,017±0,042*	0,900±0,029*
МСМ 254, усл. ед	1	0,285±0,009	0,268±0,012	0,273±0,020	0,245±0,025	0,255±0,016
	2	0,285±0,015	0,328±0,011*	0,385±0,025*	0,301±0,013*	0,377±0,020*
	3	0,295±0,008	0,330±0,015*	0,392±0,023*	0,299±0,020*	0,305±0,022*

Примечание: *- различие достоверно ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями телят из группы № 1.

У животных их групп № 2 и № 3 в сравнении с контролем в первый день опыта отсутствовали существенные различия, но в последующие 7 дней у них было отмечено превышение нормы содержания МСМ на длине волны 237 нм на 27-28% и 254 нм - на 9,3 и 10,0%.

В течение второй недели (14 день) выраженность эндогенной интоксикации достигли максимального уровня за весь период опыта. При этом количество МСМ

на волне 237 и 254 нм оказалось выше контроля, соответственно в 2,4 и на 42,0%. Однако, в течение последующих четырнадцати дней содержание маркеров аутоинтоксикации существенно снизилось, хотя было на высоком уровне, но не превышало норму. У телят из группы № 2 в последующие дни наблюдения отмечено резкое увеличение содержания молекул средней массы на длине волны 237 нм на 61,0% и на 254 нм – на 24,2%, что указывает на наличие резорбтивной и обменной аутоинтоксикации. У животных после курса фитопос-рум (группа № 3), на заключительном этапе опыта, не произошло достоверного изменения маркеров эндогенной интоксикации. На 42 день опыта у них в сравнении с животными из группы № 2 оказались достоверно ($p \leq 0,05$) ниже уровень МСМ 237 нм (на 46,7%) и МСМ 254 нм (на 19,1%). В сопоставимых группах использовались аналогичные по питательности корма. Из данных Таблицы 60 видно, что динамика среднесуточного прироста массы тела телят из группы контроля характеризовалась умеренно выраженной тенденцией к увеличению в течение 14 дней, но, затем существенным повышением.

Таблица 60 – Показатели интенсивности роста телят

Показатели	№ групп	Дни эксперимента				
		0-3	3-7	7-14	14-28	28-42
Количество животных, голов	1	30	30	30	30	30
	2	30	30	29	29	22
	3	30	30	29	29	29
Средняя масса тела в начале анализируемого периода, кг	1	165,00±0,55	167,60±0,50	171,20±0,63	177,60±0,25	190,60±0,45
	2	166,10±0,50	168,80±0,53	171,20±0,50	175,60±0,75	185,00±0,51
	3	165,30±0,30	168,00±0,50	170,40±0,63	175,00±0,50	185,30±1,05
Средняя масса тела в конце анализируемого периода, кг	1	167,60±0,50	171,20±0,63	177,60±0,25	190,60±0,45	203,80±0,70
	2	168,80±0,53	171,20±0,50	175,60±0,95	185,00±0,51	193,40±0,55*
	3	168,00±0,50	170,40±0,63	175,00±0,50	185,30±1,05	196,70±0,73*
Валовой привес, кг/голову	1	2,65±0,20	3,64±0,18	6,41±0,23	12,95±0,55	13,20±0,58
	2	2,74±0,10	2,36±0,15*	4,41±0,16*	9,38±0,35*	8,40±0,37*
	3	2,73±0,17	2,35±0,12*	4,63±0,20*	10,33±0,71*	11,40±0,46*
Среднесуточный привес, г/голову	1	883,3	910,0	915,0	925,0	940,0
	2	913,0	590,0	630,0	670,0	600,0
	3	910,0	586,5	661,0	738,0	815,0

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с контролем (группа № 1).

И на заключительном этапе (28-42 день) активность роста оказалась выше исходного на 6,4%. В то время как у животных из группы № 2, в течение первых

трёх дней опыта, интенсивность роста оказалась выше, чем в контроле на 3,4%, но в периоды «3-7», «7-14», «14-28» «28-42» их среднесуточный привес оказался ниже, соответственно, на 35,2, 31,1, 27,6 и 36,2%. Аналогичная динамика активности роста была отмечена у телят из группы № 3, но в периоды 14-28 и 28-42 дня среднесуточный прирост у них оказался выше, чем в группе № 2 соответственно на 10,1 и 35,8%.

Представленные данные показали, что изменение токсико-биохимического профиля животных отразилось на интенсивности их роста - интегральном показателе состояния здоровья.

Таким образом, сокращение периода приучения телят к потреблению большого количества концентратов, оказало негативное влияние на сократительную функцию рубца и процессы пищеварения в его полости. При этом вначале наблюдается активизация сократительной деятельности, но затем снижение и возникает гипотония преджелудков. В течение нескольких дней потребления повышенного количества комбикорма, формируется комплекс симптомов ацидоза рубца, а у некоторых и пенистой тимпаниии, с соответствующими изменениями физико-химических свойств и состава содержимого рубца. Наблюдаемое при этом разрушение микроорганизмов сопровождается выходом ферментов, которые повышают активность полостного пищеварения в рубце, в частности протеолитическую активность его содержимого. В результате возникает дисбаланс между депрессией симбионтного и активацией полостного пищеварения, что является причиной нарушения обменных процессов в полости рубца с соответствующим накоплением токсических метаболитов и снижением окислительно-восстановительного потенциала. Помимо локальных изменений процессов пищеварения в рубце, на данном этапе опыта (1-7 дней) наблюдается дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатикотонии, и накопление в крови токсических продуктов нарушенного обмена веществ.

После проведения курса терапии, специфические симптомы пенистой тимпаниии и ацидоза рубца исчезали соответственно на 7 и 14 дни опыта, но

сохранялся синдром биохимической недостаточности процессов пищеварения в преджелудках, который был постоянным источником токсических метаболитов, поддерживающий постоянный предпороговый уровень локальной аутоинтоксикации, снижающий интенсивность роста животных.

Перевод визуально здоровых животных на технологический рацион (с 28 дня) активизировал процессы метаболизма в рубце, что на фоне синдрома биохимической недостаточности, в полости рубца, стало причиной увеличения количества токсических продуктов неполноценных процессов пищеварения в его полости, а затем и в крови с соответствующим негативным влиянием на организм в целом. При этом отмечено усиление депрессии роста животных и дисбаланса их вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического звена. Нами сделан вывод, что генерализация синдрома эндогенной интоксикации и вегетативная дистония, вероятно, являются одними из патогенетических механизмов, формирующих предрасположенность к развитию патологии органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Данное предположение подтверждается тем, что проведение курса фитосорбента на фоне остаточных патологических явлений, после заболеваний преджелудков, снизил уровень токсических веществ в рубце, что исключило прогрессирование эндогенной интоксикации при повышении функциональной нагрузки на органы пищеварения. В результате был нивелирован механизм формирования патогенетической интеграции (предрасположенности) в организме с соответствующим снижением уровня заболеваемости лёгких, рубца и кишечника.

Проведённые исследования показали, что сокращение периода приучения телят к потреблению большого количества концентратов, оказало негативное влияние на функции рубца и повысило риск развития ацидоза рубца, а у отдельных животных и пенистой тимпанией. После курса соответствующего лечения, специфические признаки указанных патологий рубца исчезли, но сохранился дисбаланс между депрессией симбионтного и активацией полостного пищеварения, с формированием постоянного предпорогового уровня локальной аутоинтоксикации. Перевод животных на технологический рацион активизировал

процессы метаболизма в рубце и усиления биохимического дисбаланса, что сопровождается прогрессированием синдрома эндогенной интоксикации и вегетативной дистонии с соответствующим увеличением риска развития респираторных и желудочно-кишечных болезней. Проведение курса, функционального премикса фитопос-рум на фоне остаточных патологических явлений после дисфункций преджелудков снижает уровень токсических веществ в рубце и исключает генерализацию аутоинтоксикации при повышении функциональной нагрузки на органы пищеварения. В результате с помощью разработанного премикса фитопос-рум, был нивелирован механизм формирования патогенетической интеграции (предрасположенности) в организме с соответствующим снижением уровня заболеваемости животных. Таким образом показана высокая профилактическая эффективность функционального премикса при наличии риска развития патологии у животных.

2.2.11 Эффективность применения функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» при экзогенной интоксикации животных

Синдром экзогенной интоксикации (экзотоксикоз) представляет собой патологический процесс, возникший как ответная реакция накопления в организме токсических веществ, поступающих из внешней среды (экзогенного происхождения). Особенностью его является сочетание специфического действия экзотоксина и инициирующее им образование и накопление эндотоксинов. Патогенетическая интеграция этих механизмов, а также специфичность действия широкого спектра токсинов внешней среды, формирует многоликую комбинацию клинических симптомов. В предыдущих разделах мы дали расширенную оценку абиотических факторов и показали, что одним из основных путей контаминации организма является алиментарный. При этом характер интоксикации может быть постоянный (факторы природного, техногенного происхождения) и спорадический (антропогенные, технологические факторы).

2.2.11.1 Изучение эффективности применения функциональных премиксов при спорадических случаях экзогенной интоксикации животных

Анализируя риски интоксикации животных было отмечено, что наиболее актуальными являются спорадические случаи отравления микотоксинами, содержание которых в кормах превышает предельно допустимую концентрацию. Несмотря на то, что эти токсические метаболиты, вырабатываемые грибами давно известны, они сохраняют свою актуальность. Открываются новые виды микотоксинов как отмечает Вивер, А. (2023) и углубляются знания их действия, совершенствуются методы идентификации и способы детоксикации как считают Попова, С. А., и соавт. (2017), Герунов, Т. В. и соавт. (2022), Авраменко, М. В. и соавт. (2024).

Исследования по изучению эффективности применения разработанных функциональных премиксов при микотоксикозах, провели в условиях промышленного комплекса, расположенного в Воронежской области, специализирующегося на доращивании и откорме молодняка крупного рогатого скота. Объектом исследования были 930 животных в возрасте 12-15 месяцев, содержащихся в типовых помещениях в групповых клетках по 18-20 голов. Их рацион соответствовал по питательности принятым нормам кормления по Калашникову, А. П. (2003) и включал в себя солому ячменную (3,0 кг), силос кукурузный (10 кг), кукурузу (2,0 кг), ячмень (0,8 кг), пшеницу (0,4 кг), овёс (0,4 кг), патоку (0,8 кг), карбамид (55 г), соль кормовую (70 г), премикс «П62-1» (110 г). Все корма были доброкачественными, за исключением кукурузы, в которой было выявлено повышенное содержание Т-2 токсина (0,85 мг/кг, норма – менее 0,1 мг/кг) и фумонизина (6,17 мг/кг, норма – не более 5,0 мг/кг). Контаминация кукурузы отразилась на уровне микотоксинов в монокорме, в частности содержание в нём Т-2 токсина составило 0,20 мг/кг, а фумонизина – 1,6 мг/кг. Из общего числа животных, задействованных в опыте, 130 голов (группа № 1, контроль отрицательный) получали в базовый рацион, но 800 голов (группа № 2) – помимо этого в рацион вводили премикс «Фитопос-рум» в течении 10 дней в

суточной дозе 0,25 г/кг и 20 дней – 0,20 г/кг. Животные получали контаминированной монокорм в течении 30 дней, в этот период они находились под постоянным наблюдением, а в 1, 10 и 30 дни, у 10 голов из каждой группы, отобрали пробы крови и рубцового содержимого.

Результаты наблюдения показали, что в первый день опыта в группе контроля у 3 голов констатировали бронхопневмонию средней тяжести течения, у 5 голов – энтероколит легкой степени выраженности, в группе № 2 - выявлены аналогичные патологии соответственно у 24 и 42 голов. В течение 10 дней опыта у всех животных из 1 группы наблюдали чередование периодов возбуждения и угнетения, аппетит также был не постоянный, у 48 голов отмечена шаткая походка и подергивание отдельных мышц. В экспериментальной группе выявили признаки возбуждения у 8 голов в первые пять дней наблюдения. В период от 10 по 30 день опыта, у 102 телят из группы контроля (группа № 1) констатировали признаки отравления: шаткая походка, угнетение, снижение аппетита и дрожь, помимо этого из их числа у 52 голов фиксировали диарею, у 25 голов – бронхит или пневмонию. Из 102 заболевших животных 13 пало. В сопоставимой группе (группа № 2) визуализация симптомов отравления была отмечена у 8 телят, поражения желудочно-кишечного тракта имели место у 29 голов, а патология органов дыхания – у 25 гол. Из общего количества больных 1 животное пало.

Результаты исследования крови и содержимого рубца представлены в Таблице 61. Потребление недоброкачественного корма оказало существенное влияние на организм животных. В группе контроля наблюдалась тенденция к увеличению в крови, в сравнении с исходным уровнем билирубина, в первые 10 дней на 45,6%, а в дальнейшем ещё на 9,9%, билирубина, АсАТ на 45,5 и 65,1%, МДА на 91,0% и в 2,55 раза, ССЭ на 7,9 и 19,0%. Уровень МСМ на длине волны 237 нм оказался выше нормы в конце первой декады на 93,0%, а на заключительном этапе опыта – в 2,3 раза. В период наблюдения содержание белка уменьшилось 9,9%, а показатели мочевины, несмотря на некоторое увеличение на 10 день опыта, оказались ниже исходного уровня на 40,9%.

Таблица 61 – Показатели крови и содержимого рубца молодняка крупного рогатого скота на 1, 10 и 30 день опыта

Показатели	Дни опыта	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2
Сыворотка крови			
Общий белок, г/л	1	73,80±1,58	74,10±0,94
	10	73,20±1,81	73,50±1,15
	30	66,50±1,04	73,10±0,76*
Мочевина, мм/л	1	3,47±0,32	3,53±0,20
	10	4,68±0,60	3,88±0,31
	30	2,05±0,21	3,61±0,27*
Билирубин общий, мкМ/л	1	4,80±0,39	4,76±0,20
	10	6,99±0,62	5,30±0,27
	30	7,35±0,55	5,50±0,31*
АсАТ, Е/л	1	52,10±1,30	53,40±1,00
	10	75,80±1,91	62,20±1,24*
	30	86,00±2,00	66,60±1,37*
АлАТ, Е/л	1	32,30±1,17	33,60±1,04
	10	33,30±1,50	33,30±1,09
	30	18,20±0,75	35,00±0,83*
МСМ 237 нм, усл ед	1	0,793±0,015	0,800±0,011
	10	1,930±0,020	1,105±0,023*
	30	2,307±0,013	1,123±0,020*
МСМ 254 мсм, усл ед	1	0,271±0,008	0,253±0,010
	10	0,330±0,011	0,311±0,013
	30	0,444±0,016	0,313±0,013*
ССЭ, %	1	37,80±0,77	38,10±1,00
	10	40,80±1,03	38,90±0,86
	30	45,00±1,21	39,10±0,95*
Малоновый диальдегид, мкМ/л,	1	0,78±0,014	0,80±0,011
	10	1,49±0,014	1,30±0,016*
	30	1,99±0,021	1,31±0,013*
Цельная кровь			
Эритроциты, 10 ¹² /л	1	6,20±0,24	6,20±0,19
	10	5,00±0,50	5,70±0,26
	30	4,00±0,38	5,00±0,33*
Гемоглобин, г/л	1	117,00±3,05	115,50±3,17
	10	92,50±2,07	108,50±1,90*
	30	77,80±1,61	106,00±1,20*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1	8,20±0,25	8,40±0,27
	10	7,60±0,42	8,00±0,15
	30	6,20±0,22	8,00±0,12*

Содержимое рубца			
рН	1	6,70±0,08	6,60±0,06
	10	6,20±0,13	6,40±0,09
	30	5,10±0,06	6,20±0,11*
Количество бактерий, млн/мл	1	55,60±1,17	55,00±1,00
	10	30,00±1,05	48,00±0,89*
	30	16,00±0,85	39,50±0,70*
Количество инфузорий, тыс/мл	1	270,00±5,13	265,90±6,00
	10	250,00±7,00	258,00±4,80
	30	86,00±3,12	200,00±4,51*
МСМ 237 нм, усл ед	1	1,570±0,108	1,600±0,112
	10	2,284±0,137	2,010±0,085
	30	2,750±0,152	2,106±0,117*

Примечание: *- $p < 0,05$ в отношении контроля (группа № 1).

Сочетание отмеченных изменений биохимического профиля указывают на наличие в период опыта патологии печени с прогрессирующими синдромами: эндогенной интоксикации, цитолиза и гепатодепрессии. Помимо этого, у телят отмечено развитие гипохромной анемии, эритроцитопении и лейкоцитопении. Представленное в таблице 61 уменьшение рН содержимого рубца, количества в его составе бактерий и инфузорий, но при этом увеличение молекул средней массы, свидетельствуют о возникновении и прогрессировании ацидоза рубца с выраженными синдромами дефаунизации и локальной эндогенной интоксикации.

При этом следует отметить патогенетическую роль эндотоксического порочного круга, который включает в себя, инициируемый микотоксинами локальный эндотоксикоз (преджелудки, кишечник), генерализация которого приводит к развитию системного синдрома эндогенной интоксикации, оказывающей поражающее действие на организм. Токсическое поражение печени и костного мозга приводят к дисбалансу их функций, метаболическим сбоям и развитию анемии, что в свою очередь является причиной прогрессирования системной аутоинтоксикации с риском развития вторичных патологий и локального эндотоксикоза с прогрессированием мальабсорбции и нарушения микробиоты рубца.

У телят, которые получали премикс «Фитопос-рум» наблюдались аналогичные тенденции, но менее выраженные изменения изучаемых показателей. В результате у них, в сравнении с контролем, на заключительном

этапе наблюдения, оказались выше уровень в крови белка (на 9,9%), мочевины (на 76,1%), АлАТ (на 92,3%), эритроцитов (на 25,0%), лейкоцитов (на 29,0%), гемоглобина (на 36,2%), в содержимом рубца – рН (на 21,6%), бактерий (в 2,5 раза) и инфузорий (в 2,3 раза). Помимо отмеченного, введение фитопос-рум не исключило, но минимизировало выраженность эндогенной интоксикации, на что указывает незначительное превышение нормы уровня её маркеров.

Таким образом, очевидна метаболическая и детоксикационная активность разработанного премикса «Фитопос-рум», которая проявилась в предотвращении развития гипоплазии костного мозга, анемии, патологии печени и синдрома эндогенной интоксикации. Представленные результаты указывают на высокую профилактическую эффективность функционального премикса при спорадических случаях поступления в организм экзогенных токсинов.

2.2.11.2 Изучение эффективности применения функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных

Наличие постоянного (фонового) влияния абиотических факторов на организм животных является особенностью современного животноводства. При этом вероятность возникновения патологии зависит от спектра актуальных токсических веществ и их количества, поступающего в организм. Мы рассмотрели несколько сценариев токсикологических рисков и оценили эффективность применения при этих состояниях новых средств (фитопос и фитопос-рум).

Исследования по изучению эффективности применения сорбционно-метаболической добавки при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных обусловленной химизацией сельского хозяйства обусловлено тем, что в настоящее время искусственная коррекция плодородия почв преимущественно проводится методом внесения химических веществ (органических и неорганических удобрений).

Опыт по изучению влияния химизации земледелия на состав почвы и кормов, с последующей оценкой воздействия этих кормов на организм животных, проводили в свиноводческом хозяйстве. Выбор свиней в качестве тестовых животных был обусловлен тем, что в опыте изучали влияние химизации почвы на показатели ячменя и пшеницы, т.е., базовые корма в рационе свиней.

В хозяйстве Хохольского районов Воронежской области, где преобладал чернозём обыкновенный среднемощный среднегумусовый глинистый, по принципу подбора аналогов были выбраны два поля: неокультуренное (№ 1) и окультуренное (№ 2). При этом, неокультуренное поле в течение последних 12 лет не использовалось и в его почву не вносили удобрения и пестициды. Сопоставимое поле – окультуренное, находилось в постоянной эксплуатации, в предшествующему опыту году, где выращивали кукурузу. Каждое опытное поле разделили на два участка. На участках 1а и 2а был посеян ячмень, а на 1б и 2б – пшеница. При этом подготовительный этап выращивания зерновых не изменяли, т.е., на обоих полях было проведено 2х-кратное дисковое лушение (8–10 см), через 2 недели вспашка (25-27 см) и предпосевная культивация. Семена перед посадкой были подвергнуты сортировке, калибровке и обработке протравителями, а с целью уничтожения сорняков на обоих полях применяли гербициды («АКСИАЛ Кросс» и «Дерби 175»). Помимо указанных агротехнических приемов на окультуренном участке озимой пшеницы перед посевом вносили 38 кг азота, 50,0 кг фосфора и 46,5 кг калия, при посеве – 9,5 кг фосфора, после посева (подкормка) – 49,5 кг азота на гектар. На полях ячменя перед его посевом вносили 73 кг азота, 88,0 кг фосфора и 112 кг калия, при посеве – 9,5 кг фосфора на гектар.

Уборка урожая и подработку зерна проводили в сроки, предусмотренные технологической картой возделывания, а через 2 месяца после его закладки на хранение отбирали пробы для анализа. В Таблице 62 представлены результаты изучения содержания питательных веществ и микроэлементов в образцах зерна.

Показано, что в образцах с окультуренного участка, было выше содержание фосфора в ячмене на 8,7% и в пшенице – на 14,7%, но ниже кальция, соответственно на 11,8 и 27,0%, магния – на 10,4 и 16,7%.

Таблица 62 – Содержание питательных веществ и микроэлементов в кормах

Содержание в кг натурального корма	Ячмень (яровой)		Пшеница (озимая) твердых сортов	
	Неокультуренные поля (n=4)	Окультуренные поля (n=4)	Неокультуренные поля (n=4)	Окультуренные поля (n=4)
Сухое вещество, г	839,50±3,50	840,50±3,34	846,50±4,15	848,00±3,19
Сырой протеин, г	111,80±2,12	114,00±1,10	140,00±2,37	147,50±2,11
Обменная энергия, МДж	9,800±0,505	10,300±0,418	10,10±0,63	10,80±0,68
Сырая клетчатки, г	47,00±0,70	46,20±0,63	27,20±0,65	26,30±0,48
Кальций, г	1,860±0,011	1,640±0,017*	0,850±0,013	0,620±0,011*
Фосфор, г	3,570±0,020	3,880±0,019*	4,150±0,028	4,760±0,022*
Магний, г	1,060± 0,005	0,950±0,008*	1,200±0,008	1,000±0,006*
Цинк, мг	38,80±0,53	54,30±0,39*	41,800±0,824	37,800±0,697*
Медь, мг	4,530±0,024	4,670±0,013*	2,340±0,012	2,250±0,014*
Марганец, мг	13,00±0,68	13,40±0,55	40,80±1,06	41,200±1,102

Примечание: * - $p < 0,05$ - в сравнение с показателями зерна с неокulturенного участка

Выявлено различие реакции на химизацию почвы, так на участке активного внесения удобрений уровень цинка в ячмене увеличился на 39,9%, а меди – на 3,1%, но в пшенице эти величины были снижены на 9,6 и 3,8%. Показатели питательности изучаемых видов зерна, с сопоставимых полей, не имеют достоверного различия, но имеет место выраженная тенденция к увеличению на окультуренных участках уровня сухого вещества, сырого протеина и обменной энергии, и уменьшению сырой клетчатки.

Для оценки влияния на организм животных зерна, полученного с сопоставимых полей, а также для определения возможности нивелирования возможных рисков с помощью премикса «Фитопос», был организован опыт. Объектом исследования были 245 клинически здоровых свиней в возрасте 140 суток (откорм), которые содержались в типовом помещении в станках по 15-17 голов. Они имели свободный доступ к комбикорму и воде (поилки ниппельные). Из числа этих животных были сформированы две опытные группы, которые в течение 60 суток получали комбикорм, в состав которого входили зерновые с неокulturенных (группа № 1, n=60 и группа № 3, n=60) или окультуренных полей (группа № 2, n=65 и группа № 4, n=60). Животные из групп № 1 и № 2

получали комбикорм, состоящий из ячменя (52%), пшеницы (35%), шрота соевого (СП 43,0%, 8,5%) и минерального комплекса (трикальция фосфат, натрия хлорид, 3,5%). Свиньи в группах № 3 и № 4 помимо комбикорма получали фитопос в дозе 0,15 г/кг массы тела животного.

В первый и последний день опыта проводили взвешивание свиней, а у шести голов из каждой группы отбирали пробы крови. Полученные при этом результаты, представлены в Таблице 63, из данных которой видно, что в начале опыта отсутствовали достоверные различия уровня изучаемых показателей в сопоставимых группах.

Таблица 63 – Биохимические показатели крови поросят из группы откорма

Показатели	Группа № 1		Группа № 2	
	1	60	1	60
Кровь цельная				
Железо, мМ/л	4,310±0,027	4,420±0,040	4,330±0,015	4,370±0,052
Медь, мкМ/л	14,800±0,327	16,300±0,219	15,000±0,260	15,000±0,485*
Цинк, мкМ/л	40,90±1,31	42,50±1,75	40,70±1,13	36,00±1,55*
Марганец, мкМ/л	3,00±0,15	3,10±0,21	3,00±0,21	3,00±0,16
Кобальт, мкМ/л	0,770±0,041	0,750±0,036	0,750±0,039	0,710±0,027
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	71,90±1,15	71,50±1,31	72,05±1,09	76,00±1,19*
Мочевина, мМ/л	3,880±0,075	3,970±0,050	3,900±0,062	3,500±0,060*
Креатинин, мкМ/л	142,60±3,70	145,00±4,62	143,00±2,41	176,00±5,27*
ЩФ, Е/л	140,00±10,20	137,50±9,60	140,80±8,11	190,00±5,14*
АсАТ, Е/л	41,80±2,97	43,00±2,72	42,10±2,37	50,30±2,50*
АлАТ, Е/л	37,00±1,90	37,00±1,90	37,50±1,48	53,20±4,74*
Кальций, мМ/л	2,600±0,037	2,570±0,040	2,620±0,029	2,780±0,025*
Фосфор, мМ/л	2,820±0,025	2,800±0,015	2,790±0,030	3,220±0,024*
Глюкоза, мМ/л	3,470±0,115	3,500±0,121	3,450±0,110	3,690±0,175
Липиды общие, г/л	2,910±0,110	2,880±0,105	2,880±0,120	2,790±0,187
Магний, мМ/л	1,030±0,005	1,062±0,011	1,030±0,004	1,000±0,007*
СБЙ, мкМ/л	0,270±0,008	0,270±0,013	0,269±0,008	0,205±0,011
Плазма крови				
МСМ 254, усл. ед.	0,277±0,013	0,280±0,006	0,281±0,018	0,311±0,006*
МДА, нМ/мл	0,680±0,015	0,638±0,012	0,689±0,020	0,726±0,010*

Примечание: - концентрацию МДА определяли при кипячении материала, осажденного из плазмы фосфовольфрамовой кислотой, с тиобарбитуровой кислотой по Коробейниковой Е.Н. (1989); *- $p < 0,05$ в сравнении показателями в группе № 1.

На заключительном этапе опыта было выявлено, что у свиней, получавших зерно с окультуренных участков, выше, чем в группе № 1 уровень общего белка

на 6,3%, креатинина на 21,4%, 38,2%, АсАТ на 17,0%, АлАТ на 43,8%, кальция на 8,2%, фосфора на 15,0%, но меньше - мочевины на 11,8%, магния на 5,4%, меди на 8,0% и цинка на 15,3%. Сочетание повышения общего белка, креатинина и аминотрансфераз указывает на активацию белкового обмена. Однако, не наблюдалось повышения уровня мочевины, которая является конечным продуктом метаболизма белка, и на фоне уровня соотношения азота мочевины и креатинина ниже 20,0, это указывает на наличие у животных в группе № 2 почечной функциональной недостаточности. Коэффициент де Ритиса у этих свиней составил 0,94, в то время как в группе № 1–1,16, что указывает на дисбаланс аминотрансфераз и высокую вероятность наличия холестаза, что подтверждается высокой активностью ЩФ.

Нарушение функций печени и почек негативно отражается на обменных процессах в организме, что проявлялось в накоплении продуктов перекисного окисления липидов (МДА) и молекул средней массы (МСМ), указывающие на развитие синдрома эндогенной интоксикации. При этом следует отметить, что у свиней из группы № 1, отмеченных симптомов нарушения обмена веществ, патологии почек и печени не наблюдалось.

В Таблице 64 представлены результаты анализа крови свиней, которые получали премикс. Выявлено, что в первый день опыта у этих животных отсутствовали достоверные изменения в сравнении с группами № 1 и № 2. Также не было достоверных изменений состава крови свиней, которые получали премикс и комбикорм содержащий зерно с неокультуренных полей. Хотя отмечено, что у них в сравнении с животными из группы № 1 несколько выше был уровень белка, глюкозы и минералов, но ниже - МДА, что указывает более сбалансированный у них обмен веществ.

У животных, которым вводили премикс «Фитопос» и комбикорм с зерном с окультуренных полей, в сравнении с показателями группы № 2 (без премикса) оказалось выше показатели все определяемых микроэлементов, липидов, магния и СБЙ, но ниже АсАТ, АлАТ, МСМ и МДА.

Таблица 64 – Биохимические показатели крови поросят из групп № 3 и № 4, получавшие фитопос

Показатели	Группа № 3		Группа № 4	
День опыта	1	60	1	60
Кровь цельная				
Железо, мМ/л	4,350±0,031	4,480±0,035	4,320±0,037	4,480±0,024
Медь, мкМ/л	14,600±0,203	16,800±0,177	14,600±0,190	16,500±0,280
Цинк, мкМ/л	40,70±1,22	42,80±2,13	40,90±1,20	40,00±1,42
Марганец, мкМ/л	3,00±0,18	3,50±0,14	3,10±0,15	3,60±0,19
Кобальт, мкМ/л	0,760±0,038	0,750±0,040	0,760±0,033	0,730±0,030
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	71,88±1,05	72,70±1,19	71,90±1,12	75,40±1,13
Мочевина, мМ/л	3,860±0,069	3,990±0,053	3,900±0,074	3,800±0,058*
Креатинин, мкМ/л	142,40±3,57	150,50±3,28	142,70±3,05	165,00±3,71**
ЩФ, Е/л	140,00±9,41	140,80±8,16	140,30±8,88	158,00±7,29
АсАТ, Е/л	41,50±1,79	45,00±2,80	42,00±2,00	47,10±2,36
АлАТ, Е/л	37,10±1,78	37,50±1,66	37,50±1,53	38,50±1,93
Кальций, мМ/л	2,600±0,041	2,620±0,032	2,600±0,035	2,740±0,030**
Фосфор, мМ/л	2,810±0,022	1,950±0,020	2,800±0,028	2,000±0,017*
Глюкоза, мМ/л	3,450±0,120	3,600±0,120	3,450±0,108	3,650±0,142
Липиды общие, г/л	2,890±0,100	2,900±0,121	2,900±0,111	2,870±0,115
Магний, мМ/л	1,030±0,006	1,060±0,008	1,030±0,005	1,030±0,008*
СБЙ, мкМ/л	0,272±0,009	0,272±0,008	0,269±0,008	0,276±0,010
Плазма крови				
МСМ 254, усл. ед.	0,281±0,019	0,288±0,011	0,284±0,020	0,293±0,007
МДА, нМ/мл	0,694±0,017	0,625±0,015	0,690±0,021	0,634±0,020

Примечание: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в отношении животных аналогичного возраста из группы № 3

Результаты взвешивания животных показали, что в начале опыта масса тела животных в группах № 1, № 2, № 3 и № 4 составила соответственно $41,5 \pm 0,13$, $41,6 \pm 0,20$, $41,5 \pm 0,15$ и $41,1 \pm 0,13$ кг, но в период наблюдения она увеличилась до $94,6 \pm 0,25$, $86,4 \pm 0,18$, $96,0 \pm 0,17$ и $95,1 \pm 0,21$ кг, т.е. среднесуточный привес составил $885,0 \pm 15,0$, $747,5 \pm 20,3$, $908,3 \pm 17,2$ и $900,0 \pm 14,9$ г. В период опыта, в указанных группах, диагностировали возникновение энтероколита соответственно у 4, 6, 2 и 2 животных, а симптомы патологии органов дыхания у 3, 4, 3 и 3 голов, т.е., общая заболеваемость составила 11,7, 15,4, 8,3 и 8,3%.

На основании проведенных исследований, можно сделать вывод, что интенсификация кормопроизводства методом активной химизации почвы, позволяет получать корма с более высоким, чем с неокультуренных участков, уровнем многих питательных веществ, но их потребление создаёт риск

функциональной перегрузки органов и систем организма, что повышает чувствительность животных к прочим этиологическим факторам.

Указанные риски были учтены при разработке функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум». Проведённый опыт показал, что длительное введение функционального премикса «Фитопос» в малой дозе (0,15 г/кг) не оказывал негативного влияния на организм животных, в частности, отсутствовали признаки мальабсорбции. При этом был выявлен барьерный эффект у разработанного средства, который заключается в том, что токсические вещества, поступающие с кормами, не всасываются в кровь, а фиксируются и выводятся из организма. Помимо этого, подтверждён комплексный детоксицирующий эффект, обусловленный сочетанием адсорбцией токсических веществ в желудочно-кишечном тракте и оптимизации обезвреживающей функции печени, почек и др. органов, обеспечивающих биотрансформацию и элиминацию. Тот факт, что у животных, которые получали корма с окультуренных полей отсутствовали нарушения функций печени и эндогенной интоксикации, указывает на то, что премикс нивелировал действие абиотических факторов, обусловленных химизацией кормопроизводства.

Изучение эффективности применения функционального премикса при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации животных обусловленной техногенными факторами было обусловлено объективной необходимостью современного периода эволюции цивилизации, как отмечают авторы Васильев, А. Н., и соавт (2017), Кадомцева, Е. (2024), является развитие промышленности и инфраструктуры, которые в настоящее время претерпевают технологическую модернизацию, целью которой является не только повышение производительности и снижения себестоимости продукции, но и сокращение вредного влияния на природу. Однако, некоторые используемые при этом пути решения вызывают вопросы. Так, вынос промышленных предприятий за черту крупных поселений может снизить техногенные риски для их жителей, но при этом надо учитывать, что они приближаются к сельскохозяйственным угодьям, что в свою очередь повышает для последних экологические риски. Понимая

объективность подобных решений необходимо учитывать имеющееся и прогнозируемое техногенное влияние на корма и воду, животных и рыб, так как снизив уровень токсикантов от промышленных предприятий они вернуться в составе продуктов по цепочке питания.

С целью изучения характера влияния на состав кормов и состояние здоровья животных, токсикантов техногенного происхождения, мы провели опыт, в рамках которого, изучили сначала состав кормовых растений, выращенных на разном удалении от автомагистрали, а затем исследовали биохимический профиль крови животных и нозологическую структуру их заболеваемости.

Исследование по изучению эффективности функционального премикса при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации крупного рогатого скота обусловленной загрязнением окружающей среды автотранспортом было проведено в хозяйстве Воронежской области специализирующемся на производстве говядины. Объектом исследования были почва и трава пастбищ, на которых выпасали молодняк крупного рогатого скота абердин-ангусской породы. Дифференциальным фактором было удаление сопоставимых пастбищ от автомагистрали «М-4 Дон», имеющая наиболее высокий трафик в России. Так, в период проведения опыта, интенсивность движения на данном объекте была в пределах 40,8-43,5 тыс автомобилей в сутки. До начала опыта, 420 телят после их отъёма от матерей, в возрасте 5,5-6 месяцев, в течение 30 дней содержались в фидлотах, где они получали рацион, в состав которого входили: солома пшеничная - 2,5 кг, ячмень - 1,5 кг, пшеница - 1,0 кг, шрот подсолнечный - 0,5 кг, трикальцияфосфат - 40 г и кормовая соль (NaCl) - 25 г. Затем эти животные были переведены на два пастбища, одно из которых находилось на расстоянии от 25 до 70 м от полотна автомагистрали М-4 (группы № 1, n=120; группа № 3, n=150 голов), а второе - 2,5-3,0 км (группа № 2, n=150 голов). Суточный рацион телят состоял из травы естественных злаково-разнотравного пастбища (потребление 7,2-8,5 кг) и кормовой соли, в виде брикетов-лизунцов. 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, результаты исследования которых представлены в Таблице 65.

Таблица 65 – Изучение содержания химических веществ в почве и растениях

Показатели	Почва, n=9	Трава злаково-разнотравного пастбища, n=12
Удаление от полотна автомагистрали – 25-70 м		
Свинец, мг/кг	4,500±0,025	3,070±0,008
Цинк, мг/кг	4,250±0,010	23,00±0,50
Медь, мг/кг	1,000±0,025	4,820±0,180
Марганец, мг/кг	16,90±1,00	80,30±2,50
Кадмий, мг/кг	0,450±0,008	0,250±0,015
Удаление от полотна автомагистрали – 2,5 км		
Свинец, мг/кг	1,270±0,013*	1,960±0,016*
Цинк, мг/кг	2,110±0,014*	19,90±1,00*
Медь, мг/кг	0,480±0,016*	5,050±0,120
Марганец, мг/кг	13,500±0,865*	78,50±1,80
Кадмий, мг/кг	0,180±0,005*	0,180±0,009*

Примечание: *- $p < 0,05$ в отношении участка близко (25-70 м) расположенного от автомагистрали.

В таблице изложены показатели содержания минеральных веществ в почве и растениях.

Полученные результаты показали, что, в почве пастбища, расположенного вблизи автомагистрали, повышено содержание свинца, кадмия, цинка, меди и марганца значительно выше, чем у группы № 2. Так, содержание свинца в группе №2, составляет лишь 28,2% от содержания аналогичного элемента в группе № 1, кадмия во группе № 2 меньше на 60%, цинка на 50,3%, марганца на 20,1%, по сравнению с группой № 1.

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.

Статистический анализ состава крови показал, что в начале опыта отсутствовали существенные межгрупповые различия определяемых показателей

(таблица 66). Однако, в дальнейшем, произошёл ряд их изменений. Так на 60-день опыта у телят, находящихся на «ближнем» пастбище (25-70 м от автомагистрали) в сравнении с животными из группы № 2, оказался ниже уровень белка на 5,7%, мочевины на 31,7%, ГГТФ на 16,6%, кальция на 8,9%, липидов на 19,6%, кобальта на 19,2%, железа на 9,1%, витаминов Е и А, соответственно на 21,7 и 18,1%. А величины были выше: АсАТ (на 21,9%), креатинина (на 25,5%), марганца (на 44,8%) и меди (на 16,7%). Отмеченное, указывает на повышенную функциональную нагрузку на печень у телят, находящихся на «ближнем» пастбище (группа № 1) и появлении признаков синдрома цитолиза гепатоцитов, на что указывает повышенная активность АсАТ и нарушение его отношения с АлАТ (коэффициент де Ритиса в группе № 1 - 4,4, в группе № 2 - 2,8). Соотношение азота мочевины и креатинина составило 19,4%, что ниже минимального диапазона нормы (20,0) и даёт основание предположить малую почечную недостаточность.

Тенденция к уменьшению белка, мочевины и липидов свидетельствует о наличии нарушений обмена веществ, одной из причин которого может быть синдром эндогенной интоксикации, на который указывают превышение нормы величин МСМ 237 на 42,0% (норма < 1,0 усл ед), МСМ 254 нм на 17,0% (норма < 0,3 усл ед) и ССЭ на 10,4% (норма < 38,5%). Помимо этого, пониженный объём эритроцитов (13,5%), уровень гематокрита (на 9,2%), гемоглобина (на 11,9%) и его содержания в эритроцитах (МСН, на 15,9%) давал основание для констатации микроцитарной гипохромной анемии.

Отмеченные изменения содержания в крови марганца и меди, вероятно, обусловлено повышенным содержанием их в почве и растениях, но пока трудно объяснить почему содержание цинка в крови ниже, хотя в кормах достоверно выше. Возможно, это связано с повышенной потребностью организма животных, находящихся в экологонеблагополучной зоне.

Таблица 66 – Показателей крови молодняка крупного рогатого скота на 1 и 60 день опыта

Показатели	Дни опыта	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Сыворотка крови				
Общий белок, г/л	1	71,50±1,00	71,00±0,80	71,30±1,12
	60	72,10±1,15	76,50±1,28	74,80±0,99
Мочевина, мм/л	1	3,380±0,076	3,41±0,110	3,360±0,094
	60	2,390±0,106	3,50±0,260	3,380±0,115
Креатинин, мкМ/л	1	95,80±2,13	98,10±2,50	93,40±4,53
	60	123,00±3,20	98,00±1,11	98,00±2,25
Глюкоза, мм/л	1	2,52±0,204	2,480±0,107	2,500±0,131
	60	2,56±0,185	2,490±0,119	2,560±0,211
АсАТ, Е/л	1	55,80±3,14	57,00±3,03	55,80±2,81
	60	83,50±4,84	68,50±2,07	66,60±2,17
АлАТ, Е/л	1	22,00±1,07	20,60±1,16	22,20±1,29
	60	19,00±1,15	24,00±0,98	23,50±0,86
ГГТФ, Е/л	1	13,20±0,63	12,80±0,58	13,50±0,84
	60	11,50±0,79	13,80±0,65	13,40±0,70
ЩФ, Е/л	1	158,00±2,71	160,00±3,02	155,50±2,87
	60	179,00±7,22	168,90±5,13	165,50±3,80
Кальций, мм/л	1	2,330±0,089	2,270±0,103	2,310±0,114
	60	2,240±0,130	2,460±0,117	2,500±0,111
Фосфор, мм/л	1	1,990±0,031	2,000±0,103	1,960±0,040
	60	2,130±0,042	2,000±0,038	1,970±0,024
Липиды общие, г/л	1	2,740±0,046	2,760±0,051	2,700±0,048
	60	2,130±0,063	2,650±0,049	2,700±0,044
Магний, мм/л	1	0,690±0,009	0,711±0,019	0,699±0,018
	60	0,703±0,007	0,810±0,004	0,822±0,010
Холестерин, мм/л	1	1,130±0,051	1,170±0,039	1,140±0,042
	60	1,080±0,060	1,960±0,085	2,000±0,033
Триглицериды, мм/л	1	0,240±0,020	0,200±0,018	0,240±0,021
	60	0,300±0,015	0,260±0,012	0,300±0,014*
Витамин Е, мкМ/л	1	10,00±0,24	10,60±0,31	9,80±0,53
	60	9,00±0,14	11,50±0,30	10,60±0,24*
Витамин А, мкМ/л	1	1,03±0,043	1,000±0,011	1,080±0,036
	60	1,04±0,051	1,270±0,030	1,200±0,023*
Каротин, мкМ/л	1	7,90±0,29	8,00±0,27	7,70±0,13
	60	8,80±0,31	9,50±0,31	9,90±0,25
МСМ 237, усл. ед.	1	0,798±0,101	0,812±0,062	0,820±0,050
	60	1,420±0,027	0,875±0,015	0,889±0,024
МСМ 254, усл. ед.	1	0,274±0,017	0,280±0,023	0,264±0,101
	60	0,351±0,017*	0,265±0,008	2,800±0,013*
ССЭ, %	1	38,20±0,65	38,00±0,47	37,70±0,50
	60	42,50±0,60	37,50±0,90	38,10±0,62
Цельная кровь				
Марганец, мкМ/л	1	2,820±0,240	2,850±0,173	2,850±0,201
	60	3,910±0,127	2,700±0,080	2,950±0,076*

Продолжение таблицы 66

Кобальт, мкМ/л	1	0,500±0,015	0,480±0,013	0,490±0,010
	60	0,420±0,005	0,520±0,007	0,450±0,008*
Медь, мкМ/л	1	16,40±0,53	16,60±0,59	16,10±0,48
	60	19,60±0,64	16,80±0,53	17,80±0,42
Железо, мМ/л	1	4,200±0,140	4,190±0,106	4,190±0,131
	60	4,100±0,163	4,510±0,149	4,460±0,106
Цинк, мкМ/л	1	40,00±1,13	39,80±1,30	40,30±1,25
	60	38,90±1,07	43,70±1,12	42,00±0,99
Эритроциты, *10 ¹² /л	1	6,430±0,300	6,510±0,187	6,440±0,271
	60	6,500±0,255	6,200±0,370	6,250±0,264
Гемоглобин, г/л	1	110,00±1,87	111,10±2,00	110,60±2,04
	60	99,50±2,50	113,00±3,30	110,30±2,17
Гематокрит, %	1	30,00±0,73	29,80±0,53	30,10±0,56
	60	29,50±0,95	32,50±0,46	30,80±0,39*
МСН, пг	1	17,1	17,1	17,2
	60	15,3	18,2	17,5
МСНС, г/л	1	366,6	372,8	364,4
	60	337,3	347,7	358,1
MCV, мкм ³	1	46,6	45,8	46,7
	60	45,3	52,4	49,3

*- $p < 0,05$ в отношении животных аналогичного дня опыта, находящихся на удаленном пастбище (группа № 2)

Результаты анализа состава крови от телят, которые находились вблизи магистрали, но получали премикс фитопос-рум показали отсутствие достоверных отличий от параметров животных выпасающихся на удаленных пастбищах. Однако, имеется тенденция к повышению меди и марганца.

Далее приведена Таблица 67, оценки результатов анализа рубцового содержимого. Полученные результаты показали, что в начале опыта отсутствовали различия изучаемых показателей в сопоставимых группах, т.е., у них отсутствовали признаки анемии, нарушения обмена веществ, функций печени и почек.

На заключительном этапе наблюдения также не выявлено отличия по цвету и запаху и консистенции содержимого рубца. Оно было коричнево-зелёного цвета, имело специфический рубцовый запах и слабовязкую консистенцию. Однако пробы, полученные от животных из неблагополучной зоны (группы № 1) имело слизистую консистенцию. Помимо этого, скорость формирования осадка (седиментации), в образцах проб от этих телят, оказалась выше, чем в группе № 2

на 13,6%, МСМ – в 2,2 раза (норма < 2,0 усл. ед.), ниже были величины рН на 6,3%, число инфузорий и бактерий соответственно на 59,5 и 13,9%.

Таблица 67 – Результаты анализа рубцового содержимого у крупного рогатого скота в 1 и на 60 день опыта

Показатели	Дни опыта	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Седиментация, минут	1	8,7±0,95	8,6±1,10	8,7±1,00
	60	10,0±2,50*	8,8±1,85	8,6±1,29
Количество инфузорий, тыс/мл	1	275,2±5,16	270,9±7,00	273,4±6,13
	60	115,3±5,20*	285,0±7,80	278,8±8,30
Количество бактерий, млрд/мл	1	11,9±0,83	11,5±0,75	11,9±1,03
	60	9,3±0,86*	10,8±0,92	10,5±0,76
рН, ед	1	6,17±0,034	6,13±0,048	6,20±0,040
	60	5,70±0,055*	6,08±0,041	6,12±0,027
МСМ 237, усл. ед.	1	1,106±0,050	0,989±0,065	1,006±0,059
	60	2,185±0,018*	0,989±0,025	1,600±0,049*

*- $p < 0,05$ в отношении животных аналогичного дня опыта, находящихся на удаленном пастбище (группа № 2)

У телят из группы № 3 на 60-й день опыта не отмечено достоверных изменений в составе рубцового содержимого. Их показатели идентичны таковым у животных, находящихся на «дальних» пастбищах, т.е. у них отсутствовали признаки закисления и дефаунизации содержимого рубца.

Клиническое состояние животных, в начале опыт, не имело существенных различий в сопоставимых группах. Однако, в дальнейшем ситуация так же изменилась. Результаты диспансеризации животных из групп № 1, № 2 и № 3 представлены в Таблице 68, из данных которой видно, что расположение фидлота от автомагистрали имеет большое значение.

Общая заболеваемость телят из группы № 2 составила 13,4%, в то время у животных, находящихся на минимально удалённом о трассы пастбище – 47,5%, но введение этим животным премикса «Фитопос-рум» (группа № 3), позволило снизить данный показатель до 28,0%. Также нами были выявлены межгрупповые различия в структуре заболеваемости.

Таблица 68 – Заболеваемость молодняка крупного рогатого скота, находящегося на разном удалении от полотна автомагистрали

Показатели	Группа № 1, (25-70 м)	Группа № 2, (2,5-3,0 км)	Группа № 3 (2,5-3,0 км)
Всего, голов	120	150	150
Клинически здоровые, голов	63	130	108
Больные, всего:	57	20	42
в т.ч. с диагнозом			
Дисфункции рубца (ацидоз, смещение рубца и др.)	7	-	-
Респираторные болезни (бронхит, пневмония)	-	9	13
Энтероколит	3	-	-
Болезни кожи (экзема, дерматит с алопецией)	3	-	-
Патология обмена веществ (остеопатии, отставание в росте более 10%, извращение аппетита и др.)	10	4	8
Сочетание патологий: патология обмена веществ и болезни ЖКТ	13	5	9
Патология обмена веществ и респираторные болезни	22	2	12

Среди больных в благополучной зоне (группа № 2) чаще встречаются коморбидные патологии (60,3% от больных), при этом преобладало сочетание пневмонии и нарушение обмена веществ (37,9%), а реже 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%).

Среди животных, которые также находились в зоне влияния автомагистрали, но получали премикс фитопос-рум также преобладают коморбидный профиль у больных (50,0%), а из числа монопатий чаще встречаются респираторные болезни (30,9%). В структуре заболеваемости телят, находящихся на удаленных пастбищах (группа № 2) преобладают заболевания органов дыхания (45,0%), а полипатии встречаются реже (35,0%).

Таким образом, абиогенные факторы, обусловленные автотранспортом, оказывают негативное влияние на состав почвы и растений, выраженность которого зависит от их удаленности от полотна дороги и интенсивности движения автотранспорта. Происходящие при этом изменения состава растений и

накопление в них токсических веществ, негативно отражаются на здоровье животных (при их потреблении). При этом, помимо специфических изменений, вызванных определёнными группами экзотоксинов (кадмий, свинец и др.), наблюдаются: дисбаланс минерального обмена, депрессия работы печени и почек с последующим нарушением обмена веществ, торможением роста и снижением резистентности. Применение предложенного нами функционального премикса «Фитопос-рум», в течении длительного времени, даже в малых дозах нивелирует основные процессы экзотоксикоза, снижает заболеваемость животных, ускоряет их роста и развитие.

Исследование по изучению эффективности применения функционального премикса при постоянной (фоновой) экзогенной интоксикации рыб обусловленной загрязнением окружающей среды автотранспортом обусловлено особенностью интоксикаций рыб заключается в том, что техногенные абиотические факторы могут не только поражать корма, но и среду обитания рыб, т.е. воду. Исследования по изучению влияния качества воды на состояние здоровья рыбы, проводили в осенний период в условиях прудовых хозяйствах Ленинградской области. Дифференциальным фактором организации опыта было разное удаление пруда от стационарного источника химического загрязнения. При этом отбор образцов воды осуществляли согласно ГОСТ Р 70282-2022 «Охрана окружающей среды. Поверхностные и подземные воды. Общие требования к отбору проб льда и атмосферных осадков», исследовали в соответствии по ГОСТ Р 57162-2016 «Вода. Определение содержание элементов методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической автоматизацией», а интерпритировали полученные результаты в соответствии с «Нормативами качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения» (Приложение к приказу Минсельхоза России от 13 декабря 2016 г. № 552). Анализ результатов проводили в сравнительном аспекте, сравнивая показатели воды и рыбы в сопоставимых водоемах. Рыбоводческие пруды были расположены на разном удалении от источников загрязнения окружающей среды. Пруд № 1 (группа № 1) находился на расстоянии 50 м от полотна крупной автомагистрали и

50 м от завода и 30 м от завода по производству бетона. Второй пруд (группа № 2) был расположен в лесистой зоне, на удалении от указанных объектов 15 км от сельскохозяйственных и промышленных предприятий. Данные по анализу воды водоема представлены в Таблице 69. Оба пруда имеют аналогичные параметры. Это водоёмы комплексного использования, общей площадью 18-20 га с зоной нагула (глубина до 2 м) 8-8,5 га и поверхностной растительностью 1,0-1,5 га.

Таблица 69 – Показатели воды водоема в исследуемый период

Содержание, мг/л	Благоприятные Параметры	Не благоприятные параметры	Оптимальные параметры
Температура, °С	17,0	17,2	
Прозрачность, см	74	62	75-100
рН, ед	7,7	7,9	7,0-8,5
Сапрофиты, тыс/мл	3,0	5,2	≤ 5,0
Содержание кислорода, г/м ³	9,4	8,0	< 6,0
Окисляемость перманганатная, гО/м ³	8,5	8,7	≤ 15,0

В прудах разводился чешуйчатый (обыкновенный, 65%) и зеркальный (35%) карп. Посадка осуществлялась сеголетками осенью предыдущего года, количество экземпляров (плотность) 1500 штук на гектар. В таблице 69 отражены показатели воды, взятой из прудов исследуемого комплекса.

Анализ содержания тяжелых металлов (Cd, Mn, Pb, Zn, Co) в органах и тканях рыб проводили согласно ГОСТам 30178-96, 33425-2015 и 55484-2013. Также определяли массу тела, количество мышечной ткани рыбы, в пересчете на сухое вещество. Помимо этого, проводили осмотр и вскрытие 100 особей рыбы с массой тела 850-1000 г., для исследования на наличие заболеваний и патологий. Результаты исследования карпа, из прудов, расположенных вблизи источников техногенного загрязнения (группы № 1 и 3) и удалённых от них (группа № 2) представлены в таблице. При этом, в группе № 3, помимо специализированного комбикорма, в течении 60 дней, рыбы получали функциональный премикс «Фитопос» в дозе 0,1 г/кг массы тела. Исследования рыбы проводили однократно в конце опыта (60 дней).

Таблица 70 – Результаты химического анализа воды водоема

Содержание, мг/л	Группа № 1 Группы № 3	Группа № 2	Оптимальные параметры
Свинец	0,0270±0,0013	<0,0020	<0,03
Кадмий	0,0080±0,0008	<0,0001	<0,001
Цинк	0,580±0,025	0,0120±0,0010	<5,0
Марганец	0,1200±0,0031	0,0350±0,0017	<0,1
Кобальт	0,0580±0,0015	<0,0020	<0,1

Результаты исследования воды (Таблица 70) показали, что в прудах, расположенных вблизи источников техногенного загрязнения, выше содержание свинца, кадмия, цинка, марганца и кобальта. При этом уровень цинка и марганца в них превышает допустимый уровень.

Химический анализ тканей рыб показал (Таблица 71), что большинство показателей не превышают допустимый уровень, исключение составил уровень цинка. Однако, сравнительный анализ позволил выявить, что в рыбе из группы № 1 выше, чем в особях из групп № 2 и № 3 содержание свинца соответственно в 6,5 раза и на 23,1%, кадмия в 9 и 6 раз, цинка в 2 раза и на 67,5%, марганца в 8,0 и 4,3 раз, кобальта в 6,2 и 2,2 раза.

Таблица 71 – Содержание химических элементов в мышечной ткани рыбы в пересчете на сухое вещество (мг/кг СВ)

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Оптимальные параметры
Свинец	0,0650±0,0014	0,010±0,003	0,0500±0,0011	<1,0
Кадмий	0,0090±0,0006	0,0010±0,0006	0,0060±0,0005	<0,2
Цинк	51,60±1,65	25,80±1,08	30,80±0,86	40,0
Марганец	7,05±0,61	0,880±0,024	3,75±0,53	10,0
Кобальт	0,310±0,050	0,050±0,003	0,140±0,016	0,5

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями рыбы из группы № 2 (удаленный водоём).

Результаты осмотра и исследования тушек рыб показали, что общая заболеваемость в группе № 1 составила 38,0, № 2 - 15,0 и № 3 - 20,0%. При этом, наиболее часто встречались патологии коморбидного характера, а именно сочетание воспаления ЖКТ и паразитарных болезней. Из паразитарных болезней наиболее часто встречается филометроидоз или ботриоцефалез (Таблица 72).

Таблица 72 – Результаты осмотра и вскрытия рыбы

Показатели	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Здоровые, голов	62	85	80
Больные, голов	38	15	20
В т.ч. с диагнозом (голов):			
Паразитарные болезни (Филометраидоз или ботриоцефалез)	9	-	3
Воспаление плавательного пузыря	4	-	2
Воспаление ЖКТ	-	3	3
Дистрофия печени	3	-	3
Бактериальная жаберная гниль	3	-	-
Сочетание: Воспаление ЖКТ и паразитарных болезней	10	5	7
Дистрофии печени и паразитарных болезней	4	7	2
Дистрофии печени и бактериальной жаберной гнили	5	-	-

При неблагоприятных условиях, максимально приближенных к потенциально загрязненным объектам, число установленных паразитарных заболеваний составило 23,7%, совместно с заболеваниями ЖКТ (26,3%), дистрофии печени встречаются как в сочетании с паразитарными заболеваниями, так и отдельно. Так, в группе с благоприятными условиями таких заболеваний установлено не было, только при сочетании с другими (46,7%). Применение функционального премикса «Фитопос» существенно изменило структуру заболеваемости рыб, находящейся в неблагополучных (по экологическим параметрам) прудах. Так среди особей из группы № 3, в сравнении с показателями группы № 1, в 2 раза ниже заболеваемость плавательного пузыря, в 3 раза филометраидозом (или ботриоцефалезом), не были выявлены случаи бактериальных инфекций. Помимо этого, снизилось число больных особей с коморбидным профилем патологии, в частности сочетания паразитарных болезней с поражением желудочнокишечного тракта и печени.

Таким образом, длительное применение премикса «Фитопос» в дозе 0,1 г/кг массы тела, не оказывает вредное влияние на организм рыб, нивелирует влияние абиотических факторов, обусловленных техногенным загрязнением среды обитания рыбы. При этом, в результате снижения уровня интоксикации повышается общая резистентность организма рыб, что проявилось в уменьшении

уровня заболеваемости. Помимо отмеченного, на фоне применения изучаемого премикса снижается содержание токсических элементов в тканях рыб, что повышает уровень безопасности соответствующих продуктов питания.

2.2.12 Изучение влияния функциональных премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум» на безопасность и технологические свойства продукции животноводства

Обоснованием изучения влияния разработанных премиксов на качество животноводческой продукции является выявленное их благоприятное влияние на организм продуктивных животных, что даёт основание предположить изменение свойств мяса.

Исследования по изучению влияния функционального премикса «Фитопос» на показатели мяса свиней проводили в условиях промышленного комплекса, специализирующегося на производстве свинины, провели опыт, объектом которого были откормочные животные промышленного гибрида, сформированного из трехпородной матки (крупная белая, ландрас и йоркшир) и хряка (дюрок). Откорм свиней в хозяйстве проводят до достижения ими массы тела 100-105 кг, в это время животные содержатся по 18-25 голов в групповых станках и получают жидкие кормосмеси, приготовленные на основе специализированного комбикорма, состоящие из кукурузы, ячменя, отрубей пшеничных, шрота подсолнечного, шрота рапсового, рыбной муки, дрожжей кормовых, мела, фосфата обезфторенного, соли и премикс (обменная энергия 12,2 кДж, сырой протеин – 16,5%). Из числа клинически здоровых свиней (боровки), в возрасте 165-170 суток, за 3 недели до сдачи, сформировали три опытные группы по 10 голов в каждой: № 1 (контроль) - получали специализированный комбикорм, а в группах № 2 и № 3, помимо этого вводили функциональный премикс «Фитопос» в дозе 0,25 г/кг массы тела в течение соответственно 2 (группа № 2) и 3 (группа № 3) недель до снятия с откорма. Животные находились под постоянным наблюдением, но в первый (день начала введения фитопос) и

последний (день сдачи) день опыта, у 10 голов отбирали пробы крови для оценки уровня МДА и МСМ на длине волны 254 нм. В день сдачи свиней перевозили на мясокомбинат, где после 9-12 часовой голодной выдержки их убивали. У пяти туш, из каждой группы через 1 час (до охлаждения) и 24 часа (после охлаждения) после убоя, отбирали пробы для лабораторного анализа. При этом определяли массовую долю влаги, жира и белка (ГОСТ Р 51447-92 ИСО 3100-1-94, ГОСТ Р 51479-99 ИСО1442-97, ГОСТ 23042-86, ГОСТ 25011-81), pH (ГОСТ Р51478-99 ИСО 2917-74) и влагоудерживающей способности (ВУС) в процентах к общей влаге (по Антиповой, Л. В., 2001).

Результаты клинического наблюдения показали, что все животные в период опыта оставались клинически здоровыми. Анализ крови представлен в Таблице 73, из которой видно, что в начале опыта нет межгрупповых различий содержания малонового диальдегида и молекул средней массы. У животных из контроля указанные показатели существенно не изменились. В сопоставимых группах после введения фитопос, в течении соответственно 14 (группа № 2) и 21 (группа № 3) дня отмечено уменьшение МСМ на 8,5 и 9,5%, МДА на 13,4 и 15,2%.

Таблица 73 – Показатели крови свиней за исследуемый период

Показатели	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3	
	21	0 (сдача)	14	0 (сдача)	21	0 (сдача)
Дни до сдачи						
МСМ, усл ед	0,303±0,014	0,304±0,010	0,306±0,013	0,280±0,017*	0,304±0,015	0,275±0,011*
МДА, мМ/л	1,25±0,032	1,28±0,025	1,27±0,028	1,10±0,020*	1,25±0,030	1,06±0,037*

Примечание: *- $p < 0,05$ в отношении показателей животных аналогичного дня опыта из группы № 1

Таким образом, введение фитопос за 2-3 недели до сдачи, достоверно снижало уровень маркеров эндогенной интоксикации в крови свиней. При этом следует отметить, что увеличение длительности курса с 14 до 21 дня не вызвало достоверного различия изменения МСМ и МДА на заключительном этапе наблюдения, поэтому для клинически здоровых животных, вероятно достаточно курса 14 дней, но для животных со скрытыми патологиями, требуется более длительный период назначения функционального премикса.

Результаты лабораторного исследования мяса представлены в Таблице 74, из данных которой видно, что массовая доля влаги, жира и белка не имеет существенного различия в тушах животных из сопоставимых групп, также не выявлено достоверного их изменения в течение 24 часов после убоя.

Таблица 74 – Показатели химического состава и технологических свойств мяса

Показатели	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3	
	1	24	1	24	1	24
Время после убоя, час						
Массовая доля влаги, %	71,60±0,25	71,40±0,13	71,60±0,19	71,5±00,15	71,50±0,25	71,40±0,19
Массовая доля жира, %	3,30±0,10	3,30±0,08	3,20±0,16	3,20±0,08	3,30±0,15	3,30±0,17
Массовая доля белка, %	25,10±0,60	25,10±0,42	25,10±0,55	25,10±0,48	25,20±0,47	25,20±0,35
рН, ед	6,030±0,011	5,750±0,090	6,050±0,006	5,820±0,008*	6,060±0,005	5,840±0,013*
ВУС	55,50±0,83	53,20±0,69	55,70±0,52	54,50±0,57	55,80±0,45	54,70±0,50*

Примечание: * $p < 0,05$ в отношении показателей проб мяса аналогичного времени после убоя животных из группы № 1

Величина рН через 1 час после убоя в группах № 2 и № 3 оказались выше, чем в контроле, соответственно на 0,02 и 0,03 ед, ВУС на 0,2 и 0,3%. В течение последующих 24 часов, величина рН мяса в тушах из контроля, снизилась на 0,28 ед, из группы № 2 - на 0,23 ед и № 3 – на 0,22 ед, ВУС соответственно на 2,3, 1,2 и 1,1%.

Таким образом, применение функционального премикса «Фитопос», свиньям в течение 2-3 недель перед сдачей, не оказало влияние на химический состав мяса, но улучшило его технологические свойства, в частности снизило показатели рН и влагоудерживающей способности в пробах, взятых после убоя, а также уменьшило спад этих показателей в течении 24 часов охлаждения.

2.2.13 Экономическая эффективность применения функциональных премиксов в животноводстве

В предыдущих разделах была показана актуальность и прогрессирующее решение проблемы интоксикации животных, также была определена перспективность направления её решения с использованием сочетания деконтаминации желудочно-кишечного тракта и активации естественных механизмов детоксикации. Были разработаны функциональные премиксы, показана многогранность их применения и перспективность внедрения во многих отраслях животноводства. Однако конкурентность на рынке фармакологических средств и кормовых добавок зависит от доступности разработанных средств для потребителя, что в свою очередь определяется экономической эффективностью их применения. Очевидно, в каждой отрасли животноводства будут свои особенности экономических результатов применения фитопос и фитопос-рум, выраженность которых зависит от стоимости животных, продукции и др. параметров, что имеет существенные региональные различия. Поэтому, углубленную оценку экономической эффективности применения разработанных премиксов, мы провели на всех этапах технологического цикла, что позволило провести анализ целесообразности всех вариантов использования, в частности, с профилактической и терапевтической целью, а также для корректировки качества продукции. В качестве тестовой отрасли выбрали производство говядины, технологический цикл которой наиболее длительный, поэтому сравнительно большое количество абиотических факторов, соответственно и широкий спектр вариантов применения премиксов. Поэтому, получив достоверную экономическую эффективность на тестовой отрасли очевидно её наличие и при применее другим животным.

Задачей опыта было изучение экономической эффективности применения фитопос-рум в периоды доращивания и откорма молодняку крупного рогатого скота для профилактики нарушений обмена веществ и в качестве средства детоксикации при лечении больных.

В условиях предприятия, специализирующегося на доращивании и откорме молодняка крупного рогатого скота, закупаемого в хозяйствах поставщиках провели опыт, в рамках которого в течении 6 месяцев от завоза в хозяйство, вели учет уровня и структуры заболеваемости. За указанный срок было закуплено 1680 голов клинически здоровых телят в возрасте от 20 до 35 дней, которые размещались в период карантина (30 суток) и 30 дней после в групповых в групповых клетках по 8-10 голов, где рацион их содержал ЗЦМ, комбикорм («Престартер»), зерно крупного помола (ячмень, пшеница, овес), сено разнотравное луговое и вода. Затем животных переводили в другое помещение в котором они содержались в клетках по 18-20 голов и имели свободный доступ к воде. Рацион телят в возрасте до 6 месяцев их состоял из концентратов (отруби пшеничные, жмых подсолнечный, крупный помол ячменя, пшеницы), сена кострцевого и силоса кукурузного. Помимо отмеченных кормов животные в возрасте до 4 месяцев получали комбикорм («Стартер») и дикальция фосфат, а в период от 4 до 6 месяцев – соль (натрия хлорид), трикальция фосфат и премикс «ПКК 62-1». В период доращивания (6-15 месяцев) молодняк получал монокорм состоящий из силоса кукурузного, концентратов (отруби пшеничные, жмых подсолнечный, мочевины, крупный помол ячменя и пшеницы, премикс «ПКК-63-1»), сена кострцевого, трикальция фосфата и соли кормовой. В возрасте от 15 до 19 месяцев (откорм) монокорм состоял из соломы пшеничной, силоса кукурузного, дробины пивной (свежей), концентратов (отруби пшеничные, мочевины, крупный помол ячменя и пшеницы, премикс «ПКК-63-2»), трикальция фосфата и соли кормовой. Схема профилактики болезней телят включала в себя применение ряда средств в соответствии с наставлением:

- 1 день нахождения в карантинном помещении:

Назначали кокцидиостатик (толтразурил, однократно),

- 2, 3 и 4 день:

- тетрациклин (внутрь, с кормом).

- 6 и 15 день:

- Седимин ;

- Поливалентная сыворотка «9-ти валентная»,
 - 22 и 45 день:
- вакцина «Комбовак-Р»,
 - 120 дней:
- вакцина «Комбовак-Р».

Помимо этого, в хозяйстве проводили мероприятия по профилактике особоопасных инфекций (сибирская язва, эмкар, бешенство).

В день поступления телят на предприятие их разделили на две группы по 840 голов. При этом использовали метод случайной выборки направляя одно животное в группу № 1 (контроль), но следующее – в группу № 2 (опыт). Животные из группы контроля выращивались, доращивались и откармливались в соответствии с указанной выше технологией. В опытной группе, в течение всего технологического цикла, в рацион вводили фитопос-рум по 0,1 г/кг массы тела, но в течение 10 дней всем больным животным (от дня начала курса лечения) назначали в дозе 0,2 г/кг, а 14 день до здачи (снятие с откорма) премикс вводили в дозе 0,15 г/кг.

В Таблице 75 представлены данные об интенсивности роста животных и случаях их выбытия. Введение премикса также положительно отразилось на интенсивности роста. Так, валовый прирост всех животных в группе в контроле оказался на 21,0% ниже, чем в опытной к группе. При этом, наиболее выраженный ростостимулирующий эффект премикса отмечен в возрасте 15-19 и 1,5-6,0 месяцев, соответственно 15,0 и 14,2%. Минимальное его влияние на прирост наблюдалось в период от 6,0 до 15 месяцев (3,5%), хотя в данном возрасте отмечен наиболее выраженный «сберегающий» эффект – выбытие в опытной группе оказалось на 76,5% ниже, чем в контроле. За весь период наблюдения в группе контроля выбыло 40 голов, а в сопоставимой группе на 70,0% меньше (12 голов).

Таблица 75 – Интенсивность роста крупного рогатого скота в периоды выращивания (до 6 месяцев), доращивания (от 6 до 15 месяцев) и откорма (15-19 месяцев)

Показатели/ Группа животных	Возраст 1,5-6 месяцев		Возраст 6-15 месяцев		Возраст 15-19 месяцев	
	1	2	1	2	1	2
Длительность периода, сут.	135		270		120	
Количество животных, начало периода, голов	840	840	817	832	800	828
Количество животных, окончание периода, голов	817	832	800	828	795	827
Выбытие за период, голов	23	8	17	4	0	0
Масса тела, начало периода, кг	75,10±0,80	75,00±0,73	164,20±5,08	174,90±5,11	385,60±7,0	442,20±5,17
Масса тела, конец периода, кг	164,20±5,08	174,90±5,11	385,60±6,00	439,50±5,90	491,20±6,20	559,00±4,80
Среднесуточный привес, г/сут	660,00±7,15	740,00±4,80	820,00±7,18	990,00±7,50	880,00±6,30	973,30±6,50
Валовой прирост, кг/голову	89,10±0,54	99,90±1,00	221,40±3,85	267,30±2,00	105,60±2,00	116,80±1,90
Валовой прирост в группе по периодам, кг	72794,7	83116,8	213840,0	221324,4	83952,0	96593,6
Валовой прирост массы тела за техцикл, кг/голову (кг/группа)	-				416,1 (330799,5)	484,0 (400268,0)

Отмеченные ростостимулирующий и сберегающий эффекты имеют важное экономическое значение, поэтому полученные показатели использовали в дальнейшем при расчете эффективности применения разработанного средства.

Животные находились под постоянным наблюдением с ежедневной оценкой клинического состояния животных. При выявлении симптомов патологии, больных животных подвергали комплексному обследованию с уточнением диагноза, причин возникновения и тяжести течения болезни, с последующим назначением соответствующего курса лечения и оценки его эффективности. Анализ структуры заболеваемости показал, что у всех больных (группа № 1 и группа № 2) преобладали энтериты (энтероколиты), бронхопневмония, пневмоэнтериты и тимпания рубца, которые в период выращивания (до 6 месяцев) диагностировали соответственно у 80, 127, 119 и 37

голов. В период доращивания (6-15 месяцев) констатировали бронхопневмонию у 176 голов, тимпанию рубца – у 25 голов и энтерит (энтероколит) – у 52 голов. В период откорма у 26 животных выявили симптомы патологии органов дыхания, у 70 голов – гнойные пододерматит, болезнь Мортелларо или флегмону венчика, у 140 голов – бурсит (преимущественно запястного или скакательного суставов) или артрит, у 17 голов – ацидоз и / или гипотонию рубца.

В возникновении указных патологий, ведущее значение играли патогенные и условно-патогенные бактерии, поэтому основной курса лечения была антибиотикотерапия, помимо которой также назначали противовоспалительные средства, при поражении органов дыхания – муколитики, а при энтеропатиях – пробиотики. При лечении болезней конечностей, антимикробные средства применяли местно в виде мазей, а также проводили новокаиновые блокады и хирургическую обработку пораженных участков. Схема лечения тимпании включала в себя применение руминаторных средств, а ацидоза и синдрома биохимической недостаточности рубца – антациды.

Используя данные о фактических затратах лекарственных средств и их стоимости, в период их применения, рассчитали экономические затраты, обусловленные лечебными мероприятиями (Таблица 76).

Средняя стоимость одного дня лечения респираторных болезней (бронхиолит, пневмония) составила в период выращивания (1,5-6,0 мес.) 281,0 руб., доращивания (6,0-15,0 мес.) - 305,0 руб. и откорма (15,0-19,0 мес.) – 318,5 руб., энтеропатий в период выращивания 248,0 руб. и доращивания – 270,0 руб., сочетанного поражения органов дыхания и пищеварения – 325,0 руб., тендовагинитов и артритов – 85 руб., пододерматитов и болезни Мортелларо – 105 руб., тимпании – 48 руб.

Таблица 76 – Показатели состояния здоровья крупного рогатого скота в периоды выращивания (до 6 месяцев), дорастивания (от 6 до 15 месяцев) и откорма (15-19 месяцев)

Показатели/ Группа животных	Возраст 1,5-6 мес.		Возраст 6-15 мес.		Возраст 15-19 мес.	
	1	2	1	2	1	2
Группа	1	2	1	2	1	2
Длительность периода, сутки	135		270		120	
Кол-во животных, начало периода, голов	840	840	817	832	800	828
Кол-во животных, конец периода, голов	817	832	800	828	795	827
Клинически здоровые, голов	561	756	650	773	712	803
Больные, всего, голов	279	84	167	59	88	25
Диагноз: энтеропатии, голов	58	22	21	8	-	-
Тимпания, голов	23	8	10	-	-	-
Гипотония рубца, голов	-	-	3	-	3	2
Ацидоз или синдром биохимической недостаточности, голов	5	1	7	1	12	-
Респираторные болезни, голов	104	23	126	50	16	10
Сочетание пневмонии и энтеропатий, голов	89	30	-	-	-	-
Тендовагиниты и артриты, голов	-	-	-	-	40	5
Пододерматиты, болезнь Мортелларо, флегмона венчика, голов	-	-	-	-	17	8
Выбытие: падеж, голов	23	8	-	-	-	-
Вынужденный убой, голов	-	-	17	4	5	1
Стоимость 1 дня лечения (рублей)/средняя длительность переболевания (день)						
Диагноз: энтеропатии, голов	248,0/ 7,0	207,3/ 6,5	270,0/ 6,5	195,0/5 ,0	-	-
Тимапания, руб./день	48,0/2	48,0/2	52,0/2	-	-	-
Гипотония рубца, руб./день	-	-	12,0/7	-	16,0/1	16,0/1
Ацидоз или синдром биохим. недостаточности, руб./день	55,7/ 9,0	45,0/ 7,5	67,5/ 12,0	67,5/ 12,0	113,5/ 7,0	-
Респираторные болезни, руб./день	281,0/7,0	281,0/7,0	305,0/7,8	280,0/7,0	318,5/5,0	318,5/5,0
Сочетание пневмонии и энтеропатий, руб./день	235,0/9,0	235,0/9,0	-	-	-	-
Тендовагиниты и артриты, руб./день	-	-	-	-	75,0/14,5	75,0/14,5
Пододерматиты, болезнь Мортелларо, флегмона венчика, руб./день	-	-	-	-	97,9/9,0	97,9/9,0
Общая стоимость группы больных, рублей						
Диагноз: энтеропатии, голов	100688,0	29643,9	36855,0	7800,0	-	-

Продолжение таблицы 76

Тимапания, руб./ день	2208,0	768,0	1040,0	-	-	-
Гипотония рубца, руб./день	-	-	252,0	-	48,0	32,0
Ацидоз или синдром биохим. недостаточности, руб./день	2506,5	337,5	5670,0	810,0	9534,0	-
Респираторные болезни, руб./ день	204568,0	45241,0	299754,0	98000,0	25480,0	15925,0
Сочетание пневмонии и энтеропатий, руб./день	188235,0	63450,0	-	-	-	-
Тендовагиниты и артриты, руб/день	-	-	-	-	43500,0	5437,5
Пододерматиты, болезнь Мортелларо, флегмона венчика, руб./день	-	-	-	-	1664,3	7048,8
Затраты на лечение, руб.	498205,5	139440,4	343571,0	106610,0	80226,3	28443,3
Всего, рублей					922002,8	274493,7

В период проведения опыта средние оптовые цены на закупку телят, в возрасте до 2 месяцев, составляли 285,0 руб./кг, а реализация откормленного живого крупного рогатого скота – в зависимости от категории 209,0 или 199,5 руб./кг.

Используя показатели прибыли (прирост массы тела и реализация) и убытков (выбытие, затрата на лечебно-профилактические мероприятия) была проведена серия расчетов показателей отражающих экономическую эффективность применения премикса.

Расчет ущерба от падежа проводили по формуле:

$$У_{п} = K_{п} \times M_{т} \times Ц - P, \text{ где} \quad (4)$$

$У_{п}$ – ущерб от падежа, руб.,

$K_{п}$ – количество павших животных, голов,

$M_{т}$ – масса тела, павшего животного, при расчёте по периодам технологического цикла, использовали средние показатели живой массы телят по группе, кг,

$Ц$ – цена реализации мяса, однако, учитывая, что случаи падежа были только в период выращивания мы использовали не цену стоимости продукции, а закупочную. Стоимость живых особей, руб./кг,

P – выручка от реализации вторичной продукции (шкур), руб.

Ущерб от падежа в группе контроля в течение периода выращивания:

$$Уп(к) = 23 \times 119,65 \times 285,0 - 0 = 784305,75 \text{ руб.}$$

Ущерб от падежа в опытной группе в течение периода выращивания:

$$Уп(о) = 8 \times 124,95 \times 285,0 = 284886,0 \text{ руб.}$$

Затраты на лечение больных животных рассчитывали по формуле:

$$ЭЗл = СЛд \times ПП \times Кб, \text{ где} \quad (5)$$

ЭЗл – экономические затраты на лечение больных, руб.,

СЛд – стоимость 1 дня лечения, руб.,

Кб – количество больных, гол.

Экономические затраты на лечение больных животных, в начале рассчитали по каждой болезни в отдельности, затем суммировали затраты в каждом периоде технологического цикла и полученные результаты представили в виде таблицы. Общая сумма затрат на лечение больных животных, за весь технологический цикл в контрольной группе составила 922002,8 рублей, а в опытной - 274493,7 рублей, т.е. в 3,36 раз меньше (на 647509,1 руб).

Анализ мяса непосредственно после убоя (55-60 мин.) показал, что показатель рН (контрольные точки, ГОСТ Р 51478-99) в контроле составил $6,44 \pm 0,03$, а в опытной группе $6,65 \pm 0,02$ ед. Через 24 часа полутуши были подвергнуты повторному обследованию с выделением нескольких качественных групп. В контроле 792 штук полутуш имели рН в пределах 5,65 - 5,80 ед. и 798 штук – менее 5,5 ед., в опытной группе 1108 штук – 5,65-5,8 ед. и 546 штук – менее 5,5 ед. Таким образом, в контроле составила доля полутуш, соответствующих категории NOR составила 49,8%, а PSE – 50,2%, но в опыте 67,0 и 33,0%. В соответствии с договором об отсроченной покатегорной оплате провели перерасчет реализационной цены. Так, категория NOR закупалась по цене 445 рублей за кг мяса, а PSE - по 425 руб./кг мяса, что в перерасчете на цену живого скота составила соответственно 219,2 и 199,5 руб./кг.

Всего из группы контроля было реализовано 795 голов со средней массой 491,2 кг, при этом 396 голов были закуплены по цене 219, 2 руб./кг живой массы, а 399 голов – по 199,5 руб./кг. Из опытной крупы сдали 827 голов со средней массой – 559,0 кг, при этом по цене 219,2 руб за кг живой массы, реализовали –

1108 голов, а по 199,5 руб. – 546 гол. В результате сумма реализации составила в контроле – 81737497,44 руб., а в опыте – 172804454,72 руб., т.е. в 2,1 раза больше.

В течение всего технологического цикла животные получали премикс «Фитопос-рум»:

- 1) В дозе 0,2 г/кг в течение 10 дней больные животные. Всего патология была выявлена у 168 животных на разных этапах цикла. Количество доз для больных (Кдб) мы рассчитали, умножив 10 (дни дачи) на сумму произведений средней массы животных в каждом периоде на количество больных в этом периоде. Затем определили количество фитопос-рум (Кфб) заданное больным, для чего умножили количества доз на дозу (0,2 г/кг):

$$\text{Кдб} = ((84 \times 125,0) + (59 \times 307,2) + (25 \times 500,6)) \times 10 = (10500 + 18124,8 + 12515) \times 10 = 411398 \text{ кг}$$

$$\text{Ккд} = 411398 \times 0,2 = 82279,6 \text{ г или } 82,280 \text{ кг.}$$

- 2) В дозе 0,15 г/кг в течение 14 дней перед сдачей. Количество фитопос-рум для корректировки качества мяса (Кфм) рассчитали, умножив количество сдаточных животных на их среднюю массу затем на 14 (дни дачи) и на 0,15 (доза):

$$\text{Кфм} = 827 \times 559 = 970815,3 \text{ г или } 970,82 \text{ кг,}$$

- 3) В дозе 0,1 г/кг в течение всего технологического цикла за исключением дней дачи больным и для корректировки качества мяса. Всего весь цикл составил 17 мес (510 дней), его прошли 827 животных, т.е. всего 421770 кормодней, но 1680 они болели и 11578 дней их готовили к сдаче, т.е., в дозе 0,1 г/кг – 408512 дней. Средняя живая масса составила 317 кг, т.е. общая масса потребляемого премикса составила $408512 \times 317 \times 0,1 \text{ г} = 1294983 \text{ г}$ или 1295,0 кг. Таким образом, всего было израсходовано 2348,1 кг премикса «Фитопос» на сумму – 117405 руб. (ЭКд). Цена реализации 50 руб./кг.

Определение экономической эффективности технологического цикла, мы определяли в расчете на затраченный рубль. При этом, мы не учитывали затраты по статьям, которые не имели различия в сопоставимых группах (заработная плата, энергоносители, налоги и др.).

Экономическая эффективность в контроле рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЭр} = \text{СВС} : (\text{Цз} \times \text{Кз} - \text{Уп}) = 81737497,44 : (840 \times 285 + 784305,75) = 1023705,7 = 79,84 \text{ руб.} \quad (6)$$

$$\text{ЭЭр} = \text{СВС} : (\text{Цз} \times \text{Кз} - \text{Уп}) = 172804454,72 : (840 \times 285 + 284886,0 + 117405) = 641691 = 269,3 \text{ руб.}, \text{ что больше чем в контроле в } 3,37 \text{ раза.}$$

При этом нами отмечено, что предложенная нами система определения цены на основании отсроченной оценки качества мяса через 24 после убоя является инновационным подходом в экономике животноводства и она ещё не внедрена, поэтому мы также рассчитали экономическую эффективность применения премикс «Фитопос-рум», без корректировки цены и реализации скота по единой цене 199,5 руб./кг живой массы. В этом случае сумма реализации в опытной группе составила бы – 92227453,0 руб., а ЭЭр = 143,7 руб., что больше, чем в контроле **на 80,0%**.

Таким образом, применение функционального премикса премикса «Фитопос-рум» в технологическом цикле выращивания, доращивания и откорме молодняка крупного рогатого скота, повышает экономическую эффективность получения говядины на **80,0%**, а при дифференциации закупочной цены на основании качества мяса – в 3,37 раза.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В историческом плане основными направлениями научного поиска в ветеринарии всегда были: получение новых знаний о причинах и механизмах развития болезней, разработка более эффективных методов их диагностики, средств профилактики и лечения. И в этом моменте достигнуты убедительные достижения, обеспечивающие экономически приемлемый уровень развития животноводства и производства продуктов питания для населения. Однако, по мнению Карелина, С. Т. (2006), Гаврилина, К. В. и соавт. (2016). Бригадирова, Ю. Н., и соавт. (2017), Assefa, A., et al. (2018), Booker, C. W. et al. (2020), Smith, R. A., et al. (2020), состояние животноводства в настоящее время и анализ его динамики изменения за последние десятилетия, дают основание задать вопросы, почему на фоне большого количества препаратов с заявляемой 80-99% эффективностью существенно не изменяется заболеваемость животных. Также очевиден вопрос, почему, на фоне бесспорных успехов борьбы с особо опасными инфекциями возрастает частота случаев болезней незаразного характера или вызванных ранее неактуальными вирусами или условно-патогенными бактериями? Отмеченные вопросы, возникли у нас на основании результатов проведённых поисковых исследований и проведённого анализа литературы. Например, Суботин, В. В. и Данилевская, Н. В. (2011), которые отмечают, что в настоящее время ветеринарные специалисты имеют высокоинформативные методы диагностики, эффективные средства профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Однако, авторы, проведя анализ динамики изменения эпизоотической ситуации в России в течение трех лет (2007-2009 г.) пришли к выводу, что за указанный период общее количество инфекций среди птиц снизилось на 36,9%, крупного рогатого скота и свиней на 20,6%, но актуальность инфекций при этом сохраняется и имеет тенденцию к росту по причине повышения экономических потерь. При этом, рост экономических потерь в значительной степени, обусловлен увеличением стоимости курса терапии в связи со снижением чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, расширением

спектра актуальных возбудителей на фоне роста случаев осложнённых патологий. Но в чём причина осложнения патогенеза ранее изученных, для которых разработаны методы диагностики и меры борьбы, заболеваний. Возможно причина в том, что увеличилась роль факторов, снижающих результативность ранее применяемых средств, например, высокая концентрация животных на промышленных предприятиях животноводства, или наличие неблагоприятных факторов среды обитания и технологии. Так, Донник, И. М. и соавт. (2013) акцентируют внимание на значение экологических аспектов, подтверждая это наличием особенностей течения многих болезней у животных, находящихся в экстремальных антропогенных условиях.

Помимо роли «экзофакторов» очевидно значение «эндофакторов». Высока вероятность, что имеет место метаболические изменения в организме, повышающие риск возникновения заболевания. Например, организм животных стал более чувствительными к технологическим нарушениям по причине изменения его метаболического профиля на фоне активной селекции ориентированной на увеличение продуктивности.

Отмеченное выше является результатом анализа литературных источников и поисковых исследований, проведённых нами в период определения темы и задач будущей работы, которые показали, что несмотря на достижения ветеринарной науки сохраняется и прогрессирует проблема высокой общей заболеваемости продуктивных животных, что имеет не только экономическое значение, но и создает риски безопасности питания человека. Также очевидно, что причиной отмеченного могут быть как внутренние, так и внешние патогенетические мотивации, но нет ясности в механизмах их интегрального действия, влияния на риск возникновения заболевания, тяжесть его течения и эффективность лекарственных средств.

Основными понятиями ветеринарной медицины являются «норма» и «патология», которые определяются на основе сопоставления качественных и количественных параметров организма. При этом основной алгоритм изменения состояния здоровья можно представить как «норма – причина – болезнь», т.е.,

каждое заболевание имеет свои причины и механизмы развития. Например, как сообщает Горшков, В. В. (2015) частой причиной развития патологии являются технологические нарушения, а Mitra, A. et al., (2023) указывают на важное значение климатических параметров, которые могут оказывать негативное влияние на организм и повышать риск развития болезни. В условиях реального производства бывает трудно выявить наличие конкретных этиологических факторов и вызванные ими доклинические иммунные или обменные нарушения, поэтому, как правило, «ждем» проявления симптомов болезни, дающих основание для назначения курса терапии.

В данном случае, признавая существования предрасполагающих факторов, повышающих риск развития болезней, мы имеем основание для проведения профилактических мероприятий, которые будут эффективными при условии возможности устранения патогенетического фактора и отсутствия скрытой формы патологии. Но если предрасполагающий фактор имеет постоянную основу (внешний климат), но существующие профилактические подходы не эффективны. Однако, также нет основания для проведения специализированной терапии. Вероятно, решение в организации профилактической терапии, но, как показали поисковые исследования, в настоящее время мы имеем не достаточный объем знаний о системных предрасполагающих факторах, обуславливающих повышающий тренд общей заболеваемости животных и, тем более не имеем инструменты для их контролируемой коррекции.

Приступая к исследования по изучению данной проблемы, мы отталкивались от положения о том, что все указанные выше вопросы о сдерживании эффекта разработанных средств профилактики и терапии, о сохранении высокой общей заболеваемости животных за счёт изменения нозологической структуры и высокой вариабельности эффективности лекарственных средств, указывают на существование предрасполагающих факторов, которые определяют неспецифические метаболические изменения в организме, повышающие риск развития патологии.

С целью изучения структуры системного «предрасполагающего» эффекта, мы провели серию исследований. Учитывая отмеченное выше важное патогенетическое значение факторов внешней среды, были проведены опыты по изучению преобладающего в настоящее время спектра абиотических факторов внешней среды. Оказалось, что в настоящее время наиболее актуальными являются токсины, проникающие в организм из внешней среды, спектр которых имеет региональные особенности, обусловленные уровнем развития промышленности, но также имеет место общемировая тенденция усиления токсического прессинга.

На основании проведенных с 2019 по 2023 годы исследованиях 2875 проб кормов, отобранных в хозяйствах Центрально-Черноземного и Северо-Западного экономических районов, было выявлено, что основным путем контаминации организма животных являются корма, в которых наиболее актуальными токсикантами являются тяжелые металлы и микотоксины. Из числа тяжелых металлов, наиболее актуальными являются свинец и кадмий, в меньшей степени – ртуть. Повышенный уровень свинца был отмечен в 13% кормах для свиней, птицы и пушных зверей, а кадмия превышение допустимого уровня фиксировано в 18,0 и 13,8% комбикормов для свиней и пушных зверей. Интегральная оценка алиментарного риска представлена в Таблице 77 из данных которой видно, что от общего числа загрязненных кормов, в большинстве проб, содержание тяжелых металлов оказалось ниже допустимого уровня. Так, соотношение токсичного и не токсичного уровня ртути в кормах составляет 26,7:1, свинца 8:1 и кадмия – 7,8:1.

Таблица 77 – Структура контаминации тяжелыми металлами кормов для животных (%)

Тяжелые металлы	ниже уровня ПДК	выше уровня ПДК
Ртуть	96,1	3,9
Свинец	89,0	11,0
Кадмий	88,6	11,4

В ходе обследования животных в течение длительного периода, получаемых корма с подпороговым количеством тяжелых металлов, мы не выявили каких-

либо специфических симптомов отравления. Тем не менее, известно, что на фоне хронического поступления в организм потенциально опасных элементов всегда имеет место изменения. Например, как отмечают Кривошеев, А. Б. и соавт. (2012), длительная перегрузка железом может стать причиной нарушения обмена этого микроэлемента, дисметаболизма порфиринов и также мутацией некоторых генов. Отсутствие специфических симптомов отравления при наличии неспецифических изменений в организме на фоне хронического поступления подпороговых количеств свинца отмечены в работе Кошкиной, В. С., и соавт. (2013).

Из числа микотоксинов чаще были выделены метаболиты фузариевых микроскопических грибов - ДОН, Т-2-токсин и зеараленон. При этом, во всех контаминированных образцах имело место сочетание нескольких микотоксинов. В большинстве случаев содержание микотоксинов не превышало допустимого уровня (Рисунок 20). Поэтому в случаях выявления микотоксинов в кормах, вероятность риска отравления афлатоксином В₁, при его выделении в кормах составляет 1 к 36, Т-2 токсином - 1:10,9, охратоксином А – 1:27,5, дезоксиниваленолом 1:5,4 и зеараленоном – 1:22,8. Очевидно, что в данной ситуации нет основания вести речь о специфическом отравлении конкретным микотоксином. Хотя некоторые авторы указывают на более широкий спектр микотоксинов в кормах для животных и более высокую степень контаминации. Так, Gruber-Dorninger, С. (2019) на основании обследования в течение 10 лет (2008-2017 г.) кормовой базы в ста странах отмечает, что только 22% кормов не содержали микотоксины из числа которых, помимо отмеченных нами, сравнительно часто выделялись фумонизины. При этом наши результаты совпадают с данными указанного автора, в отношении преобладания сочетанной микотоксической контаминации, которая была выявлена им в 64% исследуемых проб.

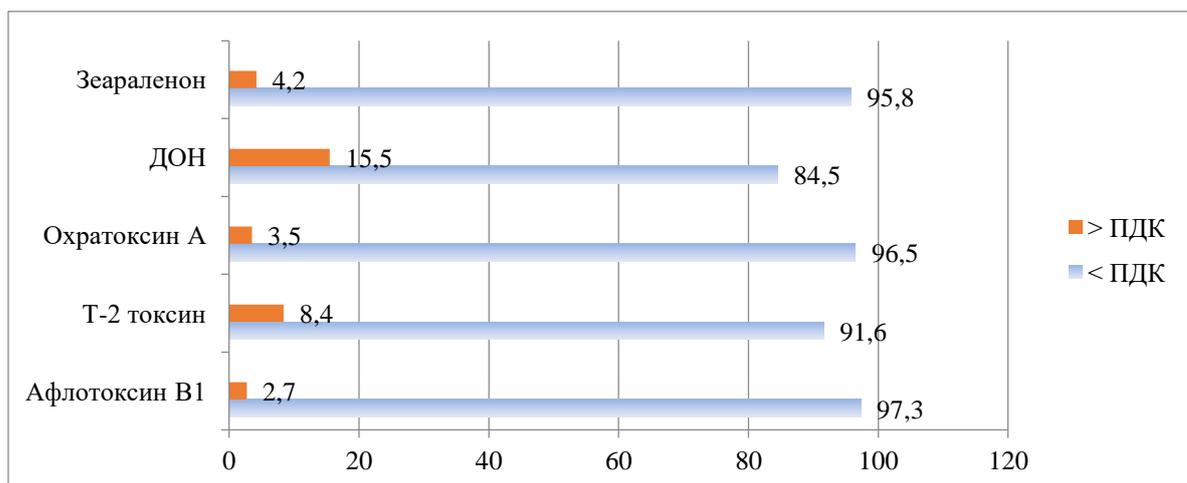


Рисунок 20 – Структура контаминации тяжелыми металлами кормов для животных (%)

Во всем мире, в том числе и в России, ведётся работа по снижению экологических рисков, и, как показали наши исследования, во многих регионах нашей страны они дают положительные результаты. Проводимый комплекс «экологозащитных» мер и повышение технологической культуры в животноводстве, позитивно отразился на общей токсикологической ситуации, в частности, отмечено уменьшение количества случаев «классического» отравления животных тяжелыми металлами или микотоксинами. Однако, общая тенденция развития цивилизации сдерживает выраженность этих достижений и проявляется глобальный тренд усиления степени загрязнения среды обитания животных и человека с увеличением токсикологического прессинга на их организм. Поэтому внедрение нормативно-правовых мер и повышение технологической дисциплины, может только снизить, но не исключить актуальность прогрессирования патофизиологической роли антропогенных факторов, обусловленных объективной необходимостью развития промышленности и сельского хозяйства. При этом, как было показано, основной токсикологической мишенью являются корма, современный токсикологический профиль которых характеризуется сочетанием нескольких экзотоксинов в подпороговых концентрациях.

При этом возникает вопрос, в чем же заключается патогенетическая роль «подпороговых» количеств экзотоксинов, если они по причине своего

относительно малого количества, а в случаях их сочетания в силу многопрофильности патогенетического действия не могут вызвать отравления, но на их фоне увеличивается общая заболеваемость?

Анализируя истории болезни животных, мы выявили, что в подобных случаях у животных увеличение общей заболеваемости происходит без существенного нарушения нозологической структуры, с доминированием актуальных, в конкретных хозяйствах патологий, в частности, в скотоводстве и свиноводстве - болезней желудочно-кишечного и респираторного тракта у молодняка, органов воспроизводства и опорно-двигательной системы - у маточного поголовья.

Полифакторный анализ результатов всех проведённых опытов, в которых изучали уровень эндотоксинов у животных, в организм которых поступали сочетание микотоксинов и тяжелых металлов, дал основание для уточнения традиционного алгоритма «норма – причина – патология». Было выявлено состояния предшествующего возникновению симптомокомплекса конкретного заболевания, которое характеризуется появлением неспецифических патофизиологических явлений, типичных для большинства патологий. Речь идет об образовании и накоплении токсинов эндогенного происхождения. Несмотря на то, что эндогенная интоксикация - признанный элемент патогенеза большинства болезней, интерес к её изучению возник не так давно. Раньше термином эндотоксин называли только липополисахарид - токсический метаболит, синтезируемый грамотрицательными бактериями (Таболин, В. А., и соавт., 2003, Гюлазян, Н. М., и соавт., 2014), но в настоящее время он обозначает все токсические вещества, образующиеся в результате нарушения обменных и иммунных процессов в организме. Накоплена информация о роли эндотоксинов в патогенезе многих болезней, такими исследователями, как Мартынов, А. И., и соавт. (2006), Селихова, М. С., и соавт. (2012) и другими. Образующиеся эндотоксины на фоне клинически значимых доз экзотоксинов усиливают степень отравления, к такому выводу пришла в своих исследованиях Белькова, Т. Ю. (2012). Полученные нами данные подтвердили наличие эндогенной интоксикации

при ряде патологий у животных. Было выявлено, что в организме всегда имеется некоторый уровень эндотоксинов (фоновый, исходный), а в клинической практике констатируют только ситуации увеличения их до уровня, проявляющегося симптомами интоксикации (синдром эндогенной интоксикации). Помимо этого, также определили, что в диапазоне накопления токсинов от фонового до «синдромного» токсины также оказывают вредное влияние на организм. Однако, стали очевидными проблемы методологического подхода к выявлению эндотоксемии на различных этапах её развития, в основе которых лежит широкий спектр химического строения токсических метаболитов, поэтому определение всех актуальных токсинов невозможно. При этом каждый токсичный метаболит оказывает специфическое действие, по выраженности которого оценивают его патофизиологический эффект. В начале исследования мы использовали традиционный диагностический подход, ориентированный на определение количества конкретных веществ, таких как липополисахарид, МДА и др. Однако при этом оказалось, что токсический эффект не всегда определяется уровнем этих метаболитов, что стало причиной ошибочной оценки наличия аутоинтоксикации и главное – ложного представления о тяжести состояния животных.

Расширение спектра знаний о факторах инициации образования токсических продуктов метаболизма и механизмах их патофизиологического действия потребовало разработки новых тестов выявления их наличия и оценки уровня. Многие авторы указывают на достаточно высокую информативность интегральных оценочных маркеров синдрома эндогенной интоксикации (Новочадов, В. В. и соавт., 2005, Du Sert, N. P. et al., 2020, Кузьминова, Е. В. и соавт., 2023). Однако, они также оказались неприемлемыми для решения поставленных в работе задач. Как показали результаты анализа эндотоксического профиля животных, с разной тяжестью патологий, в данном случае мы констатировали уже выраженные признаки интоксикации, при этом терялась информативность об исходном уровне токсических метаболитов, что исключало проведение и оценку эффективности адресной детоксикации. Помимо этого, при

выявлении эндотоксикоза, на основании интегральной оценки состояния животных, высок риск ошибки по причине проявления действия вторичных, не контролируемых факторов: различие исходного состояния, вторичные болезни, коагулопатия, лихорадка и других. В результате врачи получают возможность оценить только конечный патогенетический результат, в том числе и интоксикации, но не динамику её развития и уровень выраженности.

Поэтому были проведены поисковые исследования по расширению спектра знаний о механизмах развития эндогенной интоксикации, для оптимизации алгоритма выявления и интерпретации маркеров эндогенной интоксикации. С этой целью провели опыт по изучению взаимосвязи известных показателей эндотоксемии, с изменениями клинического состояния и биохимического профиля крови у телят, здоровых и больных пневмонией. На Рисунке 21 видно, что у больных животных с разной тяжестью пневмонии, имеет место разная степень эндогенной интоксикации.

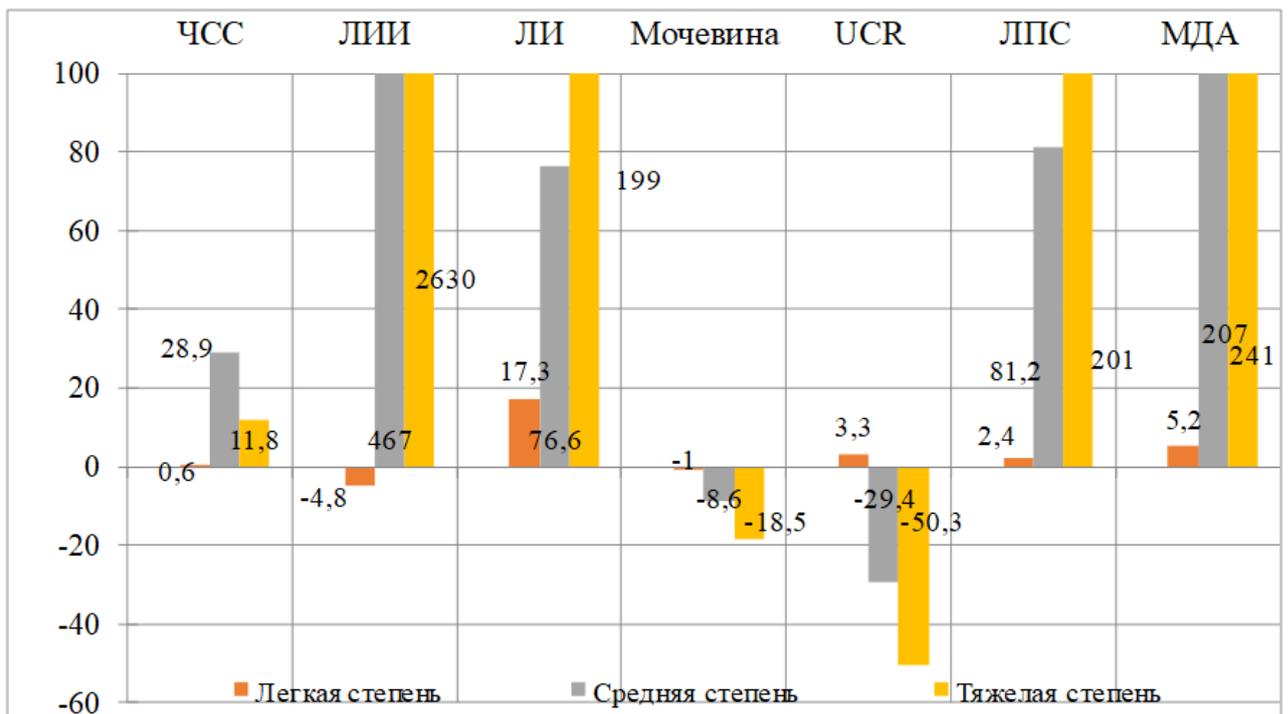


Рисунок 21 – Показатели эндогенной интоксикации у телят с разной степенью тяжести пневмонии (%)

Так, у больных лёгкой формой патологии мало выражены изменения большинства изучаемых показателей, но уже достоверно нарушено соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (ЛИ). При средней тяжести пневмонии возрастает частота сокращений пульса, но у больных в тяжелом состоянии наоборот отмечена тенденция к брадикардии. Прогрессирование тяжести основного заболевания, помимо изменений со стороны сердца, мы отметили изменение функции почек (мочевина, UCR), лейкоформулы (ЛИИ, ЛИ), накопление липополисахаридов и продуктов перекисного окисления липидов (МДА).

Помимо отмеченных маркеров аутоинтоксикации, были выявлены изменения сорбционной способности мембран эритроцитов (ССЭ) и молекул средней массы, среди которых большинство обладают токсическими свойствами. На Рисунке 22 представлены результаты исследования указанных показателей, в сравнении с верхними пределами референсного диапазона (ССЭ – 38%, МСМ237 – 1,0 усл. ед., МСМ 254 и МСМ 280 – 0,3 усл. ед.).

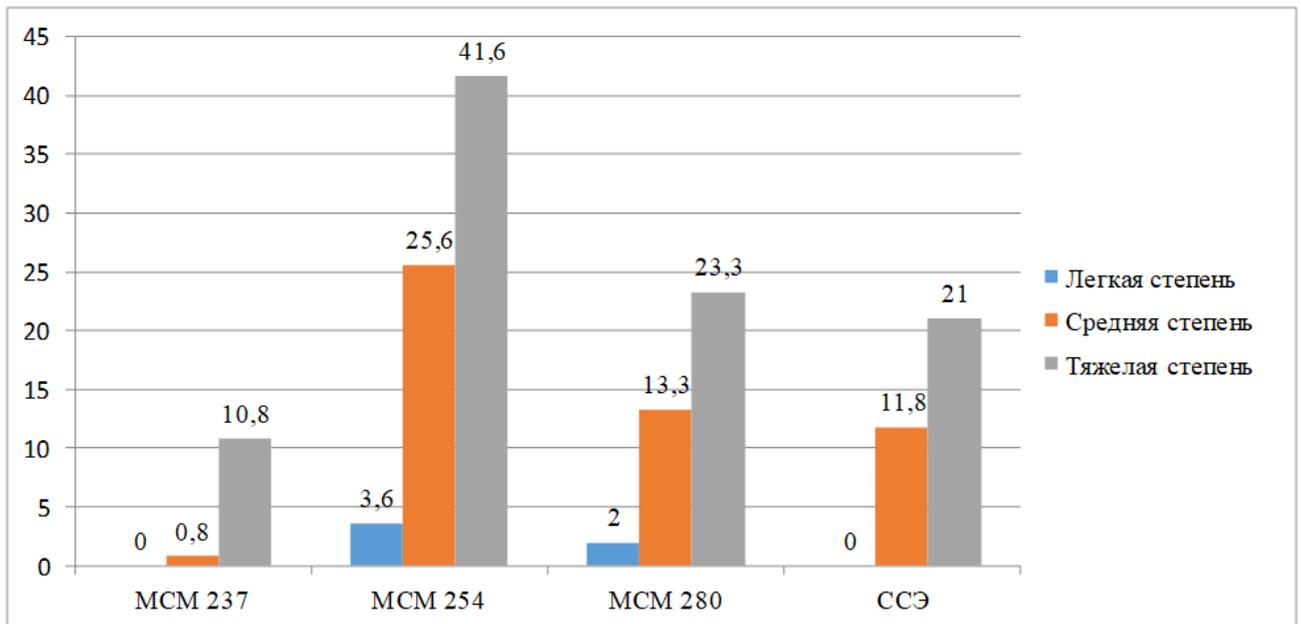


Рисунок 22 – Показатели сорбционной способности мембран эритроцитов (ССЭ) и молекул средней массы у телят с разной степенью тяжести пневмонии

Из полученных данных видно, что у больных с легкой тяжестью патологии нет достоверного изменения состояния мембранных структур организма, но при её прогрессировании, они претерпевают существенные изменения. Так,

сорбционная способность мембран эритроцитов (обратная корреляция с определяемой величиной), с усилением выраженности пневмонии снижается, что указывает не только на усиление «зашлакованности» мембран, но и на изменение их функций. Содержание молекул средней массы на длине волны 237 нм, указывает на уровень метаболитов, образующихся в естественных полостях организма и преимущественно в результате разрушения или метаболизма микрофлоры (Алехин, Ю. Н., 2000). Количество МСМ 237 не изменилось у больных животных с легкой формой пневмонии, но при её прогрессировании, и особенно при тяжелом состоянии животных, их величина достоверно увеличилась.

Показатели молекул средней массы на длине волны 254 и 280 нм, отражают уровень токсических метаболитов, образующихся в результате нарушения функций печени и почек. У больных животных с диагнозом пневмония, количество этих токсических веществ увеличивается уже при лёгком течении болезни и существенно возрастает при прогрессировании патологии. Полученные результаты позволили оптимизировать методический подход к выявлению и оценке выраженности эндогенной интоксикации на разных уровнях, таких как молекулярный, субклеточный (мембранный), клеточный, органный и организменный. Сформированный диагностический алгоритм приемлем и информативен при оценке не только клинически значимого, но и фонового уровня аутоинтоксикации.

Полученные нами результаты также показали, что помимо предрасполагающей роли эндотоксины являются постоянным компонентом патогенеза большинства болезней, определяя тяжесть их течения. При этом на фоне прогрессирования патологии, не только возрастает выраженность эндотоксемии, но становится более сложным её патогенез. Так, если у телят с лёгкой формой болезни преимущественно возрастало количество токсических продуктов нарушенного обмена веществ (обменная) и менее выражено накапливались метаболиты микрофлоры (ретенционная), то у больных животных

средней тяжести, помимо усиления выраженности отмеченных, проявлялись резорбтивные и инфекционные механизмы развития аутоинтоксикации.

Проводя исследования по изучению патологической роли эндогенных токсинов, было выявлено, что у всех здоровых животных всегда имеет место определенный их уровень. Это дает основание выдвинуть гипотезу, что образование и метаболизм эндогенных токсинов являются обязательным компонентом обмена веществ, в том числе и жизнедеятельности микробиоты, не только отражая полноценность происходящих процессов, но и выполняя регуляторную роль, т.е., имеет место физиологически адаптированный, т.е., относительно стабильный (фоновый) уровень эндотоксинов.

Помимо отмеченного, важным результатом проведённых опытов является выявленная зависимость полноценности лечения от уровня эндотоксемии. Данное положение подтверждает то, что эндогенная интоксикация является одним из наиболее актуальных остаточных патологических явлений у переболевших животных. В частности, как отмечают Жуков, М. С. и соавт. (2022), полноценность терапии определяет наличие остаточных патологических явлений у переболевших животных, которые в дальнейшем повышают риск повторного возникновения болезни. Полученные нами результаты показали, что при лёгкой, средней и тяжелой тяжести эндотоксемии повторно заболело соответственно 5,0, 48,5 и 68,8% переболевших животных.

Помимо роли эндогенных токсинов в повышении вероятности возникновения болезни, было выявлено их влияние на свойства патогенных бактерий. В частности, показано, что с увеличением степени выраженности аутоинтоксикации возрастает риск развития антибиотикорезистентности. Это принципиально новая концепция развития одной из основных проблем современности – устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. По нашему мнению, суть выявленного явления заключается в том, что устойчивость микроорганизмов к антибиотикам не является основной физиологической реакцией микробов, представляет собой сопутствующий эффект метаболических изменений, направленных на поддержание гомеостаза клетки, целостность её

мембран и циклов размножения. Например, согласно работам Massova, I. et al. (1998) от уровня некоторых ферментов, курирующих состояние стенки бактерий микроорганизма, зависит продукция β -лактамаз формирующей устойчивость к β -лактамам, а нейтрализация мембранных транспептидаз исключает развитие антибиотикорезистентности (Балдин, С. М., и соавт., 2019). На высокую вероятность отсутствия зависимости механизмов резистентности, от присутствия конкретного антибиотика также указывают многочисленные данные о наличии антибиотикорезистентности у микроорганизмов, не контактирующих с ними. Например, обитающих в донных отложениях, образовавшихся более 10 тыс. лет назад или в биоматериале от трупов умерших более чем за 10 лет до открытия антибиотиков, были обнаружены авторами Song, J. S., et al. (2005) бактерии, устойчивые к современным антибиотикам. Хотя следует отметить, что риск развития устойчивости к антибиотикам, зависит от вида микроорганизма и от антибиотика, что указывает на особенности метаболических механизмов результатом которых является адресная антибиотикорезистентность.

Таким образом, в соответствии с нашим предположением, устойчивость к антибиотикам может быть не самостоятельным механизмом защиты, а одной из форм проявления метаболической адаптации системы функционирования клетки к каким-либо факторам среды, в частности, содержания в ней токсических веществ. При этом модулируя параметры среды обитания микроорганизмов, можно корректировать риски развития антибиотикорезистентности, что и было показано нашими исследованиями. Отмеченное положение следует учитывать при разработке средств детоксикации, а при их изучении, оценивать эффект изменения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Расширив спектр знаний о механизмах развития эндогенной интоксикации, и оптимизировав алгоритм её выявления, были созданы условия для проведения опытов по изучению взаимосвязи между эндогенными и экзогенными токсинами. С этой целью провели эксперимент, суть которого заключалась в мониторинге клинического состояния и состава крови животных, которым задавали в течение 30 суток корм с искусственно сформированным предпороговым (ниже

допустимого уровня на 5-10%) уровнем тяжелых металлов (свинец, кадмий) и микотоксинов (Т-2 токсин, дезоксиниваленол). Биологической моделью были выбраны свиньи, т.е., моногастричные животные, особенностью которых является непосредственный патогенетический алгоритм: корм – кишечник – кровь. Что, снижает степень деактивации токсинов микрофлорой, например, в преджелудках у полигастричных животных.

У животных с экспериментально воспроизведенной хронической аутоинтоксикацией выявили, что накопление токсических метаболитов вызывает первичную ответную реакцию в виде стимуляции обменных процессов и функциональной перегрузки печени, изменения биохимического профиля крови, но затем активизацией адаптационно-компенсаторных механизмов, проявляющихся восстановлением большинства показателей крови. Первая реакция иммунной системы на накопление эндотоксинов представляла собой дисбаланс клеточного и гуморального звена, но затем наблюдалась тенденция к их нормализации.

Полноценность адаптационного периода зависит от уровня инициаторов аутоинтоксикации и степени её выраженности, поэтому следующий период реакции организма может иметь саногенетический или патогенетический характер. При этом напомним, что в опыте адаптационную реакцию организма, мы наблюдали на фоне постоянно действующего влияния экзотоксинов, т.е. на фоне продолжающегося накопления токсических метаболитов. В данном случае, как отмечено в обзоре, подготовленном Теплой, Г. А. (2013) проявляется суммированием и потенцированием токсичных эффектов, что проявляется в более сложной и многоуровневой токсикодинамике с соответственно «многоликой» симптоматикой. Данное положение важно для понимания возможностей адаптационного потенциала организма. При этом, как отмечает Булдаков, Л. А. и Калистратова, В. С (2003), на фоне постоянного накопления в окружающей среде абиотических факторов, постоянно происходят изменения в организме обусловленные адаптационно-компенсаторными механизмами, направленными на сохранение жизнеспособности. Однако, как показали результаты наших опытов, у

некоторых животных резервы организма снижаются, и эндогенная интоксикация повышает чувствительность организма к негативным факторам среды (экология, климат, циркулирующие микроорганизмы, технологии), которые и станут непосредственной причиной возникновения болезни.

Были получены данные подтверждающие иницирующую роль подпороговых количеств экзотоксинов в образовании эндотоксинов. Показано, что токсические вещества, поступающие извне, могут проявлять своё патологическое действие не только в виде специфического отравления, но и как неспецифический факторы, нарушающие обменные и иммунные процессы, что сопровождается образованием и накоплением токсических метаболитов, повышением общего уровня заболеваемости с развитием типичных для разных отраслей животноводства патологий.

Таким образом, была доказана концепция о том, что накопление эндотоксинов является универсальной реакцией на действие внутренних факторов, таких как метаболические сбои и болезни, а также внешних - абиотические факторы внешней среды. В результате формируется интегральный уровень эндогенных токсинов. У здоровых это «фоновый» уровень эндотоксинов, действие, которое нивелируется адаптационными механизмами организма, однако, его постоянное присутствие ослабляет адаптационный потенциал и уменьшает его индивидуальный диапазон. В результате возрастает индивидуальная (групповая) вариабельность и частота сбоев иммунных и обменных процессов на молекулярно-тканевом уровне, а на организменном и популяционном – повышается чувствительность животных к негативным факторам внешней среды. Во временном аспекте, фоновый уровень интоксикации имеет постоянную тенденцию к увеличению по причине усиления роли как внешней мотивации, в виде прогрессирования антропогенного прессинга, так и внутреннего фактора, вследствие увеличения функциональной нагрузки на организм в условиях интенсификации животноводства. Усиление при этом вначале индивидуальной, но затем групповой и популяционной вариабельности резистентности создаёт риск иммунометаболических нарушений и ослабление

генетического потенциала продуктивности или увеличение заболеваемости и летальности. В настоящее время отмеченная ситуация на индивидуальном уровне проявляется везде, но групповая форма - преимущественно в регионах экологического неблагополучия или на фоне чрезмерной технологической нагрузки. Однако отмеченное выше прогрессирование фоновой интоксикации, указывает на высокую вероятность усиления её негативного проявления на групповом и популяционном уровне.

Поэтому очевидна необходимость поиска подходов к сдерживанию развития и корректировки выраженности фоновой интоксикации. Рассмотрим полученные нами результаты через призму поиска вариантов воздействия на интегральный уровень эндогенных токсинов. Выявленные вариации патофизиологической реакции организма на экспериментальную хроническую контаминацию сочетанием предпороговых количеств тяжелых металлов и микотоксинов, даёт основание для коррекции классической парадигмы развития болезни - «норма – причина – болезнь». Мы наблюдали казуистическую ситуацию, в которой действию непосредственной причины развития болезни предшествует не «норма», а патофизиологическое состояние – эндогенная интоксикация, поэтому имело место парадигма – «предрасполагающий фактор (эндогенная интоксикация) – норма – причина – болезнь». Хотя при этом состояние «норма» будет отличаться от понятия нормы как оптимальное состояние гомеостаза, т.к., мы имеем дело с «нормой в рамках адаптационных возможностей организма», т.е., не исключается участие компенсаторных механизмов для сохранения гомеостаза в физиологических рамках.

Таким образом, основной целью должно быть ослабление выраженности представленной парадигмы развития патологии, т.е., устранение или ослабление выраженности роли предрасполагающего фактора – пула эндогенных токсинов. В результате актуализируется традиционная парадигма «норма – причина – болезнь», с соответствующим повышением устойчивости организма к негативным факторам среды (причинам) и снижением заболеваемости.

Как было отмечено, фоновый уровень эндогенных токсинов возникает в результате внешней и внутренней мотивации. Поэтому его сдерживание или ослабление предусматривает снижение выраженности как внешних, так и внутренних факторов.

Очевидна необходимость снижения выраженности влияния на здоровье абиогенных факторов внешней среды, в частности, снижения выбросов промышленными предприятиями вредных веществ и активности применения пестицидов и химических удобрений. Однако, некоторая минимизация действия этих факторов необходима, и возможна с использованием нормативно-хозяйственные инструментов, но полное исключение - невозможно, т.к., они являются проявлением очевидной необходимости развития промышленности и сельского хозяйства для обеспечения растущих потребностей населения планеты. Поэтому сохранится постоянная тенденция к усилению абиотического прессинга, которое может иметь как региональный, так и глобальный характер. В настоящее время, большинство исследований посвящено решению данной проблемы на локальном и региональном уровнях, в зонах экологического неблагополучия, предложено большое количество соответствующих методов контроля и средств коррекции. Однако, как было отмечено, прогнозируется увеличение уровня фоновой интоксикации, что указывает на глобальное значение данной проблемы. Как отмечает Mitra, A.et al. (2023), в настоящее время не вызывает сомнения наличие пагубного влияния на здоровье глобальных изменений среды обитания на Земле, что проявляется в возникновении экopatологий. При этом, развитие специфических патологий наблюдается в условиях превышения тех или иных экологических параметров. Однако, как показали наши исследования, базовое (фоновое) состояние большинства регионов страны, характеризуется отсутствием критических ситуаций в отношении антропогенных факторов, но имеется сочетание нескольких предпороговых количеств экзогенных токсинов, интегральным неспецифическим результатом действия которых является инициация образования и накопления эндотоксинов.

Таким образом, глобальное значение изучаемой нами проблемы, необходимо ориентировать на методические подходы коррекции фоновой интоксикации на широкомасштабное (глобальное) их применение и приемлемость для всех видов животных, в том числе птиц и рыб.

Итак, эндогенная интоксикация является интегральным неспецифическим ответом на действия преобладающего в настоящее время во всех регионах мира токсического прессинга. Учитывая постоянный характер антропогенного фона, в организме всегда образуется инициированное им определённое количество эндогенных токсинов. У здоровых животных образование эндогенных токсинов происходит постоянно и является механизмом регуляции метаболических процессов. В результате экзогенной и эндогенной мотивации образования эндотоксинов в организме здоровых животных всегда имеется некоторое их количество, т.е., имеет место фоновый уровень эндотоксемии. Фоновый уровень эндогенной интоксикации может увеличиваться по причине усиления внешней токсикологической агрессии или активации внутренних механизмов, например, при более выраженных нарушениях обмена веществ или развитии патологии. В указанных случаях усиливается его патогенетического действие с соответствующим риском развития болезней и более тяжелым их течением, а также проявляется их влияние на свойства микроорганизмов – возбудителей инфекций, в том числе на чувствительность к антимикробным препаратам.

Таким образом, учитывая постоянный характер действия внешних и внутренних факторов инициации токсикогенеза в организме, очевидна необходимость разработки тактики адаптации технологий животноводства к возрастающему токсическому прессингу. В основе данного направления научного поиска лежат разработки способов и средства постоянного действия, что указывает на необходимость наличия средств, предназначенных (и безопасных) для длительного срока назначения.

Неспецифическая эндотоксемия является одним из факторов патогенеза, как отмечает Зулькарнаев, А. Б. и соавт. (2008), имеющих патологий и инициатором развития новых (вторичных) болезней. Очевидно, что предотвращение развития

синдрома эндогенной интоксикации или снижение его выраженности, ослабит выраженность глобального антропогенного прессинга и повысит адаптационные возможности организма, исключит развитие или облегчит тяжесть течения болезни. Поэтому ведется активный научный поиск по разработке методов и средств детоксикации организма. Выше было отмечено, что имеется два механизма инициации образования токсинов в организме, поэтому необходимо ориентировать поиск средств коррекции фоновой интоксикации на нивелирование, как внешнего, так и внутреннего влияния.

В плане коррекции внешней мотивации токсикогенеза, следует учесть преобладание алиментарного пути проникновения токсических веществ организм, а также то, что через желудочно-кишечный тракт выводятся многие метаболиты ксенобиотиков. Поэтому перспективным направлением поиска средств коррекции внешнего фактора является деконтаминация полости желудочно-кишечного тракта. В данном отношении наибольший интерес представляют сорбционные технологии, в частности - энтеросорбция. Предложено большое количество соответствующих средств, например, только в гуманной медицине зарегистрировано более 20 препаратов (Жилякова, Е. Т., и соавт. (2014), Селиванова, Г. Б., (2024)). Энтеросорбенты также входят в ассортимент фармакологических средств профилактики и терапии, при этом большинство из них назначаются в форме лечебных кормовых добавок. Поэтому на первом этапе поиска мы акцентировали внимание на выборе субстанций из числа уже зарегистрированных. Однако, приступив к сравнительному анализу энтеросорбентов, мы столкнулись с проблемой сравнительно высокой вариабельности функциональных параметров используемых в настоящее время кормовых сорбентов, что исключало их объективную оценку как адсорбирующего, так и детоксикационного эффекта. Поэтому мы были вынуждены провести поисковые исследования по унификации методов определения сорбционной способности наиболее широко применяемых групп сорбентов, а также апробировали и выделили наиболее информативные методы оценки их клинического эффекта, в частности изменения уровня маркеров

эндогенной интоксикации. Результатом данной работы стали методические рекомендации «Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве», прикладное значение которой было подтверждено одобрением и утверждением её на заседании РАН.

Используя выявленную нами информацию о наиболее актуальных экзотоксинах в кормах, мы провели фармакологический скрининг оценки сорбционных свойств перспективных субстанций. Было определено, что наиболее практичными в животноводстве являются минеральные сорбенты, из числа которых наиболее приемлемыми являются цеолит, вермикулит, диатомит, перлит, полифепан, бентонит, торф и сапрпель. При этом, более высокую активность проявили минералы, содержащие диоксид кремния, из числа которых лучшие показатели получили при исследовании диатомита. Помимо результатов собственных исследований, мы учитывали уже известные сведения о данном минерале. Его структура – это система пор, имеющих отрицательный заряд, благодаря которому этот минерал обладает не только объёмной сорбцией (поры), но и физическим механизмом фиксации, притягивая положительно заряженные соединения, а это большинство эндотоксинов, грибы, бактерии, вирусы, простейшие и др. Помимо этого, у диатомита сравнительно твердые частицы кремнезёма с острыми краями, как сообщает Бузаева, М. В., и соавт. (2010), что обуславливает его очистительный эффект при прохождении по слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Однако, при изучении его способности фиксировать микотоксины, было выявлено снижение его сорбционной активности в модели среды преджелудков жвачных (рН 6,5-7,0). Данное явление объясняют ученые Убаськина, Ю. А., и соавт. (2016), изменением силы отрицательного заряда на поверхности минерала при повышении рН среды, что ослабляет его фиксирующую способность органических соединений, но оказалось этот недостаток нивелируется при применении диатомита с алюмосиликатами. Поэтому в составе для моногастричных животных, мы использовали диатомит, но для жвачных дополнительно ввели бентонит - тонкодисперстный гидроалюмосиликат с выраженными адсорбционными и токсикотропными

свойствами, как характеризует его Кузьминова, Е. В, Канатбаев, С. Г. (2018), Адизова, Ш. Т. и соавт. (2024).

Несмотря на представленную высокую оценку диатомита и его комбинации с бентонитом, мы пришли к выводу, что нет «идеального» сорбента. Не все токсины в одинаковом объёме фиксируются, у всех изученных субстанций имеется определенный уровень десорбции, т.е., в кишечнике часть токсинов – освободится. Свободные формы вредных веществ будут всасываться в кровь, что станет причиной эндогенной интоксикации, и, хотя она будет менее выражена, чем могла бы быть без применения энтеросорбента, но высок риск усиления исходного уровня энтеротоксемии и запуск патогенетических процессов. Для снижения указанного явления, помимо адсорбции токсинов в полости желудочно-кишечного тракта, необходимы:

- метаболическая дезактивация токсинов в полости желудочно-кишечного тракта,
- активация процессов биотрансформации токсинов, циркулирующих в кровотоке.

Большое разнообразие химического строения экзотоксинов и эндотоксинов исключает полную их метаболическую дезактивацию в полости кишечника. Однако известны уникальные свойства гуминовых кислот в отношении деактивации микотоксинов. Поэтому в качестве компонента метаболической дезактивации в полости желудочно-кишечного тракта мы выбрали как источник гуминовых кислот - торф и сапрпель, учитывая также, что они обладают сорбционной активностью.

Вопросам элиминации токсических веществ из организма посвящено большое количество научных исследований, в которых указано на жизненно важное значение этих процессов. Однако помимо этого нас интересовали и риски, которые могли возникнуть на фоне активации процессов системного метаболизма токсинов. Как замечают авторы Araújo Filho, I., et al. (2006), Власов, А. П., и соавт. (2010), при прогрессирующем эндотоксикозе возрастает риск нарушения мембранных структур и функций органов, участвующих в биотрансформации

ксенобиотиков с последующим вторичным усилением степени интоксикации. Поэтому не следует использовать препараты, создающие функциональную нагрузку на эти органы, например, на печень при применении витаминов, антимикробных средств и некоторых минералов. Актуальность отмеченного возрастает в рамках поставленных нами задач – разработать средства длительного или постоянного применения, что может усилить риски функциональной перегрузки естественных механизмов детоксикации и повысить уровень фоновой интоксикации, за счет вторичных метаболитов, образующихся в процессе биотрансформации. Критический анализ имеющейся информации и результаты собственных поисковых исследований показали, что более приемлемыми являются средства с обезвреживающим эффектом метаболического профиля, в частности нормализующие структуру и функции мембран. В этом отношении интересные данные приводит Вишняков, С. С., и соавт. (2008), которые изучили риски, в частности образования вторичных токсических метаболитов при применении некоторых средств детоксикации на фоне метаболических нарушений. Мы пришли к выводу, что более перспективными в отношении безопасности при длительном применении являются препараты растительного происхождения. Соломонник, О. Н. (2024), проведя анализ большого количества литературных источников пришел к выводу о высокой терапевтической эффективности фитопрепаратов, которые оказывают комплексное влияние на весь организм, а в отношении печени они нормализуют мембранные структуры печени и восстанавливают нарушенные функции гепатоцитов, в том числе обезвреживающую, не создают функциональную перегрузку данного органа. Проведя поисковые исследования, мы акцентировали свое внимание на флавоноидах, благоприятное влияние которых на печень, как основной орган, в котором происходит биотрансформация ксенобиотиков, известно. При этом наиболее перспективными оказались дигидрокверцетин и силимарин. Дигидрокверцетин согласно метаанализу литературных источников обладает широким спектром положительных фармакологических эффектов, таких как мембранотропное, гепатопротективное, антимикробное, антиоксидантное и

антитоксическое. (Леонтьева, Н. В., 2024). Проведённые нами исследования подтвердили указанные фармакологические эффекты дигидрохверцетина, так же было выявлена совместимость его с другими компонентами разрабатываемого средства. Было отмечено положительное влияние этого соединения на микрофлору кишечника, в частности, его умеренная антимикробная активность способствовала нормализации микробиоты свиней. Однако, выраженное антимикробное действие, которое как было отмечено усиливало метаболический эффект у моногастричных животных, оказало негативное влияние на микробиоту рубца у жвачных, вызывая его частичную депопуляцию. Поэтому мы были вынуждены отказаться от идеи разработки универсального средства коррекции фоновой детоксикации приемлемого для всех животных. В состав средства для рыб, птиц, свиней и пушных зверей ввели дигидрохверцетин, но для жвачных – препараты расторопши. Флавоноиды расторопши обладают столь же выраженным мембраностабилизирующим и гепатотропным действием, согласно исследованиям Шарун, Д. А. и соавт., (2022), но не оказывают вредного влияния на микрофлору преджелудков у жвачных.

Однако, с более выраженной проблемой, обусловленной видовыми особенностями обмена веществ, мы столкнулись в начале апробации премиксов на жвачных животных. Оказалось, что телят молочного периода и у здоровых животных старшего возраста фармакологический эффект соответствовал техническому заданию и обеспечивал адсорбцию экзо- и эндогенных токсинов в полости желудочно-кишечного тракта. Но при нарушении процессов становления функций преджелудков у молодняка крупного рогатого скота в возрасте от 4 до 6 месяцев, а также при большинстве болезней органов пищеварения имеет место нарушение метаболических процессов в рубце с развитием резорбтивной эндогенной интоксикации. Данные результаты согласуются с мнением Алехина, Ю. Н. и соавт. (2012, 2016), который также отмечал взаимозависимость уровня синдрома эндогенной интоксикации от выраженности нарушений процессов симбионтного и полостного пищеварения в рубце. Помимо этого, повышенный уровень эндотоксинов в полости рубца, нарушит защитные функции слизистой

оболочки преджелудков и кишечника у жвачных животных, увеличив риск поступления токсинов в кровь, такой факт отметил Bertok, L. (1997).

Таким образом, стала очевидной необходимость наличия у разрабатываемого средства для жвачных животных, способности оптимизировать процессы пищеварения в полости преджелудков. Применение в данной ситуации традиционных средств, таких как ощелачивающие, витамины, пробиотики, пребиотики и др. показали, что их эффект зависит от исходного состояния рубцового пищеварения и не ориентирован на длительное использование. В результате была выбрана концепция средовой корректировки, т.е., используемое средство должно не изменять, а оптимизировать среду в полости рубца, создавая там комфортные условия обитающей там полезной микрофлоры. При этом изменение кислотности среды не приемлемо, т.к. это вынужденная узконаправленная мера при исходном ацидозе или алкалозе. Решение проблемы было найдено при оценке содержания воздуха в порах диатомита, оказалось, что его полости в содержимом рубца заполняются жидкостью, вытесняя воздух.

Таким образом, при введении кормовых сорбентов на основе природных минералов, происходит кратковременное увеличение содержания кислорода в среде.

Помимо этого, известно, что микрофлора рубца и кишечника — это анаэробы, и увеличение содержания кислорода в содержимом рубца является одной из основных причин вначале дисбаланса микробиоты, но затем дефаунизации, нарушения процессов полостного и симбионтного пищеварения, это в своих работах отметили Алехин, Ю. Н., Лебедева, А. Ю. (2018). Поэтому корректировка уровня оксигенации содержимого рубца является наиболее перспективным направлением оптимизации процессов пищеварения в данном отделе. В настоящее время нет средств для изменения содержания кислорода в содержимом преджелудков и кишечника, поэтому основой научного поиска была информация деаэрации воды, например, в теплоэнергетике, пищевой и фармакологической промышленности. Скорость и полноценность биохимических реакций во многом зависят от уровня кислорода, на что, в свою очередь,

оказывает влияние наличие контакта с кислородом (воздухом), температуры, pH и состава реакционной среды (Бондарь, М. Ю. и соавт., 2018). Предложено большое количество методических подходов к деоксигенации, но многие авторы отдают предпочтение химическим (реагентным) методам, которые по мнению Ерке, С.И. и соавт., (2018), являются не только эффективными, но и менее затратными. Поэтому, при выборе перспективных средств коррекции содержания кислорода в содержимом рубца, мы также акцентировали внимание на изучение приемлемости известных и широко применяемых в промышленности средств. В пользу использования реагентов также указывал тот факт, что содержимое рубца имеет постоянный контакт с воздухом при заглатывании воздуха и в составе кормов. Поэтому необходимо средство, равномерно распределённое по всей полости рубца, обеспечивая дегазацию не только жидкой фракции содержимого, но твердых компонентов содержимого. Помимо этого, проводя поисковые исследования, акцент в которых был сделан на оценку безвредности и технической возможности применения выбранных средств. Из числа известных средств деоксигенации реагентов, мы выбрали средства из двух наиболее перспективных химических групп: сульфитсодержащие соединения и производные аскорбиновой кислоты. Результаты сравнительных исследований, представленные в разделе «Собственные исследования», убедительно показали, что высокий и более стабильный уровень поглотительной способности отмечены у представителя из второй группы – эриторбат натрия. И хотя данное соединение несколько проигрывало сульфиту натрия, но его дегазирующие свойства в меньшей степени зависли от кислотности среды, т.е., снижался риск изменения фармакологической эффективности разрабатываемого средства у животных при наличии патологии преджелудков (ацидоз, алкалоз). Как сульфит натрия, так и эриторбат являются безвредными веществами и входят в список пищевых добавок. При этом эриторбат (CAS 6381-77-7, PubChem 23683938, E316) признан безопасным и для него отсутствуют лимитирующие количества применения. Именно это производное аскорбиновой кислоты и выбрали для деоксигенации

содержимого рубца с целью оптимизации происходящих в его полости процессов пищеварения и нивелирования риска образования там эндотоксинов.

Проведя серию исследований в рамках фармакологического поиска, были выбраны перспективные претенденты в состав разрабатываемых функциональных сорбционно-метаболических премиксов (кормовых добавок). При этом были сформированы составы функциональных премиксов для рыб, птиц и моногастричных животных – «Фитопос» и для жвачных – «Фитопос–рум» (Таблица 78).

Таблица 78 - Состав премиксов «Фитопос» и «Фитопос–рум»

Компоненты	Фитопос	Фитопос-рум
Диатомит	+	+
Бентонит	-	+
Торф	+	+
Сапропель	+	+
Дигидрокверцетин	+	-
Силимарин	-	+
Эриторбат натрия	-	+
Декстрин	+	+
Назначение	Птица, рыбы, пушные звери, свиньи	Крупный рогатый скот

Все указанные компоненты химически совместимы, а в фармакологическом отношении их комбинация обеспечивает сочетание деконтаминации полости желудочно-кишечного тракта, активизации естественных детоксикационных механизмов организма и восстановление токсико-метаболических (посттоксических) нарушений.

Помимо отмеченного, следует указать, что разработка этих лечебных премиксов соответствует стратегическим направлениям развития России (Указ Президента РФ от 19 апреля 2017 г. № 176 «О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года»):

во-первых, они состоят из компонентов природного происхождения, что мотивирует использование регионального минерального и растительного сырья,

во-вторых – высокий уровень их наукоёмкости повышает эффективность использования ископаемых.

Помимо этого, использование натурального сырья гарантирует экологическую чистоту разработанных премиксов, но наряду с этим требует постоянного токсикологического мониторинга месторождений, к такому выводу пришли Бейсеев, А. О., Бейсеев, О. Б. (2011), Новосёлова, Е. С., и соавт. (2019).

Проведенные нами комплексные токсикологические исследования премиксов «Фитопос» и «Фитопос-рум», показали их безвредность для лабораторных животных и то, что они относятся к IV классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности) и согласно ГОСТ 32644-2014 критерий опасности - класс 5. Последующие исследования приемлемости подтвердили их безвредность для целевых животных.

Основным направлением исследований в рамках данной работы является изучение механизмов развития интегральной фоновой интоксикации и разработка средств её коррекции. В данном случае предусматривалось не только повышение эффективности профилактики и терапии кормовых отравлений, но и поиск решения инновационной проблемы - коррекция фоновой интоксикации сформированной сочетанием действия экзогенных и эндогенных факторов, что необходимо для нивелирования влияния внутренних и внешних факторов инициации эндогенного токсикогенеза. При этом одним из основных требований для новых средств является безопасность их постоянного или длительного применения. Информации о разработки подобных добавок в литературе мы не нашли, но использование традиционных методологических подходов показало их неприемлемость. Так, традиционный курс применения функциональных премиксов длительностью достаточной для предотвращения или лечения кормового отравления не вызывал каких-либо токсических явлений у животных, но негативные, появились при увеличении времени введения премиксов до 6 месяцев и больше, что необходимо для нивелирования постоянного антропогенного прессинга. Причиной осложнений оказались сорбенты. При

применении премиксов в течение более 20 дней в дозе 0,3 г/кг, было отмечено снижение в крови белка, общих липидов и триглицеридов, тормозится рост животных хотя активизируется аппетит, а у жвачных, помимо этого, уменьшается активность полостных протеолитических ферментов в рубце. И, хотя существует гипотеза об абсолютной безвредности энтеросорбентов (Урсова, Н. И., Горелов, А. В. (2006), ещё в 2003 году Горчаков, В. Н. (2003), обратил внимание на риск побочного влияния энтеросорбентов, в частности, на адсорбцию питательных и биологически активных веществ в кишечнике. Полученные нами результаты подтвердили, что энтеросорбенты адсорбируют не только токсические, но и питательные и биологически активные вещества, имеющиеся в полости желудочно-кишечного тракта, что не только снижает эффективность кормления, но и может стать причиной вторичной мальабсорбции.

Проведя анализ факторов, создающих риск алиментарной недостаточности, было выявлено, что пассивной сорбционной способностью обладают также корма, при этом не возникало каких-либо патологических состояний, т.е., важно оказалось не наличие риска негативного действия, а степень его выраженности, которая зависит от его количества. Учитывая данную концепцию, провели серию исследований по изучению влияния разных доз разработанных премиксов на организм свиней, птиц, пушных зверей и рыб и фито-пос-рум - крупного рогатого скота. В качестве тестовых показателей адсорбции питательных веществ и вторичного их дефицита, мы выбрали параметры: интенсивность роста, содержания в крови белка, витамина А и молекул средней массы (254 нм). Выявили, что введение премиксов не оказывает влияния на тестовые показатели, при назначении в течение 6 месяцев в дозе 0,1-0,15 г/кг массы тела и в течение 14 суток в дозе 0,2-0,25 г/кг. В дозе 0,28-0,3 г/кг, добавки стали причиной снижения адсорбции питательных веществ в кишечнике и, соответствующего изменения состава крови и интенсивности роста уже через 14-20 дней.

Таким образом, мы подтвердили дозозависимый эффект сорбентов. Была подтверждена возможность применения премиксов «Фито-пос» и «Фито-пос-рум» постоянно или в течение длительного времени (6 мес.), в дозе 0,1-0,15 г/кг,

курсами по 14-20 дней по 0,20-0,25 г/кг, но при тяжелых формах интоксикации, с целью лечения можно назначать указанные средства в течение 3-7 дней – по 0,25-0,3 г/кг. В результате доказано, что разработанные премиксы безопасны для применения всем видам животных, в том числе птице и рыбам, как с целью традиционной тактики профилактики и терапии отравлений, так и как первые средства снижения фоновой интоксикации и адаптации технологий животноводства к прогрессирующему антропогенному прессингу.

Широкий спектр экзотоксинов и эндотоксинов, многогранность патогенетического влияния интоксикации, которую они формируют, стали основой разработки средств с многоуровневым фармакологическим действием, и столь же широким спектром задач их применения. Отмеченое проявилось уже на этапе применения фитопос и фитопос-рум клинически здоровым животным. При этом было подтверждена безопасность разработанных средств и выявлено их позитивное влияние на организм животных, что проявилось снижением риска возникновения патологий, повышением сохранности и продуктивности крупного рогатого скот, свиней, пушных зверей, птиц и рыб. Указанные позитивные эффекты являются результатом оптимизации показателей обмена веществ, функций органов и систем организма. На что указывает то, что на фоне нормального биохимического профиля у здоровых животных, введение премиксов изменяет в рамках референсного диапазона соотношение изучаемых показателей (АсАТ и АлАТ, мочевины и креатинина). У всех животных, птиц и рыб из групп контроля наблюдалось возрастное уменьшение общего гемоглобина, его содержания (МСН) и концентрации в эритроцитах (МСV), но курс разработанных средств наоборот сопровождался повышением уровня указанных показателей с соответствующим снижением гипоксических рисков.

Таким образом, разработанные функциональные премиксы, оказывают оптимизирующее действие в отношении параметров гомеостаза, при их применении здоровым животным наблюдается улучшение баланса ферментов и конечных продуктов метаболизма, улучшение снабжений тканей организма кислородом, функций органов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков.

Данное положение имеет принципиальное значение, т.к., оно указывает на биологическую целесообразность применения фитопос и фитопос-рум здоровым животным, для оптимизации обмена веществ и иммунной системы, коррекции скрытых метаболических сбоев и снижения риска их прогрессирования, что позитивно отражается на здоровье и продуктивности животных.

Выявленная нами роль эндогенных токсинов в патогенезе болезней животных и их влияние на эффективность применения антибиотиков, стало основанием для предположения применения фитопос и фитопос-рум в схемах лечения ряда заболеваний. Был проведен опыт по изучению терапевтической эффективности разработанных премиксов, в котором тестовыми животными были свиньи больные энтеритом и энтероколитом. Полученные результаты представлены в соответствующем разделе, где подтверждена гипотеза о повышении эффективности терапии, на фоне снижения выраженности синдрома эндогенной интоксикации, что согласуется с данными Меньшикова, С. В., и соавт. (2017), Селивановой, Г. Б., Потешкиной, Н. Г. (2024). Результаты эксперимента показали, что разработанные средства повысили терапевтический эффект схемы лечения, сократив при этом продолжительность болезни и улучшив её исход. Не менее важным оказалось увеличение полноценности лечения, в частности, отмечено устранение патологических последствий переболевания, таких патологических явлений как дисбактериоз, интоксикация, патология печени и др., что снизило риск повторного возникновения болезней. Это принципиальный эффект применения премиксов, т.к. известно что в структуре общей заболеваемости животных преобладают случаи возникновения вторичных патологий или повторного развития ранее перенёсших болезней (Алехин, Ю.Н. и соавт., 2017; Попова, О.С., Паршин, П. А., Алехин, Ю. Н., 2023). При этом необходимо уточнить, что в процессе разработки курсов применения фитопос и фитопос-рум, с терапевтической целью, были выявлены особенности, которые следует учитывать. Так, оказалось, что назначение разработанных средств в период курса лечения повышает общую терапевтическую эффективность, но для устранения остаточных патологических явлений, после переболевания и

снижения риска повторного заболевания, требуется назначение премиксов не только во время активного курса терапии (применение антибиотиков), но и в течение нескольких дней после.

Проблема коморбидности является одной из основных современных медицины и ветеринарии. Именно сочетанные патологии составляют основную долю в нозологической структуре заболеваемости согласно Крылову, А. А. (2000), а Нургазизова, А. К. (2014), изучив современный уровень знаний полиморбидности, констатирует изменение доминирующей структуры заболеваемости с моно- на полинозологический характер. Оковитый, С. В. и соавт. (2019), изучая закономерности формирования коморбидного профиля патологий, указывает, что сочетание нескольких самостоятельных патологий является причиной возникновения синдрома «взаимного утяжеления», что во многом определяет состояние больного. Однако многие вопросы возникновения и закономерностей развития полиморбидности и коморбидности далеки от решения, резюмируют в своих исследованиях Полозова, Э. И., и соавт. (2021).

Полученные нами результаты, позволили расширить существующий спектр знаний теории коморбидности. Анализ результатов проведённых исследований даёт основание для предположения, что закономерность возникновения сочетания патологий заключается в наличии неспецифического патофизиологического явления, формирующего донозологическое состояние животного, на фоне которого при наличии причин возникают несколько самостоятельных болезней. Нами было показано, что роль неспецифического патогенетического фактора выполняет эндогенная интоксикация, которая изменяя состояние мембранных структур организма и метаболизм клетки, ослабляет саногенетический потенциал организма, снижает патогенетический порог для этиологических факторов, из числа которых, наиболее интенсивные, запускают «причинно-следственный» механизм развития болезней. Эта же концепция объясняет и закономерности развития вторичных патологий и осложнений, т.к. на фоне основного заболевания происходит прогрессирование эндогенной интоксикации с соответствующим ослаблением саногенетического потенциала, ране не вовлечённого в патогенез

органа, и в определенное время над ним начинает доминировать имеющийся, ранее не актуальный, этиологический фактор. Несмотря на некоторую простоту высказанной концепции, она определяет направления метаболической профилактики, т.е. устранение или снижение выраженности неспецифических инициаторов причинно-следственных патологических механизмов: снижение выраженности этиологических факторов или неспецифического патофизиологического явления, формирующего предрасположенность к развитию патологии. Ослабление этиологического звена развития болезни – это постоянная цель оптимизации животноводческих технологий и работы ветеринарной службы, но как было отмечено, многие абиотические факторы внешней среды не могут полностью быть нейтрализованы. Поэтому возрастает актуальность второго направления общей неспецифической профилактики, в частности, детоксикации организма.

Необходимость детоксикации может возникнуть в нескольких ситуациях. Во-первых, это традиционные случаи риска отравления. Изучение эффективности разработанных средств, в данной ситуации, мы провели на фоне угрозы массового отравления молодняка крупного рогатого скота микотоксинами. Представленные в работе результаты показали, что введение фитопос-рум в суточной дозе 0,25 г/кг – 10 дней и 0,20 г/кг – 20 дней в течение 30 дней сдерживали проявление токсического эффекта поступления в организм повышенного количества в Т-2 токсина (кукуруза в 8,5 раз выше ПДК) и фумонизина (на 23,4%). Так, на фоне потребления загрязнённого микотоксинами корма, применение премикса позволило снизить число животных с симптомами интоксикации на 78,5% до 1,0%, вторичных поражений желудочно-кишечного тракта с 36,1% до 1,5%, органов дыхания с 16,9% до 1,9%, а летальность с 10,0% до 0,125%. При этом в контрольной группе наблюдали проявление микотоксикоза с соответствующими случаями гибели животных. Мы акцентируем внимание на данном опыте в связи с тем, что существует гипотеза, что минеральные сорбенты малоэффективны в отношении Т-2 токсина, согласно Крюков, В. С. (2014), Гласкович, М. А., и соавт. (2017). Полученные нами результаты показали, что диатомит обладает более

высокой сорбционной активностью, чем цеолит, бентонит и др., это было показано на этапе фармакологического скрининга, но при этом нами отмечено, что большинство энтеросорбентов, в том числе и современных, не гарантируют полную защиту организма. Высокий профилактический эффект, разработанных нами премиксов, обусловлен не только выбором наиболее активного с позиции адсорбции минерала, но комплексного фармакологического действия субстанций, совмещающая деконтаминацию полости желудочно-кишечного тракта и активации естественных механизмов детоксикации организма.

Однако следует отметить, что спорадические случаи экзогенной интоксикации преимущественно обусловлены технологическими нарушениями в области кормопроизводства или кормления, поэтому их риск может быть снижен соответствующим контролем технологического процесса и мониторинга безопасности кормов и воды. Подобной возможности нет в отношении фоновых антропогенных факторов, которые как было отмечено выше, обусловлены объективной необходимостью развития цивилизации. И в данном случае требуется не курсовая адсорбция токсинов в кормах, а постоянная барьерная деконтаминация полости желудочно-кишечного тракта и системная детоксикация организма. Это принципиально новый подход к решению глобального токсикологического прессинга. Инновационная составная которого заключается в формировании постоянно действующего обезвреживающего барьера не снаружи, а внутри организма, в частности в кишечнике, эффект которого усиливается активацией естественных механизмов биотрансформации ксенобиотиков. Именно задача снижения выраженности экологообусловленных и неконтролируемых токсикологических рисков, ставилась при разработке фито-пос и фито-пос-рум. Было проведено несколько серий опытов, на разных животных, по изучению эффективности премиксов при постоянной (фоновой) токсической агрессии среды.

С целью уточнения влияния химизации растениеводства, на качество кормов и состояние здоровья животных, мы провели исследования, в рамках которого сравнили состав почвы и зерна, с интенсивно используемого и

длительное время пустующего полей. Было выявлено существенное различие изучаемых показателей, в частности питательности кормов. Оказалось, что интенсификация кормопроизводства методом активного применения удобрений, позволяет повысить содержание в кормах многих питательных веществ. Однако их потребление сопровождается функциональной перегрузкой органов и систем организма, что повышает чувствительность животных к негативным факторам технологии и формируется риск возникновения патологий. Выявленные абиотические свойства кормов, полученных по интенсивным технологиям, вероятно, обусловлены искусственной модуляцией их состава с формированием дисбаланса естественного химического профиля. Учитывая, что в настоящее время искусственная коррекция плодородия почв преимущественно проводится методом внесения химических веществ, востребованных с позиции урожайности, в результате достигается только частичное и временное улучшение полноценности почвы, с сохранением в растениях дисбаланса питательных и биологически активных веществ. Тем не менее, при этом достигается активация метаболизма растений, за счет изменения химического профиля, в частности, соотношения вносимых в почву минералов и азота. Полученные нами результаты, позволяют предположить, что химически созданный стимулирующий эффект в период роста растений, в какой-то степени сохраняется в кормах. Как следствие, поедание этих кормов, приводит к активации белкового и углеводного обмена, но при этом создается дисбаланс активности аминотрансфераз, энергии (согласно изучению липидного баланса), депрессия щитовидной железы, тенденция к дефициту микроэлементов, накопление эндотоксинов, в том числе и продуктов ПОЛ. Метаболический сбой негативно отразился на интенсивности роста и заболеваемость животных. Длительное применение на этом фоне разработанных премиксов, в дозе 0,15 г/кг, нивелирует негативные последствия активного использования удобрений в кормовоспроизводстве. Полученные результаты доказали высокую эффективность разработанного премикса, которая подтвердила безопасность её длительного применения в рекомендуемых дозах, исключала нарушение процессов пищеварения, повысила резистентность животных,

эффективность их кормления и продуктивность. При этом было подтверждено значение эндогенной интоксикации, т.к., её снижение оказалось ключевым звеном в достижении положительных результатов. Однако, помимо эффекта снижения эндотоксемии, мы наблюдали сдерживание её уровня в течение всего опыта, что важно на фоне постоянного действия абиотического фактора, инициирующего образование токсических продуктов обмена веществ.

Таким образом, нами показано влияние химизации сельского хозяйства, т.е., антропогенных токсикантов на показатели кормов и состояние здоровья животных. Однако также очевидно, что в настоящее время нет возможности отказаться от применения удобрений, поэтому интерпретация полученных результатов, в практическом плане, даёт основание для предложения ряда мер и правил, по снижению выраженности последствий активного использования удобрения в технологиях производства кормов:

- постоянный контроль питательности почвы и её коррекции;
- целью искусственной коррекции плодородия почвы должна быть не только урожайность, но и уровень макро- и микроэлементов;
- искусственная коррекция состава почвы всегда сопровождается возникновением дисбаланса питательных и биологически активных веществ в кормовых растениях с тенденцией к увеличению уровня протеина, энергии и фосфора, но к уменьшению магния, цинка, меди, йода и кобальта;
- дисбаланс питательных и биологически активных веществ в кормах оказывает влияние на состояние здоровья животных, в частности, стимулирует обменные процессы, но на фоне дисбаланса минералов, происходят их сбои с накоплением метаболитов обладающих токсическими свойствами;
- понимая объективные причины химизации сельского хозяйства, как одного из ведущих методов решения проблемы дефицита продуктов питания, следует принять понимание постоянного риска антропогенного токсикоза, что обуславливает необходимость постоянного контроля и искусственной коррекции обмена веществ и уровня токсических веществ у животных.

Помимо отмеченного, учитывая постоянный и прогрессирующий характер влияния химизации кормопроизводства, очевидна необходимость постоянного наличия в рационе средств, адсорбирующих избыточное поступления свободных форм искусственно внесённых веществ, а также содержащих корректоры обмена веществ и естественных механизмов биотрансформации продуктов нарушенного метаболизма.

Таким образом, было подтверждено принципиально новое требование для разрабатываемых средств адаптации технологий животноводства в условиях прогрессирования антропогенного прессинга: наличие не только корректирующего эффекта, определяющего их лечебный и профилактический эффект, но и безопасность длительного применения и способности сдерживать уровень эндогенной интоксикации в клинически безопасном диапазоне. Именно такими свойствами обладают разработанные нами средства, что также было подтверждено в опытах по изучению эффективности их применения при постоянной (фоновой) интоксикации животных обусловленной техногенными факторами.

Дальнейшие исследования были ориентированы на получение новой информации об эффективности разработанных средств в условиях постоянной токсической агрессии. В частности, было показано, что близкое расположение пастбищ для крупного рогатого скота от автомагистрали является причиной накопления в составе травы тяжелых металлов, содержащихся в выхлопных газах автомобильных двигателей. Это обстоятельство стало причиной увеличения заболеваемости телят и снижения их продуктивности, но длительное введение фитопос-рум, позволило снизить негативное проявление данного техногенного фактора.

Представленные результаты интересны не только с позиции констатации негативного влияния выпаса животных на пастбищах, расположенных вблизи постоянных источников экзотоксинов, но и в плане опосредованных трудно контролируемых рисков. Так, мы не выявили нарушения правил организации работы с животными, в том числе и безопасности «удаленных» пастбищ, но при

скармливании животным кормов, заготавливаемых вблизи стационарных источников загрязнения, наблюдали увеличение уровня фоновой интоксикации.

Особый интерес представляют исследования источников экзотоксинов на состояние рыб, т.к. в данном случае имеется риск загрязнения не только кормов (водоросли, планктон), но и воды, как среды обитания (Гаджиева, С. Р., 2019). Проведённые нами исследования показали, что в воде расположенных вблизи автомагистрали водоёмов, значительно выше уровень тяжелых металлов, что стало причиной их увеличения в тканях рыб и повышения уровня общей заболеваемости. Введение в состав комбикормов для рыб премикса «Фитопос» позволило снизить выраженность влияния загрязнения воды на здоровье рыб.

Бесспорно, что расположение водоёмов рыбоводческих хозяйств вблизи источников загрязнения не допустимо и это входит в диапазон нормативно-правового регулирования. Однако, проведя анализ расположения рыбоводческих хозяйств мы обнаружили изменение уровня риска их загрязнения в течение последних 10 лет. Так, если в 2009 году в 27 хозяйствах три водоёма располагались в зоне экологического риска (стоки животноводческих ферм), то в 2019 году их количество возросло до восьми, по причине строительства автодорог и новых животноводческих комплексов. Представленные данные указывают на наличие неконтролируемой динамики усиления токсикологической агрессии среды обитания животных.

Проводимые исследования эффективности разработанных премиксов «Фитопос» и Фитопос-Рум» показали, что основным эффектом применения лежит снижение уровня эндогенных токсинов, т.е. наблюдается снижение их содержания в организме животных, а значит и в получаемых продуктах питания для человека. При этом не вызывает сомнения, что детоксикация продуктов питания благоприятно отразится на здоровье населения. Поэтому логическим завершением исследований влияния фоновой интоксикации на здоровье животных и эффективность применения при этом разработанных средств, стало изучение возможности их применения с целью коррекции качества получаемых продуктов питания. Впервые была применена концепция улучшения качества

продуктов питания с использованием технологии детоксикации животных. В частности, была разработана технология корректировки качества мяса свиней на «предреализационном» этапе. При этом в течение 2-3 недель до сдачи свиней, в их рацион добавляли фитопос, что стало причиной улучшения эндотоксикологического профиля. Помимо снижения уровня маркеров эндогенной интоксикации в крови перед убоем, произошло улучшение технологических параметров мяса, в частности увеличения рН и влагоудерживающей способности. Указанные показатели мяса определяют длительность её хранения и возможности переработки. Так, трудно переоценить значение влагоудерживающей способности мяса, для корректировки которой вынуждены применять пищевые добавки. Большое количество работ лишь доказывает этот факт, например, исследования Жеребилова, Н. И. и соавт. (2011), Косилова, В., и соавт. (2024), а разработанные нами функциональные премиксы могут улучшать технологические параметры мяса еще до убоя животных.

Представленный в работе материал убедительно показал необходимость разработки средств адаптации технологий животноводств, а для работы в условиях прогрессирующего антропогенного влияния предложенные комплексные средства и цели применения, показали их высокую эффективность, поэтому биологическая целесообразность внедрения фитопос и фитопос-рум в скотоводство, свиноводство, звероводство, птицеводство и рыбоводство не вызывает сомнения. Однако, следует учесть, что продолжительность жизненного цикла лекарственного препарата или лечебной добавки является интегральным показателем, отражающим актуальность цели, эффективность безопасность и технологичность их применения, конкурентоспособность и доступность. Вопросам актуальности и приемлемости разработанных средств были посвящены все предыдущие разделы собственных исследований. С целью оценки их конкурентоспособности и доступности мы провели анализ экономической эффективности применения. В основе фармакоэкономики лежит показатель цены оцениваемого средства, которая в свою очередь во многом определяется стоимостью сырья. На это обращает внимание Ягудина, Р. И. и соавт. (2014),

Шавловская, О. А. и соавт. (2023). Как было отмечено в состав изучаемых премиксов входят только вещества природного происхождения, поэтому исходная цена сырья должна быть не большой, но это зависит от финансовых затрат на подготовку сырья для ввода в конечный продукт. Добыча природных ископаемых уже требует затрат, но их использования в нативном виде не эффективно. Так, торф и сапрпель в исходном виде содержат небольшое количество биологически активных веществ (гуминовые и фульвовые кислоты), поэтому необходима их концентрация, что достигается в рамках технологии производства торфо-сапрпелевого концентрата (см. раздел об оптимизации технологии). Диатомит требует измельчения и термической обработки, дигидрокверцетин и расторопша должны быть выделены и очищены из растительного сырья. Таким образом, несмотря на сравнительно низкую стоимость природного сырья, необходимо учитывать затраты на придание им технологической формы, что по сути является наукоемким этапом производства и формирует эксклюзивность конечного продукта. Следующим экономически затратным этапом является технология производства целевого продукта. При этом выбираемая технология должна быть направлена на формирование свойств, указанных в технологическом задании, поэтому данный этап производства также формирует эксклюзивность конечного продукта. Формирование эксклюзивного, т.е. особого неповторимого, комплекса свойств, является основой конкурентоспособности. Однако, практическое проявление заданных качеств и наличие гарантированного сегмента на фармакологическом рынке, разработанный продукт может иметь только при наличии доступности его для потребителя. Доступность в свою очередь определяется реализационной ценой и логистикой. Традиционно рассчитывается экономическая эффективность применения нового средства в конкретных профилактических или клинических случаях согласно работам Вачевского, С. С., и соавт. (2017), Пилюкшиной, Е. В. и соавт. (2017), Белоокова, А. А., и соавт. (2018). Однако, учитывая многоцелевой характер применения разработанных средств, что по сути предусматривает постоянное их использование, мы провели оценку экономической эффективности применения разработанных средств, в

рамках полного технологического цикла выращивания, доращивания и откорма молодняка крупного рогатого скота. При этом в зависимости от цели премикс вводили в течение всего технологического цикла по 0,1 г/кг массы тела, но в течение 10 дней всем больным животным (в случаях заболевания от дня начала курса лечения), а также 20 дней до задачи (снятие с откорма) премикс вводили в дозе 0,2 г/кг. Полученные результаты показали, что применение премикса повышает экономическую эффективность получения говядины. При этом мы акцентируем внимание на доказанной нами возможности улучшения с помощью разработанных функциональных премиксов, качества мяса с соответствующим повышением её технологической ценности, что стало основанием для разработки нового подхода к ценообразованию на животноводческую продукцию в соответствии с её токсикологической (экологической) чистотой. Это принципиально новый сегмент продукции, получаемый на товарных фермах, но с коррекцией качества перед реализацией. Повышение её безвредности и улучшение технологических параметров имеет как биологическое, так и экономическое значение. В качестве примера мы разработали и апробировали схему дифференциального расчета и реализации мяса свиней, показав экономическую заинтересованность как производителей говядины, так её переработчиков.

Как было отмечено, одной целью разработки новых средств, была адаптация технологий животноводства к новым условиям работы, на фоне усиления токсикологических рисков, что, по сути, предусматривало увеличение себестоимости производства, однако полученные нами результаты показали обратное – постоянное применение функциональных премиксов выгодно и существенно увеличивает эффективность животноводства. Ранее представленные результаты изучения эффективности премиксов, показали их профилактическую и терапевтическую эффективность, поэтому экономическая целесообразность их применения с этой целью не обладала новизной, но постоянное назначение с целью нивелирования абиотического прессинга вызывало сомнение. Однако, полученные данные, указывают на необходимость постоянного (фонового)

использования фитопос и фитопос-рум, что вероятно, обусловлено уже наличием негативных метаболических сбоев в организме, даже клинически здоровых животных.

Подводя интегральный отчет результатов проведённой нами работы в отношении приемлемости корректировки выраженности влияния антропогенных факторов и фоновой интоксикации с использованием методов математической статистики, выполнили анализ влияния уровня эндо- и экзотоксинов на уровень адаптационного потенциала, от которого зависит состояние здоровья и риск возникновения болезни. Так, используя данные опытов, проведённых на молодняке крупного рогатого скота (доращивание, откорм), которым в начале опыта задавали рацион, состоящий из доброкачественных кормов, но затем в течение 30 дней, животные получали корма, загрязнённые тяжелыми металлами и микотоксинами, нам удалось определить силу влияния (критерий хи-квадрат) на вероятность возникновения болезни, т.е. на адаптационный потенциал отражающий уровень здоровья. На Рисунке 23 видно, что риск возникновения болезни зависит от уровня фоновой интоксикации.

Оптимальные условия		Токсикологический прессинг		Токсикологический прессинг + Фитопос	
		Болезнь		Болезнь	
		Адаптационный потенциал 20%		Адаптационный потенциал 5%	
З Д О Р О В Ь Е	И Н Т О К С И Н Т О К С И Н А Ц И Я	Эндотоксины 30%	Эндотоксины 35%	Эндотоксины 30%	Эндотоксины 30%
		Экзотоксины 50%	Экзотоксины 60%	Экзотоксины 55%	Экзотоксины 55%

Рисунок 23 – Схема снижения риска развития патологии в условиях прогрессирования антропогенных факторов

Проведённые нами исследования подтвердили актуальность проблемы интоксикаций у животных, а представленные результаты, не только расширили диапазон знаний о причинах их возникновения, неспецифической роли в запуске и проявления неспецифического причинно-следственного алгоритма развития болезней, о инновационных методических подходах антитоксической защиты на уровне клетки, органа, организма и внешней среды, но и показали новое перспективное направление научного поиска – адаптация технологий животноводства в условиях прогрессирующего абиотического прессинга.

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. Подводя итог проведенных исследований, мы пришли к следующим выводам:

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 В₁, Т-2 токсин, охратоксин А, дезоксиниваленол 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 ($r=60$) 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 выраженными 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 снижется 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 моногастричных 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 полигастричных 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. моногастричных животных. Состав: диатомит, торфо-сапропелевый концентрат, дигидрокверцетин и декстрин.

- «Фитопос - рум» для полигастричных 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 алергизирующую 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, активизируется 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.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Полученные данные позволяют рекомендовать функциональные премиксы фитопос для рыб и моногастричных 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 79. 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.

Таблица 79 - 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

6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Системное общебиологическое значение уровня интоксикации организма, сформированного сочетанием действия токсинов экзогенного и эндогенного происхождения, не только отражает современное состояние и риски изменения гомеостаза, но и указывает на необходимость научного поиска решений этой проблемы, в частности рекомендуем проведение:

- исследований по повышению информативности и оперативности мониторинга индивидуального и группового уровня эндогенной интоксикации с уточнением доли в его формировании экзогенной и эндогенной составной,
- исследования прогностического значения уровня интоксикации организма животных на их продуктивность и заболеваемость,
- исследования по изучению механизмов влияния эндотоксинов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств,
- изучения влияния экзо- и эндотоксинов на врожденный и адаптивный, в том числе и вакцинальный иммунитет,
- разработки способов и средств снижения уровня и нивелирования проявления эндогенной интоксикации, фоновой, т.е., у клинически здоровых животных,
- разработки технологий адаптации животноводства к антропогенным факторам,
- оптимизации технологий производства экологически чистой продукции животноводства в условиях прогрессирования антропогенного прессинга с использованием системы мониторинга и корректировки «фоновое» уровня интоксикации организма животных.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Сl коф -	клиренс кофеина
UCR -	отношение мочевины к креатинину
АлАТ -	аланинаминотрансфераза
АсАТ -	аспартатаминотрансфераза
БМВД -	белково-минеральная витаминная добавка
БФС -	бромсульфалеиновая проба
ГГТ (ГГТФ) -	гамма-глутамилтрансфераза
ДЗПР -	диаметр зоны подавления роста
ДОН -	дезоксиниваленол
ЗЦМ -	заменитель цельного молока
ИР -	искусственный рубец
ЛИ -	лейкоцитарный индекс
ЛИИ -	лимфоцитарный индекс (лимфоциты/нейтрофилы)
ЛПС -	липополисахарид
МДА -	малоновый диальдегид
МСМ -	молекулы средней массы
ОР -	основной рацион
ПКПД -	предельно допустимая концентрация вещества
ПОЛ -	перекисное окисление липидов
СЖ -	сырой жир
СК -	сырая клетчатка
СП -	сырой протеин
ССЭ -	сорбционная способность эритроцитов
ЧДД -	частота дыхательных движений
ЧСС -	частота сердечных сокращений
ЩФ -	щелочная фосфатаза
ЭИ -	эндогенная интоксикация

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, М. В. Влияние микотоксинов на репродуктивную функцию коров / М. В. Авраменко, В. В. Чекрышева // Ветеринария Северного Кавказа. – 2024. – № 1 (9). – С. 108-111. – DOI 10.24412/cl-37120-2024-9-108-111.
2. Адизова, Ш. Т. Сорбционные характеристики химически модифицированного бентонита / Ш. Т. Адизова, М. Р. Амонов // Universum: технические науки. – 2024. – Вып. 6 (123), ч. 4. – С. 24-29.
3. Актуальные проблемы генетической токсикологии / Э.Г. Багаутдинова, Д. О. Каримов, Г. Ф. Мухаммадиева [и др.] // Медицина, труд и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 252-255.
4. Александров, Ю. А. Кормовые токсикозы сельскохозяйственных животных и птицы: учебное пособие / Ю. А. Александров; Марийский гос. ун-т. – Йошкар-Ола, 2000. – 88 с.
5. Алехин, Ю. Н. Становление функций преджелудков у телят с патологией печени / Ю. Н. Алехин // Ветеринария. – 2012. – № 10. – С. 44-47.
6. Алехин, Ю. Н. Функциональное состояние преджелудков на разных этапах развития бронхопневмонии и в посттерапевтический период у телят / Ю. Н. Алехин, М. С. Жуков, А. Ю. Лебедева // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 11. – С. 13-19.
7. Алехин, Ю. Н. Экспериментальное исследование влияния уровня кислорода в содержимом рубца на микрофлору и процессы пищеварения в его полости / Ю. Н. Алехин, А. Ю. Лебедева // Вопросы нормативно-правового регулирования и ветеринарии. – 2018. – № 3. – С. 200-203.
8. Алехин, Ю. Н. Эндогенные интоксикации у животных и их диагностика: методические рекомендации. – Воронеж, 2000. – 12 с.
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. Амангулыев, М. Б. Гуминовые кислоты и их некоторые специфические свойства / М. Б. Амангулыев // Символ науки. – 2023. – № 6-2. – С. 37-38.
11. Анализ отечественных технологий переработки биоотходов жизнедеятельности птицы для получения кормовых добавок / Д. Т. Миникаев, Ф. К. Ахметзянова, А. Р. Кашаева, Т. М. Закиров // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2024. Т. 10. № 3. С. 227–236. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2024-10-3-227-236>
12. Анализ продовольственного зерна в Российской Федерации на загрязненность широким спектром микотоксинов (на примере урожая 2018 года) / М. Г. Киселева, И. Б. Седова, З. А. Чалый [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2021. – Т. 56, № 3. – С. 559-577.
13. Андрианова, Т. Г. Морфологические и функциональные изменения в органах и тканях животных при поступлении в организм соединений свинца и кадмия : дис.... доктора ветеринарных наук : 16.00.06, 16.00.02. – М., 2003. – 321 с.
14. Антипова, Л. В. Методы исследования мяса и мясных продуктов / Л. В. Антипова, И. А. Глотова, И. А. Рогов. – Москва : Колос, 2001. – 376 с.
15. Арутюнян, Р. Э. Правовое регулирование экологической безопасности / Р. Э. Арутюнян, М. Г. Карапетян // Образование и право. – 2022. – № 10. – С. 387-390.
16. Аршаница, Н. М. Ксенобиотики и загрязнение Ладожского озера / Н. М. Аршаница, А. Ю. Романов // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 2. – С. 190-198.
17. Астахова, Н. И. Эффективность введения анионных солей в рацион сухостойных коров / Н. И. Астахова, Н.В. Самбуров // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 3. – С. 96-101.
18. Астраханцев, В. И. Болезни пушных зверей / В.И. Астраханцев, С.Я. Любашенко; под ред. проф. С. Я. Любашенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Колос, 1973. – 358 с.

19. Бадова, О. В. Абмазоэнтерит у молодняка крупного рогатого скота старшего возраста / О. В. Бадова, Т. В. Бурцева, Д. А. Пяткова // Аграрное образование и наука. – 2022. – № 1. – С. 8.
20. Балакирев, Н. А. Кормление норок / Н. А. Балакирев. – Москва: Научная библиотека, 2015. – 240 с.
21. Балдин, С.М. Выделение, очистка и характеристика 1, d-транспептидазы 2 *Mycobacterium tuberculosis* / С. М. Балдин, Т. А. Щербакова, В. К. Швядас // Acta Naturae. – 2019. – Т. 11, № 1 (40). – С. 23-28.
22. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения / А. А. Баранов // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 3-9.
23. Барышев, В. А. Влияние нового фитосорбционного комплекса на организм молодняка норок / В. А. Барышев, О. С. Попова, О. Ю. Беспятых // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 3. – С. 89-93.
24. Барышев, В. А. Влияние фитобиотика на микробиоту кишечника телят / В. А. Барышев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 4. – С. 86-89.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Барышев, В. А. Использование сорбентов в рыбоводстве / В. А. Барышев, Д. У. Ташбаев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 122-126.
29. Барышев, В. А. Новые аспекты лечения телят с диареей / В. А. Барышев, О. С. Попова, Е. В. Рогачева // Ветеринария. – 2020. – № 2. – С.57-59.

30. 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.

31. Барышев, В. А. Повышение эффективности современных сорбентов / В. А. Барышев, О. С. Попова, А. В. Свиридова // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 2. – С. 13-16.

32. Баховиддинова, З.М. Экологические факторы риска и состояние здоровья детей / З. М. Баховиддинова, М. Д. Сахибова // Экономика и социум. – 2024. – № 3-2 (118). – С. 541-546.

33. Безопасность пищевых продуктов в концепции медицинской продовольственной безопасности России в современных условиях / Т. Г. Бутова, Е. П. Данилина, А. А. Белобородов [и др.] // Научный вестник: финансы, банки, инвестиции. – 2021. – № 3. – С. 130-137.

34. Бейсеев, А. О. Медицинские аспекты органической минералогии / А. О. Бейсеев, О. Б. Бейсеев // Вестник института геологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. – 2011. – № 8. – С. 26-29.

35. Белко, А. А. Полифепан в комплексной терапии телят при желудочно-кишечных заболеваниях / А. А. Белко // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины". – Витебск, 2007. – Т. 43, вып. 1. – С. 24-27.

36. Белова, О. Ю. Программа диагностики синдрома эндогенной интоксикации / О. Ю. Белова, Р. Н. Кузнецов // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. – 2010. – №18 (22). – С. 110-114.

37. Белооков, А. А. Экономическая эффективность применения микробиологических препаратов в птицеводстве / А. А. Белооков, О. В. Белоокова, М. А. Зяблицева // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2018. – № 6. – С. 29-35.

38. Белькова, Т. Ю. Патогенетические аспекты развития эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях / Т. Ю. Белькова // Байкальский медицинский журнал. – 2012. – № 113 (6). – С. 8-11.

39. Беляева, Е.В. Рекомендации по проведению некропсии лабораторных животных: монография / Е. В. Беляева, Я. А. Гушин, Ж. Ю. Устенко ; под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. – Санкт-Петербург: Дом фармации, 2023. – 92 с.
40. Беляева, О. А. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболевания печени / О. А. Беляева, В. Г. Семёнов // Аптека. – 2003. – № 30. – С. 7.
41. Бережной, Ю. М. Перспективы использования вспененного модифицированного перлита для получения новых композиционных материалов / Ю. М. Бережной, О. Н. Романова, Е. Н. Бессарабов // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 1(48). – С. 133.
42. Берестов, В. А. Клиническая биохимия пушных зверей: справочное пособие / В. А. Берестов. – Петрозаводск: Карелия, 2005. – 159 с.
43. Биологическая активность гуминовых веществ: перспективы и проблемы их применения в медицине (обзор) / И. А. Савченко, И. Н. Корнеева, Е. А. Лукша, К. К. Пасечник // Журнал МедиАль. – 2019. – № 1 (23). – С. 54-60.
44. Биологическая полноценность, физико-химические и технологические свойства мышечной ткани молодняка свиней / В. Косилов, Т. Седых, И. Миронова [и др.] // Вестник Ошского государственного университета. Сельское хозяйство: агрономия, ветеринария и зоотехния. – 2024. – № 1. – С. 89-96.
45. Биохимический контроль состояния здоровья свиней: рекомендации / А. П. Курдеко, Н. К. Хлебус, С. В. Петровский [и др.]. – Горки: БГСХА, 2013. – 48 с.
46. Богрова, Е. А. Терапевтическая эффективность сорбента "Ковелосорб" при лечении телят, больных диспепсией / Е. А. Богрова, А. М. Курилович // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны: материалы XI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург: СПбГУВМ, 2022. – С. 48-49.

47. Боев, В. М. Химические канцерогены среды обитания и злокачественные новообразования / В. М. Боев, В. Ф. Куксанов, В. В. Быстрых. – Москва: Медицина, 2002. – 342 с.
48. Бородин, Е. А. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких / Е. А. Бородин, Е. В. Егоршина, В. П. Самсонов. – Благовещенск, 2003. – 129 с.
49. Брагинец, С. В. Физические методы снижения содержания микотоксинов в кормах и их применение в комбикормовой промышленности (обзор) / С. В. Брагинец, О. Н. Бахчевников // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 32-46.
50. Бригадиров, Ю. Н. К вопросу болезней свиней факторно-инфекционной природы / Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, И. Т. Шапошников // Ветеринарный врач. – 2017. – № 4. – С. 15-19.
51. Бригадиров, Ю. Н. Показатели липидно-углеводного обмена у свиноматок с воспалительным и процессами в репродуктивных органах / Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, Г. Г. Чусова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 4. – С. 101–109.
52. Бузаева, М. В. Физико-химические свойства природных сорбентов Ульяновской области / М. В. Бузаева, Е. С. Климов, А. И. Кириллов // Башкирский химический журнал. – 2010. – № 17 (4). – С. 37-40.
53. Бузлама, А. В. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине / А. В. Бузлама, Ю. Н. Чернов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 9. – С. 43-48.
54. Булгакова, Г. Управление кальций-фосфорным обменом / Г. Булгакова // Животноводство России. – 2014. – № 4. – С. 43-44.
55. Булдаков, Л. А. Радиоактивное излучение и здоровье / Л. А. Булдаков, В. С. Калистратова. – Москва: Информ-Атом, 2003. – 165 с.
56. Васендина, М. В. Особенности элементного статуса системы «мать – плацента – пуповинная кровь – новорожденный» в условиях боевых действий /

М.В. Васендина // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – № 19 (1). – С. 34-40. – DOI 10.17021/1992-6499-2024-1-34-40.

57. Васильев, А. Н. Смена технологического уклада экономики как объективная необходимость решения главной проблемы современной цивилизации / А. Н. Васильев, А. Я. Щукина // Вестник ВУиТ. – 2017. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smena-tehnologicheskogo-uklada-ekonomiki-kak-obektivnaya-neobhodimost-resheniya-glavnoy-problemy-sovremennoy-tsivilizatsii> (дата обращения: 17.02.2024).

58. Вачевский, С. С. Экономическая эффективность и продуктивность животных при использовании новых средств патогенетической терапии / С. С. Вачевский, Г. В. Осипчук, Р. А. Караман // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2017. – Т. 6 (2). – С. 78-83.

59. Ветеринарная токсикология: учебник для среднего профессионального образования / Л. Ю. Ананьев, Л. А. Смирнова, В. Н. Жуленко [и др.] ; под ред. Л. А. Смирновой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Юрайт, 2022. – 299 с.

60. Ветеринарная токсикология с основами экологии / М. Н. Аргунов, В. С. Бузлама, М. И. Рецкий [и др.]; под ред. М.Н. Аргунова. – Москва: КолосС, 2005. – 415 с. – (Учебники и учебные пособия для студентов высших учебных заведений).

61. Вивер, А. Новые микотоксины — новый вызов? / А. Вивер // Комбикорма. – 2023. – № 6. – С. 42-44.

62. Влагосвязывающая способность мяса / Н. И. Жеребилов, Л. И. Кибкало, И. А. Казначеева [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 6. – С. 60-61.

63. Влияние антибактериальной терапии на барьерную функцию кишечной стенки / А. В. Суслов, А. Н. Митрошин, А. А. Соломаха [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 78-83.

64. Влияние антропогенной нагрузки на аккумуляцию тяжелых металлов в органах и тканях промысловых рыб / А. Ю. Матвеева, Н. Г. Кутлин, Д. Г. Кардапольцева, А. Т. Муллагалиева // Природообустройство. – 2018. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-antropogennoy-nagruzki-na-akkumulyatsiyu-tyazhelyh-metallov-v-organah-i-tkanyah-promyslovyh-ryb> (дата обращения: 11.09.2024).
65. Влияние комбинированного действия микотоксинов и ионизирующего излучения на аллергическую сенсibilизацию / Э. И. Семенов, Н. Н. Мишина, А. Р. Валиев [и др.] // Ветеринарный врач. – 2023. – № 2. – С. 60-69.
66. Влияние микотоксинов на гомеостаз коров в условиях интенсивного животноводства / Л. А. Гнездилова, С. В. Федотов, Ж. Ю. Мурадян, С. М. Розинский // Вестник КрасГАУ. – 2024. – № 4. – С. 78-87. – DOI 10.36718/1819-4036-2024-4-78-87.
67. Влияние микотоксинов на качественные показатели молока у коров в условиях крупного животноводческого комплекса / Л. А. Гнездилова, С. В. Федотов, Ж. Ю. Мурадян, С. М. Розинский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 30-38.
68. Влияние скармливания кукурузного экстракта на развитие внутренних органов цыплят мясного направления продуктивности / Д. В. Осепчук, А. А. Свистунов, Н. В. Агаркова [и др.] // Вестник КрасГАУ. – 2023. – № 5. – С. 113–118. – DOI 10.36718/1819-4036-2023-5-113-118.
69. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика: учебное пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. - 3-е изд. - М: Издательство: МЕДпресс-информ, 2013. - 800 с.
70. Войтенко, Н. Г. Проблемы диагностики при интоксикации фосфорорганическими соединениями / Н. Г. Войтенко, Д. С. Прокофьева, Н. В. Гончаров // Токсикологический вестник. – 2013. – № 5. – С. 122. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-diagnostiki-pri-intoksikatsii-fosfororganicheskimi-soedineniyami-1> (дата обращения: 24.05.2024).

71. Вялов, С. С. Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит / С.С. Вялов // *Consilium Medicum*. – 2017. – № 19 (8). – С. 14-18.
72. Вялов, С. С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции / С. С. Вялов // *Consilium Medicum*. – 2018. – № 20 (12). – С. 99-104.
73. Гаврилин, К. В. Рациональная химиотерапия бактериозов рыб в российской аквакультуре / К. В. Гаврилин, А. В. Ридигер, А. К. Пономарев // *Символ науки*. – 2016. – № 2. – С. 21-26.
74. Гаврилов, Ю. А. Некоторые экологические аспекты аутоиммунной патологии у крупного рогатого скота / Ю. А. Гаврилов, Г. А. Гаврилова, Т. А. Сокольникова // *Вестник АГАУ*. – 2012. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-ekologicheskie-aspekty-autoimmunnoy-patologii-u-kрупного-rogatogo-skota> (дата обращения: 11.09.2024).
75. Гаджиева, С. Р. Тяжелые металлы в водных экосистемах как индикатор антропогенного воздействия / С. Р. Гаджиева, У. Н. Рустамова, Т. И. Алиева, Э.А. оглу Йолчулу // *Молодой ученый*. – 2019. – № 9 (247). – С. 115-118.
76. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени / Д. С. Суханов, С. В. Оковитый, П. К. Яблонский [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2012. – Т. 57, № 5/6. – С. 41-52.
77. Гертман, А.М. Лечение гастроэнтерита телят в условиях природно-техногенной провинции Южного Урала / А. М. Гертман, Е. М. Асоскова // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2017. – Т. 231, № 3. – С. 22-27.
78. Герунова, Л. К. Профилактика микотоксикозов, в животноводстве / Л. К. Герунова, В. И. Герунов, Д. В. Корнейчук // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2018. – № 3 (31). – С. 36-43.
79. Герунова, Л. К. Сочетанное поражение кормов микотокосинами как фактор риска множественной патологии животных / Л.К. Герунова, В.И. Герунов,

Д.В. Корнейчук // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2022. – № 4 (48). – С. 116-123.

80. Герунова, Л. К. Токсикология пестицидов: учебное пособие / Л.К. Герунова, Т.В. Бойко. – Москва: Научная библиотека, 2013. – 200 с.

81. Гигиено-токсикологическая и ветеринарно-санитарная экспертиза кормов: учебное пособие / А. Ф. Кузнецов, В. Г. Тюрин, В. Г. Семенов [и др.] ; под ред. А.Ф. Кузнецова. – Санкт-Петербург: Лань, 2020. – 508 с.

82. Горчаков, В. Н. Нежелательные эффекты компонентов биологически активных добавок / В. Н. Горчаков. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 194 с.

83. Горшков, В. В. Влияние плотности посадки на продуктивность цыплят-бройлеров // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2015. – № 6 (128). – С. 93-97.

84. Госманов, Р. Г. Микология и микотоксикология / Р. Г. Госманов, А. К. Галиуллин, Ф. М. Нургалиев. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 168 с. // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/305966> (дата обращения: 15.05.2024). – Режим доступа: для авториз. пользователей.

85. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания: [официальный сайт]. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 12.05.2024).

86. Григорьев, В. Н. Концепция взаимодействия энтеросорбентов с внутренней средой организма / В. Н. Григорьев // Применение энтеросорбента СУМС-1 в клинической практике: доклады научно-практической конференции. – Новосибирск, 1994. – С. 12-16.

87. Гурова, С. В. Современные подходы к диагностике степени тяжести бронхопневмонии телят / С. В. Гурова, В. М. Аксенова // Пермский аграрный вестник. – 2022. – № 2 (38). – С. 112-117.

88. Гусев, Н. С. Управление процессом выращивания сельскохозяйственных культур на примере мобильного приложения

"SKYSCOUT" / Н. С. Гусев // Высокие технологии в растениеводстве – научная основа развития АПК: сборник статей по итогам студенческой научно-практической конференции. – Москва, 2021. – С. 50-55.

89. Данилевский, В. М. Справочник по ветеринарной терапии / В. М. Данилевский. – Москва: Колос, 1983. – 192 с.

90. Дезоксиниваленол как фактор риска загрязнения продовольственного зерна: мониторинг урожаев 1989-2018 гг. в Российской Федерации / И. Б. Седова, Л. П. Захарова, М. Г. Киселева [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 3. – С. 85-98.

91. Депутатов, К. В. Агрохимические особенности распределения подвижного цинка в почвах основных сельскохозяйственных угодий Калининградской области / К. В. Депутатов, Л. М. Григорович // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 6. – С. 54-61.

92. Детоксикационный эффект препаратов метаболического типа действия / С. С. Вишняков, А. П. Власов, А. Г. Захаркин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV (2). – С. 92-93.

93. Джейнес, М. Ю. Лейкоцитарные индексы в оценке иммунного статуса у свиноматок при профилактике послеродовых болезней / М. Ю. Джейнес // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 1 (61). – С. 99-102.

94. Диагностика, лечение и профилактика отравлений тяжелыми металлами животных: учебное пособие для вузов / С. П. Ковалев, Н. Л. Андреева, А. М. Лунегов [и др.]. – Санкт-Петербург: Лань, 2021. – 88 с.

95. Димитров, С. Диагностика отравлений животных / С. Димитров, А. Джуров, С. Антонов; пер. с болг. К.С. Богданова ; под ред. и с предисл. В.А. Бесхлебнова. – Москва : Агропромиздат, 1986. – 283 с.

96. Документы Минприроды России: официальный сайт. – URL: <https://www.mnr.gov.ru/docs/> (дата обращения: 15.05.2024).

97. Дыбан, А. П. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ / А. П. Дыбан, В. С. Баранов, И. М.

Акимова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т. 59, №10. – С. 89-100.

98. Дьякова, Н. А. Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем Центрального Черноземья / Н. А. Дьякова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 170-175.

99. Ерин, А. Т. Приусадебное кролиководство и нутриеводство / А. Т. Ерин, В. Г. Плотников, Е. И. Рыминская. – Минск : Ураджай, 1990. – 384 с.

100. Жеишева, А. Н. Оценка экологического риска для здоровья населения, проживающих в Саратовской области при воздействии соединений тяжелых металлов на продукты питания / А. Н. Жеишева, В. В. Жуков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 6.

101. Живая масса и состав крови телят в зависимости от формы и дозы применения кормовых добавок на основе сапропеля / А. М. Ежкова, И. А. Яппаров, Р. Н. Файзрахманов [и др.] // Ветеринарный врач. – 2018. – № 4. – С. 48-53.

102. Жилиякова, Е. Т. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств / Е. Т. Жилиякова, А. В. Бондарев // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2014. – № 10. – С. 40-49.

103. Жичкина, Л. В. Физиологические принципы детоксикации/Л. В. Жичкина, В.Г. Скопичев. – Санкт-Петербург, 2010. – 460 с.

104. Жуков, А. П. Информативность лейкоцитарных индексов в лабораторном скрининге лёгочной патологии у телят / А. П. Жуков, Е. Б. Шарафутдинова, А. П. Датский // Известия Оренбургского ГАУ. – 2016. – № 3 (59). – С. 101-104.

105. Жуков, М. С. Состояние локального иммунитета органов дыхания у телят с бронхопневмонией / М. С. Жуков, Ю. Н. Алехин, Н. А. Хохлова // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 4. – С. 345-352.

106. Жуленко, В. Н. Ветеринарная токсикология / В. Н. Жуленко, М. И. Рабинович, Г. А. Таланов ; под ред. В. Н. Жуленко. – Москва : КолосС, 2004. – 384 с. – (Учебники и учебные пособия для студентов высших учебных заведений).
107. Забродский, П. Ф. Иммуотропные свойства ядов и лекарственных средств. – Саратов : Изд-во СГМУ, 1998. – 213 с.
108. Захарова, Л. Н. Использование природных цеолитов в качестве кормовых добавок для дойных коров в хозяйственных условиях Центральной Якутии / Л. Н. Захарова, М. Т. Нарахаев // АгроЭкоИнфо: электронный научно-производственный журнал. – 2022. – № S1. – URL: https://agroecoinfo.ru/СТАТУИ/2022/s1/st_003.pdf (дата обращения: 20.11.2023).
109. Зинина, О. Т. Влияние некоторых тяжелых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека / О. Т. Зинина // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2001. – № 4. – С. 99-105.
110. Значимость снижения уровня эндогенной интоксикации в организме коров для повышения их молочной продуктивности / Л. В. Лазаревич, В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова [и др.] // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 347-351.
111. Зоотехнический анализ кормов / Е. А. Петухова, Р. Ф. Бессарабова, Л. Д. Халенева, О. Л. Антонова. -4-е изд. - Санкт-Петербург: Квадро, 2024. — 240 с.
112. Зулькарнаев, А. Б. Системная эндотоксинемия у больных хронической болезнью почек / А. Б. Зулькарнаев // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 96, №1. – С. 13-19.
113. Изменение некоторых биохимических показателей у крыс при остром алкогольном отравлении и действии биофлавоноидов / Е. Г. Доркина, Э. Т. Оганесян, Е. О. Сергеева [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 347-349.

114. Израэль, Ю. А. О программе комплексного фоновый мониторинга состояния окружающей природной среды / Ю. А. Израэль, Л. М. Филиппова, Ф. Я. Ровинский // Метеорология и гидрология. – 1978. – № 9. – С. 5-11.

115. Изучение влияния тяжёлых металлов и их смесей на организм (обзор) / С. В. Нотова, О. В. Маршинская, Т. В. Казакова, А. М. Мифтахова // Животноводство и кормопроизводство. – 2022. – Т. 105, № 3. – С. 19-34. – DOI 10.33284/2658-3135-105-3-19.

116. Иммунный статус серебристо-черных лисиц при гепатозах / К. О. Зернов, Л. И. Ефанова, И. А. Никулин, П. А. Паршин // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2014. – № 1/2 (40/41). – С. 156-158.

117. Инструменты экологического регулирования и экономический рост / Т. Н. Гоголева, Л. М. Никитина, В. И. Костылева [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Экономика и управление. – 2024. – № 1. – С. 3-15.

118. Исследование аэрогенного воздействия формальдегида на здоровье детского населения / Т. С. Уланова, К. П. Лужецкий, Т. Д. Карнажицкая [и др.] // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 194-200.

119. Исследование токсичности липофильных фикотоксина (окадаиковой кислоты и йессотоксина) в эксперименте *in vivo* / С. А. Хотимченко, О. В. Багрянцева, И. В. Гмошинский [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № S5. – С. 198-199.

120. Исследование физико-химических свойств арабиногалактана различных видов лиственницы / В. А. Бабкин, Н. А. Неверова, Е. Н. Медведева [и др.] // Химия растительного сырья. – 2015. – № 2. – С. 29-35.

121. Исследование характеристик природного наноматериала диатомита электронно-микроскопическим методом / Л. Н. Мясникова, А. А. Бармина, Н. Н. Жантурина, К. Ш. Шункеев // Вестник Карагандинского университета. Серия «Физика». – 2017. – № 2 (86). – С. 15-20.

122. Экспрессия генов, ассоциированных с иммунитетом, в тканях слепых отростков кишечника и поджелудочной железы цыплят-бройлеров (*Gallus Gallus*

L.) при экспериментальном т-2 токсикозе / Е. А. Йылдырым, А. А. Грозина, В. Г. Вертипрахов [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2021. – Т. 56, № 4. – С. 664-681. – DOI 10.15389/agrobiology.2021.4.664rus. – EDN VZYFUA.

123. Кадомцева, Е. Система индикаторов устойчивого развития национального АПК / Е. Кадомцева // Проблемы прогнозирования. – 2024. – № 1 (202). – С. 144-156. – DOI 10.47711/0868-6351-202-144-156.

124. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе автора и его практическом значении: Автореферат дисс.... канд. мед. наук. - Харьков, 1950. - 16 с.

125. Камолова, З. М. Морфофункциональное состояние щитовидной железы, потомства крыс в условиях внутриутробного раннего постнатального воздействия пестицидами / З. М. Камолова // Science and innovation. – 2024. – № 3 (44). – С. 96-99.

126. Карелин, С. Т. Инвазионные заболевания, эпизоотическое состояние и перспективы борьбы / С. Т. Карелин // Достижения науки и техники АПК. – 2006. – № 10. – С. 15-17.

127. Кармалиев, Р. С. Ветеринарная токсикология : учебное пособие / Р.С. Кармалиев. – Уральск : ЗКАТУ им. Жангир хана, 2017. – 282 с. // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/147893> (дата обращения: 15.05.2024).

128. Кашин, А. С. Об обеспечении устойчивого ветеринарного благополучия животноводства на фоне антропогенных аномалий региона / А.С. Кашин // Вестник РАСХН. – 2001. – № 5. – С. 76-78.

129. Кирюхина, Е. А. Патогенетические основы профилактики родильного пареза у крупного рогатого скота / Е. А. Кирюхина, Л. К. Герунова // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. – 2022. – № 4 (31). – С. 1.

130. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях /

Н. А. Рослая, Е. И. Лихачева, И. Е. Оранский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 11. – С. 17-22.

131. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений / В. С. Кошкина, Н. Н. Котляр, Л. В. Котельникова, Н. А. Долгушина // Медицинские новости. – 2013. – № 1 (220). – С. 20-25.

132. Клинико-экспериментальное обоснование применения сорбентов геологического происхождения в животноводстве и ветеринарии / М. П. Семененко, Н. П. Зуев, Л. А. Матюшевский [и др.]. – Белгород : Белгород. гос. аграр. ун-т им. В.Я. Горина, 2021. – 200 с.

133. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии : справочное издание / И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, А. Г. Малахов [и др.]. – Москва : Агропромиздат, 1985. – 287 с.

134. Клиническая лабораторная аналитика : В 3-х тт. / Под общ. ред. В. В. Меньшикова. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории Химико-микроскоп. методы исслед. биол. материалов. Коагулология. Кислот.-основ. равновесие. Электролит— Москва : Лабинформ-РАМЛД, 1999-, 2000. — 383 с.

135. Кнышова, Л. П. Экзо- и эндогенные этиологические факторы нарушения микробиоценоза / Л. П. Кнышова, А. Т. Яковлев, С. С. Ларионов // Современные инновации. – 2016. – № 5 (7). – С. 53-57.

136. Ковалев, С. П. Диагностика и терапия отравлений тяжелыми металлами у сельскохозяйственных животных : методические рекомендации / С. П. Ковалев, В. П. Нифонтова. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2001. – 17 с.

137. Ковальчук, Л. А. Эколого-физиологические исследования мышевидных грызунов антропогенно модифицированных территорий среднего и Южного Урала / Л. А. Ковальчук, Н. В. Микшевич, Л. В. Черная // Степи Северной Евразии : материалы X международного симпозиума (Международного степного форума), Оренбург, 27 мая – 02 июня 2024 года. – Оренбург : Ин-т степи Урал. отд-ния РАН, 2024. – С. 566-573.

138. Коморбидность и полипрагмазия в практике врача-терапевта / Э. И. Полозова, В. В. Скворцов, С. В. Аксенова [и др.] // Врач. – 2021. – № 3. – С. 34-39.
139. Кондрашов, В. А. Проблема гигиенического нормирования вредных химических веществ, опасных при кожном пути поступления в организм и профилактика перкутанных отравлений / В. А. Кондрашов // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, № S3. – С. 408-418.
140. Кононенко, Г. П. Риски возникновения микотоксикозов рыб в условиях аквакультуры (обзор) / Г. П. Кононенко, Д. А. Онищенко, М. И. Устюжанина // Сельскохозяйственная биология. – 2021. – Т. 56, № 2. – С. 261-278.
141. Концепция эколога-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве / Рос. акад. с.-х. наук. Отд-ние ветеринар. медицины. Всерос. науч.-исслед. ветеринар. ин-т патологии, фармакологии и терапии. – Москва : Росинформагротех, 2000. – 40 с.
142. Кормовые отравления: методическое пособие / К. Х. Папуниди, А. В. Иванов, М.Я. Трemasов, Э.И. Семёнов. – Москва : Столичная типография, 2008. – 72 с.
143. Коробейникова, Е. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с ТБК / Е. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8-9.
144. Коростелева, В. П. Микотоксины – реальная угроза качеству и безопасности продовольственного сырья / В. П. Коростелева, Е. Ю. Тарасова // Материалы международной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, сотрудников и аспирантов Российского университета кооперации. – Ярославль ; Москва : Канцлер, 2012. – С. 570-572.
145. Коростелева, В. П. Смешанные микотоксикозы и безопасные уровни микотоксинов в кормах и сельскохозяйственной продукции / В. П. Коростылева // Ветеринарный врач. – 2016. – №1. – С. 3-5.

146. Коротких, Ю. С. Применение цифровых технологий сельхозтоваропроизводителями / Ю. С. Коротких // Материалы Всероссийской с международным участием научной конференции молодых учёных и специалистов, посвящённой 155-летию со дня рождения Н.Н. Худякова, г. Москва, 7-9 июня 2021 г. : сборник статей. – Москва, 2021. – Т. 2.– С. 46-49.

147. Коррекция кишечного биоценоза поросят при микотоксикозе энтеросорбентами / Л. Е. Матросова, О. К. Ермолаева, Е. Ю. Тарасова [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 2. – С. 71-75.

148. Котляр, О. А. Методы рыбохозяйственных исследований (ихтиология) [Текст] : учебное пособие / О. А. Котляр ; Федеральное агентство по рыболовству, Федеральное гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования "Астраханский гос. технический ун-т", Дмитровский рыбохоз. технологический ин-т (фил.) Федерального гос. бюджетного образовательного учреждения высш. проф. образования "Астраханский гос. технический ун-т". — Изд. 2-е, перераб. и доп. — Москва : Дмитровский фил. "АГТУ", 2013. — 222 с.

149. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные) / И. Г. Каюков, О. В. Галкина, Е. И. Тимшина [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 21-36. – DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36.

150. Крупко, А. Э. Устойчивое развитие и экологическая ситуация в регионах Центрально-Черноземного района России / А. Э. Крупко, Ю. А. Нестеров // Известия ДГПУ. Естественные и точные науки. – 2020. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ustoychivoe-razvitiye-i-ekologicheskaya-situatsiya-v-regionah-tsentralno-chernozemnogo-rayona-rossii> (дата обращения: 08.12.2022).

151. Крылов, А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А. А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56-59.

152. Крюков, В. С. Эволюция адсорбентов микотоксинов / В. С. Крюков // РацВетИнформ. – 2014. – Т. 153, № 5. – С. 32-36.

153. Кудряшов, А. А. Патологоанатомические изменения у поросят при дезоксиниаленоловом и т-2 микотоксикозе / А. А. Кудряшов, В. И. Балабанова, Т.

П. Максимов // *Fundamental science innovation and technology* : Сборник научных статей по материалам II Международной научно-практической конференции, Уфа, 23 мая 2023 года. Том Часть 1. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2023. – С. 44-52. – EDN ZIZGLR.

154. Кузнецов, К. К. Показатели минерального обмена поросят-сосунов и отъемышей при скормливаниях свиноматкам добавок соевой окары и природных цеолитов / К. К. Кузнецов, Н. А. Любин, С. В. Дежаткина // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2014. – № 4. – С. 55-58.

155. Кузнецов, П. Л. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита / П. Л. Кузнецов, В. М. Борзунов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2013. – № 4. – С. 44-50.

156. Кузьмина, В. В. Влияние металлов на активность и характеристики пищеварительных гидролаз у рыб (обзор) / В. В. Кузьмина // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2019. – №1. – С. 5-24.

157. Кузьминова, Е. В. Теоретические основы и перспективы использования природных минералов в ветеринарии / Е. В. Кузьминова, С. Г. Канатбаев // *Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии*. – 2018. – Вып. 7 (2). – С. 220-225.

158. Курамбаев, Я. Б. Особенности развития и течения пневмонии при воздействии на организм пестицидов (экспериментальное и эколого-эпидемиологическое исследование) / Я. Б. Курамбаев, Х. Ж. Абдукадиров, Н. А. Мамаджанов // *Вестник науки*. – 2021. – № 10 (43), т. 5. – С. 91-98.

159. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2003. – Т. 4. – С. 188-284.

160. Лабораторная диагностика анемий / В. В. Долгов, С. А. Луговская, В. Т. Морозова, М. Е. Почтарь. – Москва ; Тверь : Триада, 2009. – 148 с.

161. Лабораторная оценка показателей эндогенной интоксикации в молоке коров / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, А. Г. Кощачев, М. П. Семенов // *Вестник*

Красноярского государственного аграрного университета. – 2023. – № 5 (194). – С. 143-148.

162. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции : справочник / Б. И. Антонов, В. В. Борисова, П. М. Волкова [и др].– Москва : Агропромиздат, 1986. – 352 с.

163. Левицкая, Е. С. Канальцевый аппарат почек - научное и прикладное значение / Е. С. Левицкая, М. М. Батюшин // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – № 6. – С. 405-421.

164. Лемешко, Т. Б. Обзор прорывных технологий в цифровом растениеводстве / Т. Б. Лемешко // Агробиотехнология-2021 : сборник статей международной научной конференции, Москва, 24-25 ноября 2021 года. – Москва : Рос. гос. аграр. ун-т - МСХА им. К.А. Тимирязева, 2021. – С. 718-722.

165. Леонтьева, Н. В. Флавоноиды – природные антиоксиданты / Н. В. Леонтьева // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2024. – № 1. – С. 57-66. – DOI 10.24412/2790-1289-2024-1-42-49.

166. Лешкенов, А. М. Влияние биологической активности почвы на содержание органического вещества на фоне возрастающих доз минеральных удобрений / А. М. Лешкенов, А. Х. Занилов, М. Ф. Крылова // Земледелие. – 2022. – № 7. – С. 11-15.

167. Лимаренко, А. А. Кормовые отравления сельскохозяйственных животных : учебное пособие / А. А. Лимаренко, А. Г. Бажов, А. И. Бараников. — Санкт-Петербург : Лань, 2007. — 384 с.

168. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации / Н. М. Гюлазян, О. Ф. Белая, В. А. Малов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 2. – С. 11-16.

169. Литвинова, А. В. Продовольственная безопасность России: эволюция приоритетов и способов оценки / А. В. Литвинова, Н. С. Талалаева // Вестник Волгоградского государственного университета. Экономика. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 182-196.

170. Лоптева, М. С. Распространение болезней незаразной этиологии у овец и коз в Ставропольском крае / М. С. Лоптева, Е. В. Горячая // Сельскохозяйственный журнал. – 2022. – № 4 (15). – С. 101-110.

171. Магомедова, У. А. Влияние отдаленных биологических последствий интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений в сельской местности Республики Дагестан на заболеваемость эрозией шейки матки взрослого женского населения / У. А. Магомедова // Новые задачи современной медицины : материалы I Международной научной конференции (г. Пермь, январь 2012 г.). – Пермь : Меркурий, 2012. – С. 121-129.

172. Макоско, А. А. О тенденциях распространённости экологически обусловленных заболеваний вследствие техногенного загрязнения атмосферы / А.А. Макоско, А.В. Матешева // Иновации. – 2012. – № 10 (168). – С. 98-105.

173. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова, О.В. Зубаткина, С. Л. Совершаева // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.

174. Малышева, А. Г. Химическое загрязнение воздушной среды жилых помещений как фактор риска здоровью населения / А. Г. Малышева, Н. В. Калинина, С. М. Юдин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 72-82.

175. Мартынов, А. И. Эндоинтоксикация: взгляд клинициста / А. И. Мартынов, И. А. Макарова, А. А. Фищенко // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – С. 19-28.

176. Медицинская токсикология : национальное руководство / под ред. Е. А. Лужникова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

177. Мельников, Д. Д. Роль Организации Объединенных Наций в решении глобальных экологических проблем современности / Д. Д. Мельников, С. Д. Забурдин, Е. Г. Раковская // The Newman in Foreign Policy. – 2020. – Т. 1, № 52(96). – С. 49-50.

178. Меньшикова, С. В. Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Вариант решения / С. В. Меньшикова, Г. Г. Кетова, М. А. Попилов // Главный врач Юга России. – 2017. – № 2 (54). – С. 44-47.

179. Методические рекомендации по диагностике, профилактике и терапии гепатопатий у крупного рогатого скота / Ю. Н. Алехин, С. В. Шабунин., М.И. Рецкий [и др.]. – Воронеж, 2009. – 88 с.

180. Методические рекомендации по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в агропромышленном комплексе / Г. А. Полуин, А. В. Гарист, Р. И. Князева ; Российская академия сельскохозяйственных наук. – Москва, 2007. – 32 с.

181. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А. Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий [и др.]. – Воронеж : Издательство Истоки, 2005. – 115 с.

182. Методические рекомендации по технологическому проектированию звероводческих и кролиководческих ферм : РД-АПК 1.10.06.04-22 / Министерство сельского хозяйства РФ. – Москва : Росинформагротех, 2022.– 143 с.

183. Методические указания по проведению гематологического обследования рыб : утв. Минсельхозпрод России, 02.02.99 г. № 13-4-2-/1487. – 20 с.

184. Методологические основы оценки клинико-морфологических показателей крови домашних животных / Е. Б. Бажибина, А. В. Коробов, С. В. Серeda, В.П. Сапрыкин. – Москва : Аквариум, 2004. – 126 с.

185. Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма у животных / В. С. Бузлама, М. И. Рецкий, Н. П. Мещеряков, Т. Е. Рогачева. – Воронеж: Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук, 1997. – 35 с.

186. Методология совместного анализа одновременно протекающих патологических процессов у лабораторных животных / С. В. Оковитый, Н. В. Петрова, Е. Б. Шустов [и др.] // Биомедицина. – 2019. –Т. 15, № 4. – С. 82-97.

187. Методы совместного применения сорбентов и пробиотика в кормлении сельскохозяйственных животных: монография / В. Р. Каиров, З. В. Псахчиева, С. В. Булацева [и др.]. – Майкоп: МГТУ, 2022. – 253 с. // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/309347> (дата обращения: 19.09.2024).

188. Методы анализа пищеварительных ферментов (Метод. указания) / ВАСХНИЛ, ВНИИ физиологии, биохимии и питания с.-х. животных; [Сост. В. А. Галочкин, В. М. Газдаров]. — Боровск : ВНИИФБИП, 1987. — 42 с.

189. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник / [И. П. Кондрахин и др.; под общ. ред. И. П. Кондрахина. - Москва : КолосС, 2004 (ГУП Смол. обл. тип. им. В.И. Смирнова). –519 с.

190. Микотоксикозы (биологические и ветеринарные аспекты) : монография / А. В. Иванов, В. И. Фисинин, М. Я. Трemasов, К. Х. Папуниди. – Москва : Колос, 2010. – 392 с.

191. Микотоксины в аквакультуре: распространение и последствия / Р. Гонсалвес, Д. Шатцмайр, У. Хофштеттер [и др.] // Комбикорма. – 2017. – № 6. – С. 82-83.

192. Миронова, И. И. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят / И. И. Миронова, Л. А. Романова, В. В. Долгов; И. И. Миронова, Л. А. Романова, В. В. Долгов; М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. мед. акад. последиплом. образования, Каф. КЛД. – М.: Изд-во "Триада ", 2005. – 206 с.

193. Мирошникова, М. С. Основные представители микробиома рубца (обзор) / М. С. Мирошникова // Животноводство и кормопроизводство. – 2020. – № 103 (4). – С. 174-185.

194. Мирошниченко, П. В. Механизм развития наиболее значимых микотоксикозов крупного рогатого скота / П. В. Мирошниченко, С. Э. Лазарев, Е.

В. Панфилкина // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 96-99.

195. Мониторинг микотоксинов в пищевой цепи / М. Я. Трemasов, К. Х. Папуниди, Э. И. Семенов, А. В. Иванов // Современная микология в России: материалы III Международного микологического форума. – Москва, 2015. – Т. 5. – С. 256-257.

196. Мониторинг содержания тяжелых металлов и селена в комбикормах для продуктивных животных и птицы / Т. В. Калюжная, Д. А. Орлова, Л. Ю. Карпенко [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 148-153. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.1.148. – EDN BHANVR.

197. Мусселиус, С. Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С.Г. Мусселиус. – Москва : Биноm, 2008. – 199 с.

198. Мушинская, С. Х. Исследование в области промышленного применения сорбентов / С. Х. Мушинская, В. А. Данельянц. – Москва, 1961. – 155 с.

199. Небытов, В. Г. Нормативно-правовое регулирование в сфере обращения с пестицидами / В. Г. Небытов // Вестник техносферной безопасности и сельского развития. – 2017. – № 2 (14). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/normativno-pravovoe-regulirovanie-v-sfere-obrascheniya-s-pestitsidami> (дата обращения: 14.05.2024).

200. Несчисляев, В. А. Пробиотики на основе иммобилизованных лактобактерий: апробация перспективных сорбентов / В. А. Несчисляев, М. Г. Столбова, К. А. Лыско // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 1/2. – С. M21.

201. Никитина, З. В. Механизм развития экологического сельскохозяйственного производства в России (на примере Псковской области) / З.В. Никитина // Никоновские чтения. – 2007. – № 12. – С. 67-70.

202. Никифорова, Н. А. Роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в патогенезе внебольничной пневмонии / Н. А. Никифорова, Т.

А. Карапетян, Н. В. Доршакова // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 160-169.

203. Никонова, Н. А. Региональные проблемы развития органического сельского хозяйства / Н. А. Никонова, Х. А. Дибирова // Уфимский гуманитарный научный форум. – 2023. – № 3 (15). – С. 144-157.

204. Никулин, И. А. Синдромный принцип диагностики болезней печени у крупного рогатого скота / А. И. Никулин, Г. И. Копытина // Ветеринария. – 2008. – № 1. – С. 41-43.

205. 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. – 2023. – № 2. – С.126-129.

206. 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.

207. Никулин, И. А. Оценка состояния экосистемы Липецкой области / И. А. Никулин, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 160-166.

208. Никулина, Н. Б. Метаболический статус дойных коров в хозяйствах Пермского края / Н. Б. Никулина, В. М. Аксенова // Пермский аграрный вестник. – 2019. – № 3 (27). – С. 117-125.

209. Новосёлова, Е. С. Распределение тяжёлых металлов по профилю почв выработанного торфяника / Е. С. Новосёлова, Л. Н. Шихова, Е. М. Лисицын // Самарский научный вестник. – 2019. – № 3 (28), т. 8. – С. 63-69. – DOI 10.24411/2309-4370-2019-13110.

210. Новочадов, В. В. Новые модели хронического эндотоксикоза / В. В. Новочадов, С.А. Калашникова // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 8. – С. 85-85.

211. Новые нанокompозиты для глубокой деоксигенации воды / Т. Е. Фертикова, С. В. Фертиков, Е. М. Исаева [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 614-625.

212. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных : справочное пособие / под ред. А. П. Калашникова, В. И. Фисинина, В. В. Щеглова, Н. И. Клейменова. – Москва, 2003. – 456 с.

213. Нормы кормления сельскохозяйственных животных и птицы. Состав и питательность кормов: справочник / Ф. К. Ахметзянова, А. Р. Кашаева, Д. Р. Шарипов, С. Ф. Шайдуллин. – Казань, 2016. – 103 с.

214. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «Коморбидность» и «Полиморбидность» / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95 (2). – С. 292-296.

215. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года : Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 // КонсультантПлюс : справочно-правовая система (дата обращения: 09.06.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

216. Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: Указ Президента РФ от 21 января 2020 г. № 20 // КонсультантПлюс : справочно-правовая система (дата обращения: 09.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

217. Об утверждении методики проведения экспертизы кормовой добавки: Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 18 ноября 2021 г. № 778 // КонсультантПлюс : справочно-правовая система (дата обращения: 09.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

218. Об утверждении целей и основных направлений устойчивого (в том числе зеленого) развития РФ : Распоряжение Правительства РФ от 14 июля 2021 г. № 1912-р (ред. от 30.12.2023) // КонсультантПлюс : справочно-правовая система (дата обращения: 09.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

219. Обогащение рациона молочных коров природным цеолитом / С. В. Дежаткина, Е. А. Горячева, В. В. Козлов, М. Е. Дежаткин // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 11. – С. 2656–2660. – URL: <http://e-koncept.ru/2016/86562.htm> (дата обращения: 27.03.2024).
220. Определение химического состава сапропеля / Л. Н. Адеева, Т. А. Коваленко, О. И. Кривонос [и др.] // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2009. – № 52 (3). – С. 121-123.
221. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания. – Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
222. Оптимизация режима осаждения белков при определении молекул средней массы как маркера эндогенной интоксикации / М. А. Барсукова, Л. С. Дмитриев, Е. Д. Якубенко [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – № 1 (38). – С.46-53.
223. Опыт применения вермикулита в ветеринарии / А. М. Гертман, Л. В. Чернышова, Д.М. Максимович [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2007. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-vermikulita-v-veterinariii> (дата обращения: 20.03.2024).
224. Осипов, А. В. Влияние антропогенных изменений на биологическую активность почв / А. В. Осипов, Т. В. Колесниченко, О. В. Димитриенко // Globus. – 2021. – Т. 7, № 7 (64). – С. 26-29.
225. Особенности борьбы с растворенным кислородом в проекте АСП / С. И. Ерке, М. Ю. Костина, М. Ю. Бондарь [и др.] // Нефтяное хозяйство. – 2018. – № 1. – С. 66-71. – DOI 10.24887/0028-2448-2018-1-66-71.
226. Особенности проявления хронического кормового микотоксикоза у лабораторных крыс в условиях эксперимента / М. П. Семенов, Е. В. Тяпкина, Е. В. Кузьмина, А. Г. Коцаев // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54, № 4. – С. 777-786.
227. Оспищев, А. В. Комплексная система дезинтоксикационной профилактики и фармакокоррекции при антропогенно-экологических болезнях

телят / А. В. Оспищев, А. С. Кашин, Г. В. Кашина // Вестник КрасГАУ / Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2012. – Вып. 2. – С. 176-181.

228. Остренко, К. С. Изменения липидного обмена у супоросных свиноматок на фоне применения аскорбата лития / К.С. Остренко, В.П. Галочкина, В. А. Галочкин // Аграрный вестник Урала. – 2019. – № 7 (186). – С. 45-50.

229. Острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабиотиков / Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова, В. В. Проворова [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 6. – С. 33-39.

230. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом / О. А. Шавловская, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. Д. Романов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 317-330.

231. Оценка адсорбирующей эффективности кормовой добавки «Пребисорб» / М. А. Гласкович, И. Н. Дубина, В. В. Юркевич [и др.] // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2017. – № 4. – С. 44-48.

232. Оценка и оптимизация минерального обмена лактирующих коров / С. Н. Белова, О. В. Смоловская, В. А. Плешков, А. В. Семечкова. – Пермский аграрный вестник. – 2022. – № 3 (39). – С. 46-54.

233. Папуниди, Э. К. О проблеме микотоксинов / Э. К. Папуниди, В. П. Коростелева, Е. Ю. Тарасова // Интеграция науки, практики и образования : материалы юбилейного сборника научных трудов аспирантов, преподавателей и практиков. – Казань, 2012. – С. 175-181.

234. Патент № 2543353 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/702. Способ профилактики токсокозов у сельскохозяйственных животных и птицы : № 2014100658/15 : заявл. 09.01.2014 : опубл. 27.02.2015 / М. А. Малков, Т. В. Данькова, Н.В. Малков. – 7 с.

235. Патент № 2738891 С1 Российская Федерация, МПК А23К 50/75, А23К 20/28, А23К 20/174. Комплексная добавка "Вермикулак" для повышения

продуктивности и естественной резистентности сельскохозяйственной птицы : № 2020119193 : заявл. 02.06.2020 : опубл. 18.12.2020 / В.В. Тарабрин, В.В. Петряков, М. М. Орлов ; заявитель ФГБОУ ВО "Самарский государственный аграрный университет". – 9 с.

236. Патент № 2741836 С2 Российская Федерация, МПК С12N 1/20, А61К 35/74, А61К 35/744. Композиции пробиотиков и пребиотиков : № 2017113027 : заявл. 21.10.2015 : опубл. 29.01.2021 / П. М. Рубио Нисталь, А. М. Карвахаль Уруэнья, Д. М. Гарсия ; заявитель Акилон Киль Сосьедад Лимитада. – 41 с.

237. Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей / О. В. Федорова, Э. Н. Федулова, О. А. Тутина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 5. – С. 34-37.

238. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор литературы) / В. А. Таболин, М. Ю. Яковлев, А. Я. Ильина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 126.

239. Патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение молекул средней массы в развитии синдрома эндогенной интоксикации / Е. В. Кузьминова, А. М. Сампиев, А. Г. Кощяев [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2023. – № 103. – С. 211-218. – DOI 10.21515/1999-1703-103-196-211-218.

240. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика болезней свиней с желудочно-кишечным синдромом в условиях промышленного комплекса /А. А. Кудряшов, Т. П. Максимов, В. И. Балабанова, М. И. Выдрина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2014. – № 1 (21). – С. 82-86.

241. Патологоанатомические изменения у свиней при фумонизиновом токсикозе /А. А. Кудряшов, В. И. Балабанова, М. И. Максимова [и др.] // Свиноводство. – 2024. – № 2. – С. 42-45. – DOI 10.37925/0039-713X-2024-2-42-45. – EDN IKVKTJ.

242. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология : учебное пособие / М. В. Щипакин, Н. В. Зеленецкий, М. Э. Мкртчян, Е. И. Чумасов. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2024. – 86 с.
243. Пашина, Е. В. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации / Е. В. Пашина, М. Л. Золотавина // Наука и современность. – 2014. – № 33. – С. 23-28.
244. Першин, Г. Н. Определение средней смертельной дозы / Г. Н. Першин // Фармакология и токсикология. – 1950. – Т. 13, № 3. – С. 53-56.
245. Пестициды : справочник / В. И. Мартыненко, В. К. Промоненков, С.С. Кукаленко [и др.]. – Москва : Агропромиздат, 1992. – 368 с.
246. Пестициды в пчелином мёде и продуктах пчеловодства / И. В. Куш, Д. И. Удавлиев, А. Л. Баиров [и др.] // Ветеринарный врач. – 2023. – № 2. – С. 17-22.
247. Пивоварова, Е. Г. Влияние антропогенных воздействий на изменение содержания подвижных питательных веществ в почве / Е. Г. Пивоварова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2005. – № 2 (18). – С. 22-27.
248. Пилюкшина, Е. В. Экономическая эффективность использования пробиотиков в рационах цыплят-бройлеров / Е. В. Пилюкшина, В. Н. Хаустов, Д. Е. Гамбург // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 11. – С. 115-120.
249. Плотникова, Е. Ю. Экологические последствия химизации сельского хозяйства / Е. Ю. Плотникова // Современные научные исследования и инновации. – 2020. – № 4 (108). – С. 15.
250. Поиск простых биологических методов определения деструкции микотоксинов в пищевых продуктах споровыми культурами-пробиотиков. Кутлиева Г. Дж., Тураева Б. И., Черкасова Г. В., Камалова Х. Ф. “Challenges of storage and processing of agricultural products and their solutions based on modern technologies” international scientific and practical conference». – 2024. - № 3(58) - P. 249-256.-<https://doi.org/10.5281/zenodo.13954852>

251. Показатели белкового и азотистого обмена свиней в течение беременности / В. С. Скрипкин, В. И. Трухачев, А. Н. Квочко, А. В. Агарков // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2020. – № 12 (165). – С. 152-155.

252. Показатели клинических параметров крови норок (*Mustela vison*) при шедовом содержании в природно-климатических условиях Тверской области / В. С. Понамарёв, Ю. Е. Кузнецов, А. М. Лунегов, Е. Б. Ромашова // Journal of Agriculture and Environment. – 2022. – № 7 (27). – DOI 10.23649/jae.2022.27.7.003.

253. Показатели минерального обмена в послелетельный период при разной воспроизводительной способности коров / А. А. Соломахин, О. С. Митяшова, Р. А. Рыков [и др.] // Молочное и мясное скотоводство. – 2020. – № 2. – С. 46-49.

254. Показатели токсичности патулина / А. М. Тремасова, Л. Л. Беляева, К. Ф. Халикова, В. Н. Садыкова // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии : материалы международной научно-производственной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Авразова А. А., 22-23 июня 2006 г., Воронеж. – Воронеж, 2006. – С. 384.

255. Покровский, А. А. Ферментный механизм некоторых интоксикаций / А. А. Покровский // Успехи биологической химии. – 1962. – Т. 4. – С. 61-81.

256. Полинская, М. В. Таможенные инструменты и зерновой демпфер как эффективные меры государственного регулирования / М. В. Полинская, О. В. Гузева // Продовольственная безопасность: проблемы и пути решения : сборник статей по материалам XVI Международной научно-практической конференции, Краснодар, 03-05 июня 2021 года. – Краснодар : Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина, 2021. – С. 41-45.

257. Полистовская, П. А. Анализ смертности карпов при воздействии различных концентраций ацетата свинца / П. А. Полистовская, Л. Ю. Карпенко // Ресурсы дичи и рыбы: использование и воспроизводство : Материалы II Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Красноярск, 26 ноября 2021 года. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2021. – С. 174-176. – EDN ZGVECF.

258. Понамарёв, В. С. Биохимические показатели крови норок при жировом гепатозе / В. С. Понамарёв, Ю. Е. Кузнецов, А. М. Лунегов // *Journal of Agriculture and Environment*. – 2023. – № 8 (36). – DOI 10.23649/JAE.2023.36.3.

259. Понамарёв, В. С. Количественное изменение желчных кислот при гепатотропной терапии у овец / В. С. Понамарёв, А. М. Лунегов // *Ветеринарный врач*. – 2022. – № 4. – С. 43-47. – DOI 10.33632/1998-698X.2021_43_47.

260. Попова, О. С. Показатели вегетативной нервной системы и эндотоксикоза у коров при физиологической и осложненной гестозом беременности / О. С. Попова, П. А. Паршин, Ю. Н. Алехин // *Аграрный вестник Урала*. – 2023. – Т. 23, № 11. – С. 75-85.

261. 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

262. Попова О. С. Обзор современных методов диагностики заболеваний гептобилиарной системы / О. С. Попова, В. С. Понамарев, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // *Международный вестник ветеринарии*. – 2023.– № 1.– С.113-122.

263. Попова, О. С. Анализ фармакокинетических свойств нативного лекарственного средства на основе комплекса сорбентов / О. С. Попова // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2023. – № 1. – С. 70-72.

264. Попова, О. С. Анализ фармацевтического ветеринарного рынка сорбционных лекарственных средств России и Евросоюза / О. С. Попова // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2023. – № 4. – С.122-124.

265. Попова, О. С. Влияние нового фитобиотического комплекса на факторы естественной резистентности цыплят-бройлеров / О. С. Попова, В. А. Барышев // *Иппология и ветеринария*. – 2018. – № 3(29). – С. 52-56.

266. Попова, О. С. Влияние фитобиотического комплекса на лабораторных животных / О. С. Попова, В. А. Барышев // *Международный вестник ветеринарии*. – 2018. – № 2. – С. 60-64.

267. Попова, О. С. Влияние фитосорбционного комплекса на морфобиохимические показатели крови норок / О. С. Попова, В. А. Барышев //

Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 4. – С. 162-164.

268. 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

269. Попова, О. С. Изучение гематологических показателей цыплят-бройлеров при скармливании нового фитобиотического комплекса /О. С. Попова, В. А. Барышев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 95-97.

270. 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. Алехин // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 2. – С. 141-150

271. 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. Алехин // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 3(24). – С. 130-142.

272. Попова, О. С. Оценка и методы коррекции загрязнения тяжелыми металлами пресных вод Ленинградской области /О. С. Попова, В. А. Барышев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2021. – № 2. – С. 85-87.

273. Попова, О. С. Оценка эффективности сорбционно-метаболической кормовой добавки в условиях птицефабрики / О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 106-111.

274. 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. – 2024. – № 1. – С. 69-71.

275. Попова, О. С. Производственные испытания нового фитосорбционного комплекса /О. С. Попова, В. А. Барышев, Е. В. Рогачева // Ветеринария. – 2020. – № 4. – С. 49-51.

276. Попова, О. С. Производственные испытания сорбционной кормовой добавки для радужной форели / О. С. Попова, Ю. Н. Алехин // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 120-126.

277. 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.

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

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

280. Попова, С. А. Микотоксины в кормах: причины, последствия, профилактика /С. А. Попова, Т. И. Скопцова, Е. В. Лосякова // Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии. – 2017. – № 1. – С. 16-23.

281. Применение водного экстракта лиственницы сибирской для коррекции клинического статуса молодняка крупного рогатого скота /Ч. Б. Кушеев, В. А. Бабкин, Н. А. Олейников [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 9. – С. 59-61.

282. Приобретенные и наследственные мегалобластные анемии. Часть 2. Фолиеводефицитные анемии, генетически детерминированные нарушения транспорта и обмена фолатов, проявляющиеся мегалобластной анемией / Л. В. Батуревич, А. А. Гусина, Т. С. Дальнова [и др.] // Медицинские новости. – 2022. – № 2. – С. 6-12.

283. Проект АСП. Проблематика растворенного кислорода. Теория и практика / М. Ю. Бондарь, М. Ю. Шустер, В. М. Карпан [и др.] // Георесурсы. – 2018. – № 20 (1). – С. 32-38.

284. Прозоровский, В. Б. Аналитический вариант экспрессного метода одной точки для определения средних эффективных доз / В. Б. Прозоровский, Г. Т. Фруммин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55, № 6. – С. 61-63.

285. Проскурина, Л. И. Сезонные кормовые отравления сельскохозяйственных животных Приморского края / Л. И. Проскурина, Н. В. Репш // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 8 (98), ч. 2. – С. 68-70.

286. Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В. И. Черний, Б. С. Шейман, Н. П. Гребняк [и др.]. – Киев, 2007. – 1010 с.

287. Пути повышения возможностей естественных механизмов детоксикации при остром перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, И. Г. Козлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 17-22.

288. Раскрытие механизмов и последствий антропогенного воздействия на химический состав атмосферы, гидросферы и литосферы / О. Сарыева, М. Ниязгельдиев, М. Горягдыева, Х. Хаджымырадова // Всемирный ученый. – 2024. – № 1 (22). – С. 428-433.

289. Распространение основных микотоксинов в кормовом сырье и их характеристика / Е. И. Симонова, К. М. Кондрашкина, Е. О. Рысцова, М.В. Большакова // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 168-177.

290. Ратошный, А. Н. Профилактика нарушений обмена веществ у новотельных коров / А. Н. Ратошный, А. А. Солдатов, С. И. Кононенко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 136. – С. 211-222.

291. Регламент Комиссии (ЕС) № 386/2009 от 12 мая 2009 г. о внесении изменений в Регламент (ЕС) № 1831/2003 Европейского парламента и Совета в

отношении создания новой функциональной группы кормовых добавок (текст, имеющий отношение к ЕЭЗ). – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/386/oj> (дата обращения: 15.02.2024).

292. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Профессиональные ассоциации Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.- 2021. – 225 с.

293. Ремизов, И. В. Основы патологии : учебник / И.В. Ремизов. – Ростов-на-Дону, 2020. – 364 с.

294. Риски для здоровья населения, обусловленные контаминацией пищевых продуктов местного производства / А. С. Фазлыева, Р. А. Даукаев, Д. О. Каримов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 100-108.

295. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма / Т. Л. Пилат, Л. П. Кузьмина, М. М. Коляскина, Л. М. Безрукавникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 11 (183). – С. 118-125.

296. Роль эндотоксемии и механизмов врожденного иммунитета в патогенезе неразвивающейся беременности / М. С. Селихова, О. А. Кузнецова, С. В. Вдовин, Г. В. Дмитриенко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (41). – С. 18-20.

297. Романова, Л. Н. Современное состояние систем водоподготовки / Л. Н. Романова // Международный научно-исследовательский журнал. –2023. – № 2 (128) . – С. 49.

298. Роудер, Дж. Д. Ветеринарная токсикология / Дж. Д. Ройдер. – Москва : Аквариум-Принт, 2008. – 416 с.

299. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

300. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / отв. ред. Р.У. Хабриев. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с.

301. Русак, О. Н. К 75-летию Организации Объединенных Наций / О.Н. Русак // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. – Санкт-Петербург, 2019. – Т. 24, № 2. – С. 4-6.
302. Самаркина, А. Н. Медико-социальные аспекты лечения и профилактики флюороза зубов у детей, проживающих в эндемическом очаге : диссертация ... кандидата мед. наук : 14.01.14 / А.Н. Самаркина. – Тверь, 2017. – 192 с.
303. Самсонов, В. П. Характеристика эндотоксикоза при гангрене лёгких / В. П. Самсонов, А. К. Самсонов, С. В. Фукс // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Т. 80. – С. 73-78.
304. Саруханов, В. Я. Возможность использования сорбентов в животноводстве на техногенно загрязненных территориях / В. Я. Саруханов, Н. Н. Исамов, В. Г. Епимахов // Ветеринарный врач. – 2022. – № 6. – С. 56-63.
305. Селиванова, Г. Б. Место энтеросорбентов в клинической практике / Г. Б. Селиванова, Н. Г. Потешкина // Лечебное дело. – 2024. – № 1. – С. 76-84. – DOI 10.24412/2071-5315-2024-13089.
306. Семененко, М. П. Фармакологические аспекты применения энтеросорбента Приминкор в ветеринарии / М. П. Семененко, В. А. Антипов // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 6. – С.33-34.
307. Серикказы, А. Влияние экзотоксинов на организм / А. Серикказы // Международный научно-исследовательский журнал. – Екатеринбург, 2013. – № 3 (10), ч. 1. – С. 43-45.
308. Система мониторинга параметров двигательной активности крупного рогатого скота на пастбищах / М. Ю. Егоров, С. В. Соловьев, О. А. Герасимова, С. В. Харитонов // Техника и технологии в животноводстве. – 2020. – № 4 (40). – С. 33-38.
309. Скачкова, А. В. Проявление токсических свойств фтора у детей / А.В. Скачкова, С.В. Поройский // International journal of applied and fundamental research. – 2012. – № 1. – С. 44.

310. Случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами / Г. М. Галстян, И. Л. Давыдкин, А. С. Николаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т.65, № 2. – С. 174-189. – DOI 10.35754/0234- 5730-2020-65-2-174-189.

311. Содержание биогенных элементов (Zn, Co, Cr), щелочных (Rb, Cs), щелочноземельных (Sr, Ba) металлов и лантана в эвтрофной торфяно-болотной экосистеме / О. А. Голубина, Т. Н. Цыбукова, Е. Н. Тверякова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2019. – № 4. – С. 337-347.

312. Содержание ртути в донных отложениях и у двустворчатых моллюсков *Unio pictorum* реки Урал / Г. Н. Соловых, Т.В. Осинкина, Н. Н. Верещагин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2015. – № 5. – С.53-56. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-rtuti-v-donnyh-otlozheniyah-i-u-dvustvorchatyh-mollyuskov-unio-pictorum-reki-ural> (дата обращения: 11.09.2024).

313. Соловых, Г. Н. Результаты исследования содержания ртути в воде, донных отложениях и двустворчатых моллюсках среднего течения р. Урал и оценка её токсического действия на лизоцимную активность и бактериальную обсемененность жабр моллюсков / Г. Н. Соловых, Т. В. Осинкина // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. VII, № 1 (25). – С. 62-68.

314. Соломаха, А. А. Амбулаторная диагностика эндогенной интоксикации в хирургии / А. А. Соломаха, А. П. Власов, В. И. Горбаченко // Амбулаторная хирургия. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 140-145.

315. Соломонник, О. Н. Применение фитотерапии в качестве вспомогательного лечения вирусного гепатита А / О. Н. Соломонник // Экономика и социум. – 2024. – № 3-1 (118). – С. 938-944.

316. Состояние липидного и углеводного обменов у свиноматок в разные периоды репродуктивного цикла при возникновении послеродовой патологии / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, В. Н. Коцарев [и др.] // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины". – 2023. – Т. 59, вып. 2. – С. 87-92.

317. Софронова, С. А. Изыскание средств для лечения животных при сочетанном отравлении солями свинца и кадмия : автореферат диссертации ... кандидата биологических наук / С. А. Софронова. – Казань, 2009. – 24 с.

318. Сочетанное поражение кормов микотоксинами как фактор риска множественной патологии животных / Т. В. Герунов, Л. К. Герунова, И. А. Симонова, Я. О. Крючек // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2022. – № 4 (48). – С. 116-123.

319. Способ оценки степени тяжести нарушений функции печени у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, М. П. Семенов [и др.] // Ветеринария Северного Кавказа. – 2023. – № 1 (8). – С. 48-54.

320. Справочник по пестицидам / Л. И. Медведь, Е. И. Спыну, С. Г. Серебряная [и др.] ; под ред. акад. Л. И. Медведя. – Киев : Урожай, 1977. – 375 с.

321. Сравнительный анализ и подбор систем мониторинга здоровья крс / В. В. Кирсанов, Ф. Е. Владимиров, Д. Ю. Павкин [и др.] // Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. – 2019. – № 1 (33). – С. 27-31.

322. Стожко, Н. Ю. Химическое загрязнение среды обитания человека и вопросы развития экологической культуры / Н. Ю. Стожко, Н. П. Судакова // Человек и культура. – 2023. – № 4. – С. 64-75.

323. Субботин, В. В. Антибактериальная терапия в ветеринарной практике / В. В. Субботин, Н. В. Данилевская // VetPharma. – 2011. – № 1. – С. 38-42. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-v-veterinarnoy-praktike>.

324. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным / А. В. Рыбакова, М. Н. Макарова, А. Е. Кухаренко [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 207-217. – URL: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.

325. Тарасенко, Ю. А. Энтеросорбция как метод выведения из организма тяжелых металлов и радионуклидов / Ю. А. Тарасенко // Поверхность. – 2014. – № 6. – С. 110-121.

326. Тарасова, Ю. И. Негативное воздействие при поступлении тяжелых металлов в окружающую среду / Ю. И. Тарасова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – № 6-4. – С. 18-21.

327. Ташбулатов, А. А. Применение цеолитов в сочетании с синтетическими азотсодержащими веществами при откорме бычков : диссертация ... кандидата ветеринарных наук : 16.00.06 / А. А. Ташбулатов ; Чуваш. гос. с.-х. акад. – Чебоксары, 2007. – 131 с.

328. Тельцов, Л. П. Концепция выращивания животных и увеличения продукции животноводства в 2-3 раза / Л. П. Тельцов // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 2. – С. 27-33.

329. Теоретические основы процессов защиты среды обитания [Текст] : учебное пособие для студентов вузов, обучающихся по направлению "Техносферная безопасность" (квалификация/степень - бакалавр) / Е. В. Сотникова, Е. В. Дмитренко, В. С. Сотников. - Санкт-Петербург [и др.] : Лань, 2014. - 573 с.

330. Теплая, Г. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) / Г. А. Теплая // Астраханский вестник экологического образования. – 2013. – № 1 (23). – С. 182-192.

331. Тогайбаев А. Я., Кургузкин А. А. с соавт. Способ диагностики эндогенной интоксикации / Лаб. дело. - 1988.- №9.-С. 22-25

332. Токсическое действие кадмия на организм человека (обзор литературы) /А. Б. Кривошеев, Е. Л. Потеряева, Б. Н. Кривошеев [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 6. – С. 35-42.

333. Торжков, Н. И. Физиологические особенности адаптации у коров-первотёлок / Н. И. Торжков, А. Ю. Ивчатова, А. Е. Кузина // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2015. – № 2 (26). – С. 104-108.

334. Трemasов, М. Я. Токсикологическая характеристика патулина и клиническая картина при отравлении у животных /М. Я. Трemasов, К. Ф. Халигавэ [и др.] // Рациональные методы профилактики, диагностики и терапии незаразных болезней животных: межвузовский сборник научных трудов ВНИВИ. – Казань, 1993. – С. 74-78.

335. Трemasова, Л. М. Изучение сорбционных свойств энтеросорбентов в отношении микотоксина патулина / Л. М. Трemasова, П. В. Софронов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 212. – С.171-174.

336. Туйчибоева, М. Н. Совершенствование диагностики токсичных компонентов крови при эндотоксикозах / М. Н. Туйчибоева, А. В. Козлов, Т. Шукуров // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 5 (31). – С. 104-112.

337. Тулякова, Т. В. Проблемы обеспечения биологической безопасности пищевых продуктов / Т. В. Тулякова, Е. В. Крюкова, Г. В. Парамонов // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 50-52.

338. Тутьельян, В. А. Природные токсины и проблемы биобезопасности / В. А. Тутьельян // II Съезд токсикологов России, Москва, 10–13 ноября, 2003 г. : тезисы докладов. – Москва, 2003. – С. 32-35.

339. Убаськина, Ю. А. Адсорбция катионов и анионов органических соединений на поверхности диатомита / Ю. А. Убаськина, Ю. А. Коростелева // Вестник Белгородского государственного технологического университета им. В. Г. Шухова. – 2016. – № 10. – С. 172-178.

340. Убаськина, Ю. А. Адсорбция хорошо растворимых органических соединений на диатомите / Ю. А. Убаськина, М. Б. Алехина // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 122-127.

341. Убаськина, Ю. А. Исследование адсорбционной способности диатомита / Ю. А. Убаськина, Е. Г. Фетюхина, Ю. А. Коростелева // Вестник

Белгородского государственного технологического университета им. В. Г. Шухова. – 2016. – № 5. – С. 140-143.

342. Узбекиков, М. Г. Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств / М. Г. Узбекиков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 14-20.

343. Улимбашев, А. М. Сравнительная оценка методов определения дыхания почвы. Возможности их использования в климатических проектах / А. М. Улимбашев, А. Х. Занилов // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2022. – № 2 (67). – С. 83-90.

344. Улитин, Д. А. Ядовитые растения и их влияние на организм сельскохозяйственных животных / Д. А. Улитин // Научный журнал молодых ученых. – 2023. – № 1 (31). – С. 34-39.

345. Урсова, Н. И. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата / Н. И. Урсова, А. В. Горелов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 19. – С. 1391.

346. Фазлыева, А. С. Влияние кадмия на здоровье населения и способы профилактики его токсических эффектов / А. С. Фазлыева, Р. А. Даукаев, Д. О. Каримов // Медицина труда и экология человека. – 2022. – № 1 (29). – С. 220-235.

347. Фаткуллин, Р. Р. Внешняя среда птиц как фактор иммунобиохимических условий / Р. Р. Фаткуллин, А. К. Сакен // Самарский научный вестник. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 152-157.

348. Физиологические особенности животных в районах техногенного загрязнения / И. М. Донник, И. А. Шкуратова, А. Г. Исаева [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 1 (93). – С. 26-28.

349. Флавоноиды: классификация, биологические свойства и перспективы использования в медицине / Е. Е. Курдюков, Д. А. Плешакова, Н. Н. Глебова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 11 (137). – DOI 10.23670/IRJ.2023.137.143.

350. Фомин, А. А. ESG-трансформация в сельском хозяйстве и устойчивое развитие территорий / А. А. Фомин, Е. И. Сямина // Московский экономический

журнал. – 2023. – № 7. – URL: <https://qje.su/selskohozyajstvennyenauki/moskovskij-ekonomicheskij-zhurnal-7-2023-3/>.

351. Функциональное состояние газотранспортного звена дыхательной системы у телят в разгар бронхопневмонии и в период реконвалесценции / Ю. Н. Алехин, М. С. Жуков, Е. В. Тюрина, Л. Н. Каширина // Ветеринария, зоотехния и биотехнологии. – 2017. – № 8. – С. 43-49.

352. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени: монография / А. И. Хазанов. - М.: Медицина.- 1968. - 404 с.

353. Хамидулина, Х. Х. Зеленые пестициды (преимущества и проблемы внедрения) / Х. Х, Хамидулина, Д. Н. Рабикова // Токсикологический вестник. – 2020. – №3 (162). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zelenye-pestitsidy-preimuschestva-i-problemy-vnedreniya> (дата обращения: 14.05.2024).

354. Халина Т. М., Халин М. В., Дорожкин М. В. Исследование электрических параметров многоэлектродной установки электротермического обеззараживания кормов с камерой круглого сечения // Вестник НГИЭИ. 2024. № 2 (153). С. 51–65. DOI: 10.24412/2227-9407-2024-2-51-65.

355. Характеристика *in vitro* природных сорбентов к пестициду класса неоникотиноидов / Н. Н. Мишина, Д. В. Алеев, Г. Р. Ямалова [и др.] // Ветеринарный врач. – 2023. – № 3. – С. 4-9.

356. Хенри, Дж. А. Профилактика и лечение отравлений: пособие для работников здравоохранения / Дж. А. Хенри, Х. М. Уайзман ; Отд-ние мед. токсикологии Больнич. треста Гая и св. Фомы, Лондон, Англия. – Москва: Медицина ; Женева : ВОЗ, 1998. – С.1-19.

357. Химические и физические факторы урбанизированной среды обитания / Ю. А. Рахманин, В. М. Боев, В. Н. Аверьянов, В. Н. Дунаев; под ред. акад. РАМН Ю. А. Рахманина. – Оренбург : Юж. Урал, 2004. – 430 с.

358. Хлебус, Н. К. Маркеры метаболических нарушений в крови свиноматок при гепатодистрофии / Н.К. Хлебус // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 1 (57). – С. 141-147.

359. Хожабаева, Ш. К. Паразиты рыб озера Дауткуль и способы борьбы с ними / Ш.К. Хожабаева, Г.К. Арзыева // *Мировая наука*. – 2024. – № 1 (82). – С. 114-117.
360. Цаликов, Р. Х. Оценка природной, техногенной и экологической безопасности России / Р.Х. Цаликов, В.А. Акимов, К.А. Козлов. – Москва : ФГУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), 2009. – 464 с.
361. Цифровое сельское хозяйство: состояние и перспективы развития / В. Ф. Федоренко, Н. П. Мишуров, Д.С. Буклагин [и др.]. – Москва : Росинформагротех, 2019. – 316 с.
362. Шаробиддинов, З. Восстановление плодородия почвы с помощью комплексного микробиологического биоудобрения (КМУ) / З. Шаробиддинов // *Science and innovation*. – 2024. – Спец. iss. 21, т. 3. – С. 639-641.
363. Шарун, Д. А. Гепатопротекторные свойства расторопши пятнистой / Д.А. Шарун, Н.М. Карташова, А.А. Чепрасова // *Метод Z*. – 2022. – № 3 (5). – С. 19-20.
364. Щербина, М. А. Кормление рыб в пресноводной аквакультуре / М. А. Щербина, Е.А. Гамыгин. – Москва : ВНИРО, 2006. – 364 с.
365. Экспериментальный сочетанный микотоксикоз свиней на фоне инфекционной нагрузки / Э. И. Семенов, Л. Е. Матросова, С. А. Танасева [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2022. – Т. 57, № 2. – С. 371-383.
366. Экстремальная токсикология / Г. А. Софронов, М. В. Александров, А. И. Головкин [и др.]. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2016. – 256 с.
367. Эленшлегер, А. А. Экологические аспекты биогеоценотической патологии сельскохозяйственных животных / А. А. Эленшлегер // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. – 2003. – № 1. – С.163-164.
368. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы при эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункции / Т. А. Денисюк, М. В. Покровский, О. В. Филипова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016. – № 3. – С. 46-51.
369. Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. – Ленинград : Центр сорбционных технологий, 1991. – 329 с.

370. Эпизоотологический мониторинг инфекционных болезней свиней в Уральском экономическом районе / И. М. Донник, О. Г. Петрова, А. Г. Исаева [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2013. – № 2 (108). – С. 9-12.

371. Эфферентная терапия / под ред. А. . Костюченко. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2000. – 432 с.

372. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, И. Сороковиков // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 23-27.

373. 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, O. Popova, A. Kostrova, L. Agafonova // VMAEE-II-2023), Vol. 3011. – New York: AIP PUBLISHING, 2023. – P. 20027.

374. Advanced mycotoxin control and decontamination techniques in view of an increased aflatoxin risk in Europe due to climate change / M. Loi, A.F. Logrieco, T. Pusztahelyi [et al.] // Frontiers in Microbiology. Sec. Food Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – DOI 10.3389/fmicb.2022.1085891.

375. Aflatoxin contamination in food crops: causes, detection, and management: a review / A. Kumar, H. Pathak, S. Bhadauria, J. Sudan // Food Production, Processing and Nutrition. – 2021. – Vol. 3. – Article 17. – URL: <https://doi.org/10.1186/s43014-021-00064-y>.

376. AIoT for sustainable manufacturing: overview, challenges, and opportunities / A. Matin, M.R. Islam, X. Wang [et al.] // Internet of Things. – 2023. – Vol. 24. – Article 100901.

377. Altomare, C. Mycotoxins and mycotoxigenic fungi: risk and management. A challenge for future global food safety and security / C. Altomare, A.F. Logrieco, A Gallo // Encyclopedia of Mycology / eds.: Ó. Zaragoza, A. Casadevall. – 2021. – Vol. 1. – P. 64-93. – URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819990-9.00032-9>.

378. Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals / P. Berny, F. Caloni, S. Croubels [et al.] // Veterinary Journal. – 2010. – Vol. 183. – P. 255-259. – DOI 10.1016/j.tvjl.2009.03.034.

379. Animal poisoning in Europe. Part 3: Wildlife / R. Guitart, M. Sachana, F. Caloni [et al.] // *Veterinary Journal*. – 2010. – Vol. 183, № 3. – P. 260-265.
380. Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review / L. Bacakova, M. Vandrovцова, I. Kopova, I. Jirka // *Biomaterials science*. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 974-989.
381. Assefa, A. Maintenance of Fish Health in Aquaculture: Review of Epidemiological Approaches for Prevention and Control of Infectious Disease of Fish / A. Assefa, F. Abunna // *Veterinary Medicine International*. – 2018. – Vol. 26. – Article 5432497. – DOI 10.1155/2018/5432497.
382. Association between aminotransferase/alanine aminotransferase ratio and cardiovascular disease mortality in patients on peritoneal dialysis: a multi-center retrospective study / X. Feng, Y. Wen, F.F. Peng [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2020. – Vol. 21. – P. 209.
383. Baillie-Hamilton, P.F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic / P. F. Baillie-Hamilton // *Journal of alternative and complementary medicine*. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 185-192.
384. Behrens, B. Beitrag zur Bestimmung der LD und der Berechnung ihrer Fehlerbreite / B. Behrens, L. Schlosser // *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. – 1957. – Vol. 230. – P. 59-72.
385. Bertók, L. Role of endotoxins and bile acids in the pathogenesis of septic circulatory shock / L. Bertok // *Acta chirurgica Hungarica*. – 1997. – Vol. 36, № 1/4. – P. 33-36.
386. Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: a pilot study / J. F. Muniz, L. McCauley, J. Scherer [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2008. – Vol. 227, № 1. – P. 97-107.
387. Booker, C. W. Bovine respiratory disease treatment failure: impact and potential causes / C. W. Booker, B. V. Lubbers // *Veterinary clinics of North America. Food animal practice*. – 2020. – Vol. 36, iss. 2. – P. 487-496. – DOI 10.1016/j.cvfa.2020.03.007.

388. Briffa, J. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans / J. Briffa, E. Sinagra, R. Blundell // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6, iss. 9. –e04691. – DOI 10.1016/j.heliyon.2020.e04691.

389. Channaiah, L. Mycotoxins and food safety concerns / L. Channaiah // *Microbiology*. – 2014. – № 5. – P. 5-7.

390. Chatterjee, R. Effect of agricultural chemicalization on health and sanitation of farm women and children / R. Chatterjee, S.K. Acharya // *Journal of agroecology and natural resource management*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 153-156.

391. Chemical and conformational study of the interactions involved in mycotoxin complexation with β -D-glucans / A. Yiannikouris, G. André, L. Poughon [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2006. – Vol. 7, №. 4. – P. 1147-1155.

392. Chen, W. Spatial and temporal changes in ecosystem service values in karst areas in southwestern China based on land use changes / W. Chen, X. Zhang, Y. Huang // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2021. – Vol. 28. – P. 45724-45738.

393. Christensen, C. M. Effect on the white rat uterus of a toxic substance isolated from *Fusarium* / C. M. Christensen, G. H. Nelson, C. J. Mirocha // *Applied Microbiology*. – 1965. – Vol.13, № 5. – P. 653-659.

394. Climate change and reproductive biocomplexity in fishes: innovative management approaches towards sustainability of fisheries and aquaculture / A. Mitra, F.K. Abdel-Gawad, S. Bassem [et al.] // *Water*. –2023. – Vol. 15. – P. 725. – DOI 10.3390/w15040725.

395. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury / P. Grandjean, P. Weihe, R. F. White [et al.] // *Neurotoxicology and teratology*. – 1997. – Vol. 19, № 6. – P. 417-428.

396. *Current protocols in toxicology* / editorial board, Mahin D. Maines (editor-in-chief) ... [et al.]/ Maines, Mahin D //New York : John Wiley and Sons, p. 700

397. Dawson, A. B. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red s / A. B. Dawson // *Stain Technology*. – 2009. –Vol. 1. –P. 123-124. – DOI 10.3109/10520292609115636.

398. Determination of heavy metal levels and health risk assessment of raw cow milk in Guelma Region, Algeria / Ali Boudebbouz, Sofiane Boudalia, Aissam Bousbia [et al.] // *Biological Trace Element Research*. – 2023. – Vol. 201, №. 4. – P. 1704-1716.
399. Dias Batista L. F., Norris A. B., Adams J. M., Hairgrove T. B., Tedeschi L. O. Technical Note: The comparison of pH and redox potential in different locations in the reticulo-rumen of growing beef steers supplemented with different levels of quebracho extract. *Journal of Animal Science*. 2021; 99(10):skab260. DOI: <https://doi.org/10.1093/jas/skab260>
400. Ecological disturbances and abundance of anthropogenic pollutants in the aquatic ecosystem: Critical review of impact assessment on the aquatic animals / S. Thanigaivel, S. Vickram, N. Dey [et al.] // *Chemosphere*. – 2023. – Vol. 313. – 137475 – DOI 10.1016/j.chemosphere.2022.137475.
401. Effect of pesticide residues on health and different enzyme levels in the blood of farm workers from Gadap (rural area) Karachi-Pakistan / M. Ahmed Azmi, S.N.H. Naqvi, M. Arshad Azmi, M. Aslam // *Chemosphere*. – 2006. – Vol. 64, № 10. – P. 1739-1744.
402. Effects of humic acid and organic acids supplements on performance, meat quality, leukocyte count, and histopathological changes in spleen and liver of broiler chickens / A. Akaichi, A. Jebali, M. Benlarbi [et al.] // *Research in Veterinary Science*. – 2022. – Vol. 150. – P. 179-188.
403. Elamin, M.E.M.O. Poisoning by metals / M.E.M.O. Elamin, S.M. Bradberry, J.W. Dear // *Medicine*. – 2024. – Vol. 52, iss. 6. – P. 380-382. – DOI 10.1016/j.mpmed.2024.03.005.
404. El-Saeid, M. H. Levels of pesticide residues in breast milk and the associated risk assessment / M. H. El-Saeid, A.S. Hassanin, A.Y. Bazeyad // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2021. – Vol. 28, №. 7. – P. 3741-3744.
405. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health / P. B. Tchounwou, W. K. Ayensu, N. Ninashvili, D. Sutton //

Environmental Toxicology: An International Journal. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 149-175.

406. Escrivá, L. In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: a review / L. Escrivá, G. Font, L. Manyes // Food and Chemical Toxicology. – 2015. – Vol. 78. – P. 185-206.

407. Fairbrother, A. Ecotoxicology Terrestrial / A. Fairbrother, B. Hope // Encyclopedia of Toxicology / ed. P. Wexler. – Second ed. – Elsevier, 2005. – P. 138-143.

408. Flavonoids in Kidney Health and Disease / F. Vargas, P. Romecín, García-Guillén A.I. [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – DOI 10.3389/fphys.2018.00394.

409. Fungal contamination and mycotoxins in aquafeed and tissues of aquaculture fishes and their biological control / A. Bashorun, Z. Hassa, M. Al-Yafei, S. Jaoua // Aquaculture. – 2023. – Vol. 576. – Article 739892.

410. Gafurova, N. Dynamics of features of etiology, clinical course and structure of purulent-inflammatory diseases in children / N. Gafurova // Science and innovation. Series D. – 2024. – Vol. 3, iss.4. – P. 69-73.

411. Gomiero, T. Organic agriculture: impact on the environment and food quality : chapter 2 / T. Gomiero // Environmental impact of agro-food industry and food consumption. – Academic Press, 2021. – P. 31-58. – DOI 10.1016/B978-0-12-821363-6.00002-3.

412. Gruber-Dorninger, C. Global mycotoxin occurrence in feed: a ten-year survey / C. Gruber-Dorninger, T. Jenkins, G. Schatzmayr // Toxins (Basel). – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 375. – DOI 10.3390/toxins11070375.

413. Horton, A. A. Microplastics: an introduction to environmental transport processes / A. A. Horton, S. J. Dixon // Wiley Interdisciplinary Reviews: Water. – 2018. – Vol. 5, №. 2. – e1268.

414. How to measure renal function in clinical practice / J. Traynor, R. Mactier, C. C. Geddes, J. G. Fox // BMJ. – 2006. – Vol. 333, iss. 7571. – P. 733-737.

415. In vitro assessment of adsorbents aiming to prevent deoxynivalenol and zearalenone mycotoxicoses / M. Sabater-Vilar, H. Malekinejad, M. H. Selman [et al.] // *Mycopathologia*. – 2007. – Vol. 163. – P. 81-90.

416. Increased intestinal inflammation and digestive dysfunction in preterm pigs with severe necrotizing enterocolitis / A. C. F. Stoy, P. M. H. Heegaard, K. Skovgaard [et al.] // *Neonatology*. – 2017. – Vol. 111, № 4. – P. 289-296. – DOI 10.1159/000452614.

417. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers / A. F. Hernández, M. Amparo Gómez, V. Pérez [et al.] // *Environmental Research*. – 2006. – Vol. 102, № 1. – P. 70-76.

418. Influence of laparoscopy and laparotomy on gasometry, leukocytes and cytokines in a rat abdominal sepsis model / I. Araújo Filho, A.A. Honorato Sobrinho, A. C. Rego [et al.] // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 74-79.

419. Jandacek, R. J. Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics / R. J. Jandacek, P. Tso // *Lipids*. – 2001. – Vol. 36, № 12. – P. 1289-1305. – DOI 10.1007/s11745-001-0844-z.

420. Kabak, B. Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review / B. Kabak, A. D. W. Dobson, I. Var // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2006. – Vol. 46, № 8. – P. 593-619.

421. Kärber, G. Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche / G. Kärber // *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. – 1931. – Vol. 162. – S. 480-483.

422. Kirwan, J. Food security framing swith in the UK and the integration of the local food systems / J. Kirwan, M. Damian // *Journal of Rural Studies*. – 2013. – Vol. 29. – P. 91-100.

423. Koshinsky, H. A. Trichothecene synergism, additivity and antagonism: The significance of the maximally quiescent ratio / H. A. Koshinsky, G. G. Khachatourians // *Natural Toxins*. – 1992. – Vol.1. – P. 38-47.

424. Kossmann, S. Renal dysfunction in chemical plant workers producing dust pesticides / S. Kossmann, J. Tustanowski, B. Kolodziej // *Medycyna Pracy*. – 2001. – Vol. 52, № 4. – P. 253-256.
425. Krigman, M. R. Neuropathology of heavy metal intoxication / M. R. Krigman // *Environmental health perspectives*. – 1978. – Vol. 26. – P. 117-120.
426. Lead poisoning epidemiology, challenges and opportunities: first systematic review and expert / W. S. Al Sukaiti, M. A. Al Shuhoumi, H. I. Al Balushi [et al.] // *Environmental Advances*. – 2023. – Vol. 12. – DOI 10.1016/j.envadv.2023.100387.
427. Litchfield, J. T. Jr. A simplified method of evaluating dose-effect experiments / J. T. Jr Litchfield, F. Wilcoxon // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 1949. – Vol. 96, № 2. – P. 99-113.
428. Lotti, M. Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans / M. Lotti // *Handbook of pesticide toxicology* / ed. by R. I. Krieger. – 2. ed. – San Diego : Academic Press, 2001. – Chap. 51. – P. 1543-1585. – DOI 10.1016/B978-012426260-7/50054-9.
429. Lotti, M. Organophosphorus compounds / M. Lotti // *Experimental and clinical neurotoxicology* / ed. P. S. Spencer, H. H. Schaumburg, A. C. Ludolph. – 2 ed. – New York ; Oxford : Oxford University Press, 2000. – P. 898-925.
430. Macrophages inhibit *Aspergillus fumigatus* germination and neutrophil-mediated fungal killing / E. E. Rosowski, N. Raffa, B. P. Knox [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2018. – Vol. 14, № 8. – e1007229. – DOI 10.1371/journal.ppat.1007229.
431. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning / M. Eddleston, N.A. Buckley, P. Eyer, A.H. Dawson // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 597-607. – DOI 10.1016/S0140-6736(07)61202-1.
432. Masked mycotoxins: a review / F. Berthiller, C. Crews, C. Dall'Asta [et al.] // *Molecular nutrition and food research*. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 165-186.
433. Massova, I. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and beta-lactamases / I. Massova, S. Mobashery // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 1-17.

434. Mechanism of inhibition of contraction by cadmium in guinea-pig taenia coli / T. Nasu, H. Koshiba, K. Mase, Y. Ishida // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1983. – Vol. 35, № 8. – P. 505-510.
435. Miller, L. C. Estimation of LD₅₀ and its error by means of log-probit graph paper/ L. C. Miller, M. L. Tainter // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1944. – Vol. 57. – P. 261.
436. Mineral adsorbents for prevention of mycotoxins in animal feeds / M. C. Di Gregorio, D. V. De Neeff, A. V. Jager [et al.] // *Toxin Reviews*. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 125-135.
437. Molecular characterization of TEM-type beta-lactamases identified in cold-seep sediments of Edison Seamount (south of Lihir Island, Papua New Guinea) // J. S. Song, J. H. Jeon, J. H. Lee [et al.] // *Journal of microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 172-178.
438. Mostrom, M. S. Ruminant mycotoxicosis: an update / M. S. Mostrom, B. J. Jacobsen // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. – 2020. – Vol. 36, iss. 3. – P. 745-774.
439. Mycotoxins and their consequences in aquaculture: a review / A. Anater, L. Manyes, G. Meca [et al.] // *Aquaculture*. – 2016. – Vol. 451. – P. 1-10.
440. Natural co-occurrence of mycotoxins in foods and feeds and their in vitro combined toxicological effects / M. C. Smith, S. Madec, E. Coton, N. Hymery // *Toxins (Basel)*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 94.
441. Nutrient potentiate the responses of plankton community structure and metabolites to cadmium: a microcosm study / X. Bai, Y. Jiang, Z. Jiang [et al.] // *Journal of Hazardous Materials*. – 2022. – Vol. 430. – Article 128506. – DOI 10.1016/j.jhazmat.2022.128506.
442. Ochratoxin A producing fungi, biosynthetic pathway and regulatory mechanisms / Y. Wang, L. Wang, F. Liu [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 83.
443. Pentschew, A. Morphology and morphogenesis of lead encephalopathy / A. Pentschew // *Acta Neuropathologica*. – 1965. – Vol. 5, № 2. – P. 133-160.

444. Phytoremediation of metals and radionuclides / A. Thulasingh, S. Kannaiyan, V. A. Kannan, S. Govindarajan // *Microbial technologies in industrial wastewater treatment* / ed. M. P. Shah. – Singapore : Springer, 2023. – P. 185-214. – URL: https://doi.org/10.1007/978-981-99-2435-6_11.

445. 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.* – EDP SCIENCES S A, 2024. – P. 4022.

446. Pope, C. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action / C. Pope, S. Karanth, J. Liu // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 433-446.

447. 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, Moscow, 21–22 декабря 2023 г.* – EDP SCIENCES S A, 2024. – P. 4017.

448. Poppenga, R. H. Pesticide use and associated morbidity and mortality in veterinary medicine / R. H. Poppenga, F. W. Oehme // *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* / ed. R. Krieger. – 3 ed. – Academic Press, 2010. – Chap. 7. – P. 285-301. – DOI 10.1016/B978-0-12-374367-1.00007-0.

449. Pounds, J. G. Effect of lead intoxication on calcium homeostasis and calcium-mediated cell function: a review / J. G. Pounds // *Neurotoxicology.* – 1984. – Vol. 5, № 3. – P. 295-331.

450. Prakasam, A. Plasma and RBCs antioxidant status in occupational male pesticide sprayers / A. Prakasam, S. Sethupathy, S. Lalitha // *Clinica Chimica Acta.* – 2001. – Vol. 310. – P. 107-112.

451. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences / K. Rehman, F. Fatima, I. Waheed, M. S. H. Akash // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2018. – Vol. 119, № 1. – P. 157-184. – DOI10.1002/jcb.26234.

452. Realizing the values of natural capital for inclusive, sustainable development: Informing China's new ecological development strategy / H. Zheng, L. Wang, W. Peng [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 116, № 17. – P. 8623-8628.
453. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the arrive guidelines 2.0 / N. P. Du Sert, A. Ahluwalia, S. Alam [et al.] // *PLoS Biology*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – e3000411.
454. Ruminal degradation of quercetin and its influence on fermentation in ruminants / L. M. Berger, R. Blank, F. Zorn [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2015. – Vol. 98, № 8. – P. 5688-5698. – DOI 10.3168/jds.2015-9633.
455. Selaković, S. Ecological impact of changes in intrinsic growth rates of species at different trophic levels / S. Selaković, T. Säterberg, H. Heesterbeek // *Oikos*. – 2022. – Vol. 2022, № 4. – e08712.
456. Shiba, N. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute heart failure patients / N. Shiba // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79, iss. 7. – P. 1446-1447.
457. Smith, R. A. Bovine respiratory disease: looking back and looking forward, what do we see? / R. A. Smith, D. L. Step, A. R. Woolums // *Veterinary clinics of North America: Food animal practice*. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 239-251. – DOI 10.1016/j.cvfa.2020.03.009.
458. Steinhoff, H. J. Methods for study of protein dynamics and protein-protein interaction in protein ubiquitination by electron paramagnetic resonance spectroscopy / H. J. Steinhoff // *Frontiers in Bioscience*. – 2002. – Vol. 1, №7. – P. 97-110.
459. Study on the adsorption effect of diatomite on neosolaniol (NEO) in muskmelon fruits inoculated with *Fusarium sulphureum* / R. Zhang, H.-L. Xue, L. Li [et al.] // *International Journal of Food Engineering*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 257-264. – DOI 10.1515/ijfe-2020-0095.
460. Sub-NOAEL amounts of vinclozolin and xenoestrogens target rat chondrogenesis in vivo / T.-A. Auxietre, M.-F. Dumontier, I. Balguy [et al.] // *Biochimie*. – 2014. – Vol. 99. – P. 169-177.

461. Tahir, I. A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle / I. Tahir, K.I. Alkheraije // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2023. – Vol. 10. – DOI 10.3389/fvets.2023.1149720.

462. The effect of oral administration of zeolite on the energy metabolism and reproductive health of Romanian spotted breed in advanced gestation and post partum period / O.V. Giurgiu, D.I. Berean, A. Ionescu [et al.] // *Veterinary and Animal Sciences*. – 2024. – Vol. 23. – Article 100333.

463. The emerging risk of microplastics and nanoplastics on the microstructure and function of reproductive organs in mammals: A systematic review of preclinical evidence / R. C. Marcelino, R. M. Cardoso, E. L. B. C. Domingues [et al.] // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 295. – P. 120404.

464. 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 // *VMAEE-II-2023*, Vol. 3011. – New York: AIP PUBLISHING, 2023. – P. 20028.

465. The use of activated micronized zeolite clinoptilolite as a possible alternative to antibiotics and chestnut extract for the control of undifferentiated calf diarrhea: An in vitro and in vivo study / C. Cerbu, V.A. Ilaş, M. Czopowicz [et al.] // *Animals (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, №. 12. – P. 2284.

466. Trumbeckaite, S. Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function / S. Trumbeckaite, J.R. Opalka, C. Neuhof // *European journal of biochemistry*. – 2001. – № 5. – P. 1422–1429.

467. Tsikas, D. GC-MS and GC-MS/MS measurement of malondialdehyde (MDA) in clinical studies: Pre-analytical and clinical considerations / D. Tsikas // *Journal of Mass Spectrometry & Advances in the Clinical Lab*. – 2023. – Vol. 30. – P. 10-24.

468. Uchino, S. The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury / S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith // *Clinical Kidney Journal*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 187-191.

469. Uncoupling of protein aggregation and neurodegeneration in a mouse amyotrophic lateral sclerosis model / J.Y. Lee, Y. Kawaguchi, M. Li [et al.] // *Neurodegenerative Diseases*. – 2015. – Vol. 15. – P. 339-349.
470. Urea-Creatinine Ratio (UCR) After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Association of Protein Catabolism with Complication Rate and Outcome / W. Albanna, M. Weiss, M. Veldeman [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021. – Vol. 151. – e961-e971. – DOI 10.1016/j.wneu.2021.05.025.
471. Urine protein-to-creatinine ratio in cattle with subclinical renal disease / P.D. Katsoulos, L.V. Athanasiou, D. Psalla [et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2020. – Vol. 49. – P. 66-70.
472. Vandivort, T. C. General overview of toxicology / T.C. Vandivort, W. Casey, D.L. Eaton // *Reference module in biomedical sciences*. – Elsevier, 2024. – DOI 10.1016/B978-0-323-95488-4.00021-8.
473. Vasseur, P. Ecotoxicology, revisiting its pioneers / P. Vasseur, J. F. Masfaraud, C. Blaise // *Environmental science and pollution research international*. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 3852-3857.
474. *Veterinary toxicology. Basic and clinical principles* / ed. by R. C. Gupta. – Elsevier Science, 2007. – 1224 p.
475. Zang, Y. J. Cadmium / Y.J. Zang, B. Flannery // *Encyclopedia of food safety* / ed. G. W. Smithers. – 2 ed. – Academic Press, 2024. – P. 414-418. – DOI 10.1016/B978-0-12-822521-9.00116-7.
476. Zeolite, hepatoprotector and probiotic for aflatoxicosis in pigs international // L. Matrosova, S. Tanaseva, E. Tarasova [et al.] // *International journal of mechanical and production engineering research and development*. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 7053-7060.
477. Zhang, J. Environmental Toxicology, Statistics in / J. Zhang, A.J. Bailer, J.T. Oris // *Wiley StatsRef: Statistics Reference*. – 2014. – P. 1-8. – DOI 10.1002/9781118445112.STAT03795.PUB2.

9. ПРИЛОЖЕНИЕ

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и международным связям
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет ветеринарной медицины»
канд. ветеринар. наук, доцент



Г.С. Никитин

«26» апреля 2024 года

Карта обратной связи

Выдана **Поповой Ольге Сергеевне** в том, что результаты его научной работы по теме докторской диссертации: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве», используются на кафедре фармакологии и токсикологии, при выполнении научно-исследовательской работы, чтении лекций, проведении практических занятий с обучающимися факультетов ветеринарной медицины и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины». Протокол № 11 от 26.04.2024 года.

Заведующий кафедрой
фармакологии и токсикологии
ФГБОУ ВО СПбГУВМ,
кандидат ветеринарных наук,
доцент



Лунегов Александр Михайлович

196084, г. Санкт-Петербург,
ул. Черниговская, 5
ФГБОУ ВО СПбГУВМ
8 (812)387-11-58
e-mail: a.m.lunegov@mail.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновациям
ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА

имени К.И. Скрябина

доктор ветеринарных наук,

профессор

Л.А. Гнездилова



«13» мая 2024 года

Карта обратной связи

Выдана **Поповой Ольге Сергеевне** в том, что результаты ее научной работы по теме докторской диссертации: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве», используются на кафедре физиологии, фармакологии и токсикологии имени А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова, при выполнении научно-исследовательской работы, чтении лекций, проведении практических занятий с обучающимися факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина»

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина. Протокол № 14 от 07.05.2024 года

Заведующий кафедрой физиологии,
фармакологии и токсикологии
имени А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова,
доктор ветеринарных наук, кандидат
фармацевтических наук, доцент

Александр Александрович Дельцов

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
и цифровой трансформации
ФГБОУ ВО Нижегородский ГАТУ,
кандидат педагогических наук,
А.В. Шарина



«13» мая 2024 года

Карта обратной связи

Выдана Поповой Ольге Сергеевне в том, что результаты её научной работы по теме докторской диссертации: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве», используются на кафедре «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни», при выполнении научно-исследовательской работы, чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий с обучающимися ветеринарного факультета ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет».

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет». Протокол № 3 от 13.05.2024 года

Заведующая кафедрой «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет»,
кандидат ветеринарных наук,
доцент

Ольга Васильевна Вавина

603107, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97
ФГБОУ ВО Нижегородский ГАТУ
+7 (831) 214-33-49
e-mail: kancel-nnsatu@bk.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института ветеринарной медицины
кандидат ветеринарных наук, доцент



Ma

Д.М. Максимович

«8» мая 2024 года

Карта обратной связи

Выдана **Поповой Ольге Сергеевне** в том, что результаты её научной работы по теме докторской диссертации: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве», используются на кафедре морфологии, физиологии и фармакологии, при выполнении научно-исследовательских работ, чтении лекций, проведении практических занятий с обучающимися по специальности «Ветеринария» и направления подготовки «Ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет».

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ». Протокол № 12 от 06.05.2024 года.

Доктор биологических наук,
профессор, заведующий кафедрой
морфологии, физиологии и
фармакологии ФГБОУ ВО
«Южно-Уральский
государственный аграрный
университет»

Мифтахутдинов
Алевтин Викторович

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» Кафедра морфологии, физиологии и фармакологии
457100, Челябинская область, г. Троицк ул. Гагарина, 13.
Тел. 8(35163)25384 E-mail: nirugavm@mail.ru

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по образовательной
деятельности ФГБОУ ВО Омский ГАУ
канд.с.-х. наук

С.Ю. Комарова

« 25 » апреля 2024 года

Карта обратной связи

Выдана **Поповой Ольге Сергеевне** в том, что результаты ее научной работы по теме докторской диссертации: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве» используются на кафедре диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства при выполнении научно-исследовательской работы, чтении лекций, проведении практических занятий с обучающимися факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Омский ГАУ.

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины ИВМиБ ФГБОУ ВО Омский ГАУ, протокол № 8 от 25.04.2024 года.

Заведующий кафедрой
диагностики, внутренних незаразных болезней,
фармакологии, хирургии и
акушерства факультета
ветеринарной
медицины ИВМиБ,
ФГБОУ ВО Омский ГАУ,
доктор ветеринарных наук,
доцент

Татьяна Владимировна Бойко

644008, Сибирский федеральный округ,
Омская область, г. Омск, Институтская площадь,
+7 (3812) 65-11-46
e-mail: tvboiko@mail.ru



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
К ЗОЛОТОЙ МЕДАЛИ**

В номинации: «За достижения в области инноваций АПК»

ФГБОУ ВО СПБГУВМ

«Инновационная разработка «Устройство для проведения исследований процессов пищеварения в рубце жвачных животных IN VITRO»

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А. Н. ПАТРУШЕВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2023





МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

К СЕРЕБРЯНОЙ МЕДАЛИ

В номинации: «За достижения в области инноваций АПК»

**ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет
ветеринарной медицины»**

«РАЗРАБОТКА НАУЧНЫХ ОСНОВ ПРИМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ КЛИРИНС-МЕТОДОВ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ ГЕЛ-ТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ В
ПРОМЫШЛЕННОМ ЖИВОТНОВОДСТВЕ И В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ И
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СУБСТАНЦИЙ»

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АУТОН.



2024

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ**
Методические рекомендации

УДК: 615.246.2:636

ББК 52.8:48

Авторы:

Попова О.С.- канд.ветеринар.наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, Стекольников А.А.- проф., д.-р ветеринар.наук, академик РАН, Алехин Ю.Н. – д-р ветеринар. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «ВНИВИПФиТ».

Рецензенты:

Рецензент: д-р.биол.наук, проф. каф фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ Андреева Н.Л.

Рецензент: канд. биол. наук, зав. лабораторией ветеринарной санитарии ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» Тарасова Е.Ю.

Автор-составитель: Попова О.С.

Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве: метод.реком.-СПб.:, 2024.- 40 с.

Методические рекомендации по оценке функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве, предназначено для научных сотрудников и специалистов в области ветеринарии и зоотехнии, студентов и учащихся высших и средних учебных учреждений по направлениям подготовки Ветеринария и Зоотехния очной, заочной, и очно-заочной форм обучения.

Методические рекомендации одобрены и рекомендованы к изданию Методическим советом Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (протокол №1 от 17.01.2024г.)

Рекомендованы к публикации научным советом Секции зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук Российской академии наук (протокол №1, от 6 февраля 2024г)

ISBN 978-5-00105-890-8

© Коллектив авторов, 2024 г.
© ФГБОУ ВО СПбГУВМ, 2024г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВО

Настоящим актом подтверждаем, что в ООО «ЭкоТрейд Групп» прошла апробация и внедрение результатов диссертационной работы на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по шифру 4.2.1. - Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, Поповой Ольги Сергеевны доцента кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ на тему: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве». Из числа положений, которые представляют для нас производственный и коммерческий интерес следует отметить:

- Методические рекомендации «Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве», в которых изложены обоснование, выпускаемой нами продукции – кормовые сорбенты. Подробное изложение методов оценки сырья природного происхождения позволят нашим специалистам проводить сравнительную его оценку и рациональный выбор месторождений. Методы оценки эффективности применения кормовых сорбентов позволит самостоятельно оценивать эффективность выпускаемой продукции.

- Разработанные кормовые добавки «Фитопос» (для птиц, рыб и моногастричных животных (свиньи, пушные звери и др.) и «Фитопос-ПУМ» (для жвачных животных) состоят из компонентом природного происхождения, безвредны в процессе производства. В результате мы исключили риски негативного влияния на здоровье рабочих в процессе производства разработанных кормовых добавок.

- Проведена сравнительная оценка технологической приемлемости и эффективности различных форм выпуска разработанных кормовых добавок. Разработана технология производства новых кормовых добавок в виде гранул, в которой температура во время кавитационного диспергирования не превышала 60°C, частичное обезвоживание достигалось смешиванием влажной массы с диатомитом, а для прочности гранул во время естественного досушивания добавляли связующее вещество (декстрин). В результате наша организация без существенных изменений имеющихся технологий сумело освоить производство разработанных кормовых добавок.

- Разработанная система проведения комплексной оценки качества гранул позволила нам организовать контроль технологического процесса и выпускаемой продукции. При этом автор определил базовые параметры гранул: светло-коричневый цвет, размер в диапазоне от 1 до 7,5 мм, массовая доля влаги не выше 5,0%, крошимость - 4,9±0,08%.

- Проведенные автором исследования показали, что кормовые добавки линейки «Фитопос» безвредны для животных и обладают уникальной комбинацией свойств: деконтаминация желудочно-кишечного тракта, детоксикация организма и устранение постинтоксикационных нарушений. В результате была показана целесообразность их производства. При этом мы просим автора помочь нам в масштабировании производства, в частности представления в специальной литературе информации о разработанных средствах.

Заключение. Результаты диссертационной работы Поповой Ольги Сергеевны имеют бесспорное практическое значение, повышают эффективность использования природных ресурсов и предлагают варианты технологической модернизации их переработки, полученная информация даёт нам обоснование, и позволяют организовать промышленное производство инновационных средств детоксикации организма. Поэтому результаты диссертации должны быть внедрены в реальный сектор экономики, относящийся к производству биологически активных средств снижающих заболеваемость и повышающих продуктивность животных.

Директор



А.А.Подкорытов



Директор ООО «ЭкоТрейд Групп»

А.А. Подкорытов

СПРАВКА

ООО «ЭкоТрейд Групп» в лице Директора Подкорытова Андрея Александровича, действующего на основании Устава, разрешает Поповой Ольге Сергеевне доценту кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ использование при выполнении и оформлении диссертационной работы на тему: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве» данных, полученных в рамках выполнения Договора №06-НИР от 29 марта 2024, между ООО «ЭкоТрейд Групп» и ФГБОУ ВО СПбГУВМ.



СПК «Колхоз Ленинский путь»
Псковская область,
Пушкиногорский район
Д. Васильевское

«22» августа 2019г.

АКТ

производственных исследований препарата ригатирин

Мы, ниже подписавшиеся, главный ветеринарный врач СПК «Колхоз Ленинский путь» Ганькова А.С., ветеринарный врач Понамарев В.С., доцент кафедры фармакологии и токсикологии СПбГАВМ Попова О.С., составили настоящий акт в том, что в период с марта 2018г по август 2019 г, был произведён эксперимент, по изучению терапевтического эффекта фитосорбционного комплекса при диарее телят.

Опытной группе телят, вводили фитосорбционный комплекс в лечебной дозе 120 г/гол, что соответствует 1,5г/кг. Препарат готовили ежедневно, растворяли в 1,5-2 л теплой воды и задавали орально животным в течении 1 суток. Контрольной группе задавали комплексный препарат антидиарейко. Его растворяли в 1,5-2 л теплой воды и выпаивали животным. Препарат готовили ежедневно и задавали перорально в дозе 100г/гол.

Проведенные клинические исследования показали, что терапевтический эффект фитосорбционного комплекса составил - 90%, что соответственно выше по отношению к контролю на 6,7%. эффект от терапии диарее телят в контрольной группе препаратом антидиарейко составил 83,3%. Длительность лечения диарее у телят фитосорбционным комплексом составил 5 дней, что на 4 дня меньше, чем в той группе, где для лечения применяли препарат антидиарейко.

Главный ветеринарный врач

А.С. Ганькова

Ветеринарный врач

В.С. Понамарев

к.в.н., доц. Каф.фармакологии и токсикологии

О.С. Попова



УТВЕРЖДАЮ
Конкурсный управляющий
ОАО «Птицефабрика Ударник»


Д.В. Кучеров



АКТ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ИСПЫТАНИЙ по оценке эффективности кормовой добавки «Фитопос» на организм цыплят-бройлеров

Для проведения исследований по изучению влияния кормовой добавки «Фитопос» входят только нативные (природные) компоненты, согласно доклиническим исследованиям добавка относится к IV классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества».

Нами были проведены рандомизированные контролируемые исследования в рамках которого методом случайной выборки по очерёдности вывода были сформированы три группы визуально здоровых цыплят кросса Кобб-500: контроли отрицательный (n=57), в которой цыплята получали только основной рацион (ОР, комбикорм), контроль положительный (n=55) – помимо ОР задавали кормовую добавку «Бутитан ТМ» в возрасте с 1 по 45 день, а в опытной группе (n=60) – комплексного средства «Фитопос» в возрасте с 7 по 21 и с 28 по 42 день.

Кормовая добавка «Бутитан ТМ» была выбрана с учётом того, что в комбикорме и воде используемых для цыплят-бройлеров не обнаружили каких-либо токсических веществ, поэтому основной целью введения в рацион кормовых добавок было увеличение продуктивности и сохранности поголовья. «Бутитан ТМ» представляет собой микрокасулированный порошок, в состав которого входят экстракт сладкого каштана (эллаготанины), бутират кальция и пальмовое масло. Все группы находились в одном специализированном корпусе, где они содержались в отдельных боксах ограждения которых периодически передвигались для обеспечения плотности посадки 32,32,5 кг/м². Подстилка - опилки древесины хвойных пород толщиной укладки 7,8-9,5 см. Основной рацион состоял их специализированных кормов: «Старт» задавался в течении первых 14 сут. жизни, «Рост» - в возрасте от 15 до 30 сут, «Финиш» - от 31 до 48 сут.. Комбикорм и кормовые добавки задавали в чашечных кормушках.

Таблица 1 – Схема опыта и режим кормления

Показатели	Контроль отрицательный	Контроль положительный	Опытная группа
Рацион	Комбикорма	Комбикорм «Старт» + Бутитан ТМ 750 г/т (комбикорма)	Комбикорм, Фитопос 0,25 г/кг м.т. в

		Комбикорм «Рост», «Финиш» + Бутитан ТМ 400,0 г/т.	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

Из данных таблицы 1 видно, что применение бубитана в первую неделю жизни (брудерный период) повысило интенсивность роста цыплят, что проявилось в увеличении их массы тела на 1,7 г. В опытной группе в это время не применяли комплексное средство, поэтому масса тела птицы в ней существенно не отличалась от базового варианта. В период от 7 по 45 дня введение в рацион кормовых добавок положительно отразилось на интенсивности роста цыплят, что проявилось в увеличении среднесуточного привеса на 1,3 г/сут и веса птицы на заключительном этапе откорма на 57,2±0,25 г. Также отмечено положительное влияние кормовых добавок на состояние здоровья птицы, но при этом «Фитопос» оказалась более эффективным. Так, однородность стада в опытной группе была выше чем у группах отрицательного и положительного контроля соответственно на 8,7 и 4,0%, сохранность на 2,3 и 1,4%.

Таким образом, разработанное комплексное средство «Фитопос» не оказывает вредного влияния на организм птицы, поэтому она приемлема для применения в птицеводстве. Данная кормовая добавка оказывает положительное влияние на состояние здоровья и продуктивность птицы, что проявляется в увеличении сохранность и однородности поголовья, интенсивности роста цыплят-бройлеров и массы тушки на заключительном этапе откорма.

Подписи:

начальник площадки
птицевод-оператор
слесарь-оператор



М.Н. Наумова
И.А. Кикеле
С.А. Пименов

Утверждаю:

Проректор по научной работе, международным связям
и цифровой трансформации ФГБОУ ВО СПбГУВМ,
доцент, канд. ветеринар. наук

Г.С. Никитин

«17» Март 2023 г.

АКТ

апробации и внедрения результатов диссертационной работы

Настоящим актом подтверждается, что результаты диссертационной работы Поповой Ольги Сергеевны на тему «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве» прошли апробацию в условиях АО «Юбилейное» Хохольского района Воронежской области и показали высокую эффективность в плане мониторинга безопасности кормления животных, профилактики кормовых отравлений, снижения выраженности синдрома эндогенной интоксикации и обусловленных им патологий. Учитывая положительные результаты апробации, система мониторинга безопасности кормления животных и фитосорбент «Фитопос» были внедрены в технологию дорастивания и откорма молодняка крупного рогатого скота. Постоянное применение фитосорбента «Фитопос» в дозе 0,15-0,20 г/кг м.т., было начато в 2020 году по причине повышенного уровня заболеваемости преджелудков (руминит, ацидоз рубца) и конечностей (пододерматит асептический и гнойный, Болезнь Мортеларро, флегмона венчика, язва подошвы копытцев). В результате в течение трёх лет (2020-2023 г) заболеваемость дистального отдела конечностей у животных с массой тела 300-580 кг снизилась с 63,0% до 8,0%, исчезли случаи массового руминита и ацидоза рубца. В декабре 2022 года фитосорбент «Фитопос» в дозе 0,20-0,25 г/кг м.т. применялся на фоне вынужденного применения кукурузы, в которой было выявлено повышенное содержание Т-2 токсина (0,85 мг/кг, при норме менее 0,1 мг/кг) и фумонизина (6,17 мг/кг, при норме не более 5,0 мг/кг). Указанная концентрация микотоксинов вызывает у большинства (78,5%) животных симптомы острого отравления с высоким риском смерти (10,0%). Дача фитосорбента на фоне вынужденного использования контаминированной кукурузы в течении 30 дней позволило снизить токсичность рациона, исключить случаи массового отравления и гибели животных. Всего недоброкачественный корм и фитосорбент получали 800 животных, среди которых отсутствовали признаки массового отравления и констатировали только один случай (0,125%) вынужденного убоя. В дальнейшем недоброкачественный корм был заменён доброкачественным и фитосорбент отменён.

Подписи членов комиссии: (МП)
Генеральный директор АО «Юбилейное»

Е.А. Воищев

Зам. директора по производству АО «Юбилейное»

В.И. Никулин

Главный ветеринарный врач АО «Юбилейное»

О.В. Соломахина

УТВЕРЖДАЮ
 Ген.директор ООО "СУМСКОЙ ЛСП"
 Елисеев В. В.



(Handwritten signature)
 подпись, печать

АКТ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ИСПЫТАНИЙ об изучении переносимости и эффективности кормовой добавки «Фитопос» при её применении рыбам

Для проведения исследований по изучению влияния кормовой добавки на организм молодняка радужной форели использовали «Фитопос», в состав которой входят только нативные (природные) компоненты, согласно доклиническим исследованиям добавка относится к IV классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества».

Нами были проведены исследования по изучению переносимости кормовой добавки «Фитопос», в рамках которого методом подбора аналогов сформировали две группы (контроль и опыт), клинически здоровых особей, по 1000 голов в бассейне, объемом 1,5 м³.

В обеих группах рыба получала базовый рацион, соответствующий нормам кормления, но во второй группе (опыт) дополнительно задавали кормовую добавку «Фитопос» в дозе 0,25 г/кг). В течение всего опыта за рыбой вели постоянное наблюдение, результаты которого показали, что в начале опыта не было каких либо межгрупповых различий. В конце испытания, через 31 день, провели комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр, отбор проб артериальной крови для лабораторного анализа и патологоанатомическое вскрытие. Полученные при этом результаты показали, что все рыбы не имели визуальных признаков патологии. При вскрытии также не обнаружено достоверных межгрупповых различий. Так масса внутренних органов, в особенности печень, располагается в интервалах, не превышающих физиологические размеры, патологические изменения не выявлены, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния кормовой добавки «Фитопос» на организм исследуемых рыб. По результатам измерения показателей линейного роста форели можно сделать вывод, что значительных различий в контрольной и опытной группах по длине тела не зафиксировано.

Рассматривая результаты произведенных гематологических исследований крови у представителей радужной форели в контрольной и опытной группах, мы отметили, что данные показатели находятся в

допустимых интервалах морфологических и биохимических показателей. Количество эритроцитов и лейкоцитов не имело достоверных различий между контрольной и опытной группами, однако у рыб получавших «Фитопос» первый показатель имеет тенденцию к увеличению (на 5,9%), а второй – к уменьшению (на 3,09 %), что свидетельствует о более активной у них газотранспортной функции крови и стабильном иммунном статусе радужной форели. При биохимическом исследовании крови, не выявлены симптомы нарушения обмена веществ. Помимо этого нет патологических процессов в печени и сердце, что подтверждается нормальным уровнем активности аминотрансфераз и их соотношения. При этом у молоди из опытной группы коэффициент де Ритиса оказался на 23% ниже ($1,35 \pm 0,40$), чем в контроле ($1,66 \pm 0,050$), что указывает на сравнительно лучшую работу печени на фоне применения кормовой добавки. В нашем опыте содержание Fe, Ca, P и Mg в контрольной и опытной группах достоверно не различаются, также не нарушено их соотношение. Выявленный биохимический профиль у молодняка форели, которые получали кормовую добавку, указывает на отсутствие негативного влияния её на здоровье животных.

Таким образом, разработанное комплексное средство «Фитопос» не оказывает вредного влияния на организм рыбы, поэтому ее можно рекомендовать для применения в рыбоводстве. В состав данной кормовой добавки входят энтеросорбенты, гепатопротекторы, антиоксиданты и др. биологические активные вещества, которые будут способствовать нормализации нарушенного обмена веществ, что окажет положительное влияние на состояние здоровья и продуктивность рыбы.

Подписи:

Ихтиопатолог



Кузьмина Н.И.

Начальник инкубационного цеха



Пушилилин К.Н.



**АДМИНИСТРАЦИЯ
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Управление ветеринарии
Ленинградской области**

191311, Санкт-Петербург
ул. Смольного, 3
E-mail: veter47@lenreg.ru
Тел./факс: 539-51-51
Телефон: (812) 539-44-32

От		Управление ветеринарии ЛО
На №		01-13-5122/2024 12.12.2024

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

внедрения методических рекомендаций «Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве»

Настоящим актом подтверждаем, что в Управлении ветеринарии Ленинградской области проведена апробация и внедрение методических рекомендаций «Оценка функциональной активности энтеросорбентов и эффективности их применения в сельском хозяйстве», разработанных в соответствии с рабочей программой диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по шифру 4.2.1. - Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, Поповой Ольги Сергеевны доцента кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ на тему: «Токсико-терапевтические аспекты применения функциональных премиксов в животноводстве». Авторы рекомендаций: Попова О.С.- канд.ветеринар.наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, Стекольников А.А.- проф., д.-р ветеринар.наук, академик РАН, Алехин Ю.Н. – д-р ветеринар. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Методические рекомендации использовались при разработке планов лечебных и профилактических мероприятий в хозяйствах Ленинградской области, в частности, при обосновании выбора и оценки эффективности средств детоксикации организма животных. Помимо этого методы, изложенные в методических рекомендациях, использовали при проведении диспансеризации животных. Так в рамках обследования поголовья крупного рогатого скота;

- проведена оценка наличия и степени выраженности экзогенной интоксикации животных в поднадзорных хозяйствах, которая показала, что имеет место

региональный спектр абиотических факторов, обусловленный химизацией сельского хозяйства и поражением кормов микотоксинами,

- выявлено, что уровень экзогенной интоксикации у животных, оказывает достоверное влияние на заболеваемость желудочно-кишечного и респираторного тракта у телят, маститов и метритов у коров,

- проведен сравнительный анализ эффективности разных кормовых сорбентов в отношении выявленных экзотоксинов, в частности, отмечена высокая сорбционная активность премикса «Фитопос-РУМ»,

- проведен сравнительный анализ детоксикационной и метаболической активности ряда фармакологических средств, при этом отмечено достоверное снижение маркеров эндотоксикоза при применении «Фитопос-РУМ», «Бутофан ОР» и «Рекс Витал Электролиты», но менее выраженный эффект на фоне «Фитопос» и "Ковелос-Энергия",

- проведена корректировка технологий выращивания молодняка и схем лечения больных животных с внедрением элементов профилактической и терапевтической детоксикации организма животных.

Начальник
Управления ветеринарии
Ленинградской области



Л.Н. Кротов